

ПЕРИНАТОЛОГИЯ и Педиатрия

9 771992 589002 >



4 (76) 2018

Наш подписной индекс 22811

АКУШЕРСТВО

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

Журнал
«Перинатология
и Педиатрия»
реферруется
и индексируется:



Безперервна
медична освіта
(CME)

Група компаній



МедЕксперт

Забезпечення
2-х credit units

Навчальні семінари
для лікарів різних
спеціальностей

15 -16 ЛИСТОПАДА 2019

Україна, Київ

NOVEMBER 15 - 16, 2019

Ukraine, Kyiv

II International congress

RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS

АНТИБІОТИК



РЕЗИСТАНЦІЯ

Другий міжнародний конгрес

**РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ
АНТИБІОТИКІВ У СУЧАСНОМУ СВІТІ**

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Абатуров О.Є. (м. Дніпро)	Губертус фон Фосс (Німеччина)	Крамарьов С.О. (м. Київ)	Огородник А.О. (м. Київ)
Березенко В.С. (м. Київ)	Дронов О.І. (м. Київ)	Лаббе Андре (Франція)	Слепов О.К. (м. Київ)
Булавенко О.В. (м. Вінниця)	Дубров С.О. (м. Київ)	Лазоришинець В.В. (м. Київ)	Усоніс Вітас (Літва)
Вдовиченко Ю.П. (м. Київ)	Задорожна Т.Д. (м. Київ)	Лашшин В.Ф. (м. Київ)	Хусаин Ш. (Великобританія)
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ)	Зайченко Г.В. (м. Київ)	Ліві П. (Італія)	Хусайн Ш. (Великобританія)
Гнатейко О.З. (м. Львів)	Знаменська Т.К. (м. Київ)	Лиманська А.Ю. (м. Київ)	Ципкун А.Г. (м. Київ)
Говсєєв Д.О. (м. Київ)	Камінський В.В. (м. Київ)	Медведев М.В. (м. Дніпро)	Чернишов В.П. (м. Київ)
Гордієнко І.Ю. (м. Київ)	Кирилова Л.Г. (м. Київ)	Наконечна А. (Велика Британія)	Чернишова Л.І. (м. Київ)
	Коренєв М.М. (м. Харків)	Няньковський С.Л. (м. Львів)	

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 № 10 від 21.11.2018 р.

Підписано до друку 25.12.2018 р.

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95
Загальний наклад 5000 прим.
Зам. №26.12/01 від 26.12.2018
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

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

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, OAJ. International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), «Джерело».
Статтям журналу «Перинатологія та Педіатрія» надається DOI

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», 2018
©Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2018

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

Київ 2018

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-SHEAF

Antypkin Yuriy Gennadyovich — 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

Davidova Yuliya Volodymyrivna — 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

DEPUTY HEAD EDITOR:

Dronova Victoria Leonidivna — Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv

Kvashnina Lyudmila Viktorivna — 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

SCIENTIFIC ADVISERS:

Ventskiy Borys Mykhailovych — 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

Volosovets Oleksandr Petrovich — Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics No.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

Avramenko Tetyana Vasilyvna — 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

ACADEMIC SECRETARY:

Marushko Rostislav Volodymyrovich — 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

PROJECT DIRECTOR

Bakhtiarova Dana Olegivna

LAYOUT AND DESIGN

Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych

EXECUTIVE EDITOR

Sheiko Irina Olexandrivna

EDITORIAL BOARD:

Abaturov O.E. (Dnipro)
Berezenko V.S. (Kyiv)
Bulavenko N.V. (Vinnytsa)
Vdovichenko Yu.P. (Kyiv)
Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk)
Gnateiko O.Z. (Lviv)
Govseev D.O. (Kyiv)
Gordienko I.Yu. (Kyiv)
Hubertus Von Voss (Germany)

Dronov O.I. (Kyiv)
Dubrov S.O. (Kyiv)
Zadorozhna T.D. (Kyiv)
Zaichenko G.V. (Kyiv)
Znamenska T.K. (Kyiv)
Kaminskyi V.V. (Kyiv)
Kyrylova L.G. (Kyiv)
Korenev M.M. (Kharkiv)
Kramaryov S.O. (Kyiv)
Labbe A. (France)

Lazorishinets V.V. (Kyiv)
Lapshyn V.F. (Kyiv)
Livi P. (Italy)
Limanska A.Yu. (Kyiv)
Medvedev M.V. (Dnipro)
Nakonechna A. (Gray Britain)
Nyan'kovskiy S.L. (Lviv)
Ogorodnyk A.O. (Kyiv)
Slepov O.K. (Kyiv)

Usonis V. (Lithuania)
Husain S.
(Grate Britain)
Tsytkun A.G. (Kyiv)
Chernyshov V.P. (Kyiv)
Chernyshova L.I. (Kyiv)

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

The journal «Perinatology and pediatric» 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. 10 from 21.11.2018

Passed for printing 25.12.2018

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13.95.
Total circulation is 5 000 copies.
Ord. No. 26.12/01 from 26.12.2018
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 «Perinatology and pediatric. Ukraine» 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», 2018
©Group companies Med Expert, LLC, 2018

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

Kiev 2018

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический журнал

ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний журнал

PERINATOLOGY AND PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical journal

4 (76) 2018

СОДЕРЖАНИЕ

СОБЫТИЯ

Пост-релиз научно-практической конференции «Тромбопрофилактика в Украине. Сучасні світові тенденції», посвященной World Thrombosis Day (11 жовтня, м. Київ)

5

Пост-релиз I Международного конгресса «Рациональное использование антибиотиков. Antibiotic Resistance Stop!» (Київ, 15–16 листопада 2018 року)

8

Пост-релиз встречи с президентом Акредитационной рады непрерывной медицинской освіти США Гремом Макманом (11 грудня 2018 року)

14

CONTENTS

EVENTS

Post-release of the scientific-practical conference "Thromboprophylaxis in Ukraine. Contemporary World Trends", dedicated to World Thrombosis Day (October 11, Kyiv)

Post-release of I International Congress "Rational use of antibiotics. Antibiotic Resistance Stop!" (Kyiv, November 15-16, 2018)

Post-Release of the Meeting with the President of US Accreditation Council for Continuing Medical Education Graham McMahon (December 11, 2018)

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Давыдова Ю.В.
Обеспечение эффективных защитных концентраций фолиевой кислоты для профилактики перинатальных осложнений

17

Гордієнко І.Ю., Гребініченко Г.О., Тарапурова О.М., Величко А.В., Нікітчїна Т.В.
Аналіз даних комплексного пренатального обстеження при вродженій діафрагмальній килі у плода

22

Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Каюмова Р.Р.
Допплерометрические показатели кровотока в перешейке аорты плода и их ассоциации с синдромом ограничения роста плода и другими перинатальными исходами

28

PERINATOLOGY

ORIGINAL ARTICLES

Davydova Yu.V.
Supplementation of Effective Protective Folic Acid Concentrations for Perinatal Complications Prevention

Gordienko I.Y., Grebinichenko G.O., Tarapurova O.M., Velychko A.V., Nikitchina T.V.
Analysis of data of complex prenatal examination in cases of fetal congenital diaphragmatic hernia

Rasoul-Zadeh Y.G., Klimashkin A.A., Kayumova R.R.
Aortic isthmus doppler indices and their associations with intrauterine growth restriction and other perinatal outcomes

АКУШЕРСТВО

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Давыдова Ю.В., Дубров С.А., Сиромаха С.О., Лиманская А.Ю., Огородник А.А., Руденко К.В., Бутенко Л.П., Чижевская Е.А.
Заболевания сердца у женщин, ассоциированные с беременностью

33

Ліманська А.Ю., Тарнавська А.О., Давидова Ю.В.
Ентеросорбція як метод лікування хронічної хвороби нирок у вагітних

38

Тиха В.Г., Скрипченко Н.Я.
Спосіб корекції біоценозу піхви у породіль із лейоміомою матки

44

OBSTETRICS

ORIGINAL ARTICLES

Davydova Ju.V., Dubrov S.A., Siromaha S.O., Limanskaya A.Yu., Ogorodnyk A.A., Rudenko K.V., Butenko L.P., Chyzhevskaya E.A.
Cardiac diseases in women associated with pregnancy

Limanskaya A.Yu., Tarnavska A.O., Davydova Ju.V.
Enterosorption as a Method of Chronic Kidney Disease Treatment in Pregnant Women

Tykha V.G., Skripchenko N.Y.
Method of correction of biocenosis of vagina in women with leiomyoma of uterus

Булавенко О.В., Вознюк А.В., Костюченко А.В., Титаренко Н.В., Балабуєва С.В., Михальчук М.А., Пролигіна О.В., Льовкіна О.Л.
Що ми можемо змінити в профілактиці передчасних пологів у жінок із багатопліддям?

49

Скрипченко Н.Я., Невишна Ю.В., Карпенко О.П.
Застосування транскраніальної електростимуляції в підготовці до партнерських пологів

54

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ

ISUOG Практические рекомендации: УЗИ в родах

58

Bulavenko O.V., Vozniuk A.V., Kostyuchenko A.V., Tytarenko N.V., Balabueva S.V., Mykhalchuk M.A., Prolygina O.V., Lovkina O.L.
What can we change in the prevention of preterm birth in women with multiple pregnancies?

Skrpichenko N.Y., Nevyshna Y.V., Karpenko O.P.
The use of transcranial electrostimulation in preparation for partnership labor

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

ISUOG Practice Guidelines: intrapartum ultrasound

ПЕДИАТРИЯ

ОБЗОРЫ

Доброванов А., Кралинский К.
Свободный билирубин как предиктор нейротоксичности: вопрос будущего?

67

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дудник В.М., Жмурчук В.М.
Зміни еритроцитарних індексів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості захворювання та рівня контролю

74

Слабкий Г.О., Дудник С.В.
До питання сучасного стану деяких соціально-економічних детермінант дитячої смертності в Україні

78

Лук'янова І.С., Медведенко Г.Ф., Тарасюк Б.А., Головченко О.В., Солодущенко В.В.
Жовтяниці новонароджених: особливості ехографічних проявів

87

Дудник В.М., Фурман В.Г., Демянишина В.В.
Антифосфоліпідний синдром у дітей

93

Гайдучик Г.А.
Клініко-параклінічні особливості перебігу індукованого харчовими білками ентероколітичного синдрому у дітей раннього віку

99

Лисиця Ю.М.
Частота афективних розладів у підлітків Подільського регіону України

106

PEDIATRICS

REVIEWS

Dobrovanov O., Kralinsky K.
Unbound bilirubin as a predictor of neurotoxicity – the question of the future?

ORIGINAL ARTICLES

Dudnyk V.M., Zhmurchuk V.M.
Changes of erythrocyte indices in children with bronchial asthma, depending on severity of diseases and control level

Slabkiy G.O., Dudnyk S.V.
On the current state of some socio-economic determinants of child mortality in Ukraine

Lukianova I.S., Medvedenko G.F., Tarasiuk B.A., Golovchenko O.V., Solodushchenko V.V.
The sonographic features of neonatal jaundice

Dudnyk V.M., Furman V.G., Demianyshyna V.V.
Pediatric antiphospholipid syndrome

Haiduchik H.A.
Clinico-paraclinical features of the course of food-induced enterocolytic syndrome in young children

Lysytsia Yu.
Frequency of affective disorders in adults of the Podilsky region of Ukraine



Пост-реліз Науково-практичної конференції «Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції», присвяченої **World Thrombosis Day** (11 жовтня, м. Київ)

Міжнародне товариство з тромбозу та гемостазу в 2014 році заснувало Всесвітній World Thrombosis Day — 13 жовтня. Вже п'ятий рік поспіль весь світ відмічає цю дату шляхом проведення спеціальних заходів, освітніх форумів, широкого розповсюдження в ЗМІ та соціальних мережах. Кількість учасників даного руху зростає з кожним роком

У 2018 році Україна вдруге підтримала всесвітній рух, присвячений World Thrombosis Day. 11 жовтня у міжнародному виставковому конгрес-центрі «Український дім» (м. Київ) було проведено науково-практичну конференцію «Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції».

Захід проведено ГК «МедЕксперт» за підтримки МОЗ та НАМН України, НМАПО імені П.Л. Шупика, Київської міської державної адміністрації, Міжнародного товариства з тромбозів та гемостазу (ISTH), Асоціації кардіологів України, Асоціації з невідкладної кардіології. Конференцію організовано з метою

привернути увагу фахівців до проблеми тромбопрофілактики в Україні та ознайомити їх зі світовим досвідом і можливостями у боротьбі з цією патологією. Тромбоз і його найчастіші наслідки — інсульт та інфаркт є одними з провідних причин смертності пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Тому профілактика та виявлення тромбозу на ранніх стадіях — запорука збереження життя і попередження інвалідності.

Для того, щоб привернути увагу населення до цієї проблеми, у рамках заходу на телеканалі «Київ» у програмі «Громадська приймальня. Поради лікаря» було організовано виступ Пархоменка Олександра Миколайовича, члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора, президента Асоціації фахівців з невідкладної кардіології, керівника відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ» Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска «НАМН України».





Для підвищення обізнаності та стурбованості лікарів щодо факторів ризику, як власних так і своїх пацієнтів, у рамках конференції проводилось обстеження учасників на предмет виявлення чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Кожен присутній міг здати аналіз крові та дізнатись про свій ліпідний профіль, виміряти тиск, індекс

маси тіла та відсоток жирових відкладень в організмі, а також зробити кардіограму та УЗД судин нижніх кінцівок. Кожному учаснику було запропоновано заповнити спеціальну анкету, а наприкінці заходу було проаналізовано загальну статистику щодо наявності чинників ризику серцево-судинних захворювань в аудиторії.



Учасники конференції отримали унікальну можливість відкритого діалогу з фахівцями у галузі кардіології та кардіохірургії провідних науково-медичних закладів: ДУ «ННЦ» Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска «НАМН України», ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», ДУ «Інститут серця МОЗ України», ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, Харківська медична академія післядипломної освіти, Олександрівська клінічна лікарня м. Києва.

Своїм успішним досвідом поділилися представники Центральної міської лікарні м. Рівне, де проводиться навчання працівників з вия-

влення чинників ризику тромбозу – «Рутинна оцінка ризиків венозного тромбоемболізму у всіх госпіталізованих пацієнтів за шкалами CAPRINI і PADUA».

Загалом у роботі конференції взяли участь понад 600 спеціалістів з усієї України. Для тих, хто не зміг відвідати захід особисто, була доступна онлайн-трансляція.

Учасники конференції отримали національні сертифікати для врахування їх під час переатестації та, вперше, сертифікати міжнародного зразка на 3 *AMA PRA Category 1 Credits™*.

Наступна конференція, присвячена World Thrombosis Day, відбудеться 11 жовтня 2019 року у м. Києві.

www.wtd-ukraine.org





Пост-реліз I Міжнародного конгресу «Рациональне використання антибіотиків. Antibiotic Resistance Stop!» (Київ, 15–16 листопада 2018 року)



Впровадження антибіотиків стало революцією у боротьбі з інфекційними хворобами. Антибіотики також використовуються для лікування і профілактики інфекційних ускладнень при хірургічних втручаннях і маніпуляціях (у хіміотерапії, інтервенційній кардіології, трансплантації органів, акушерстві, неонатології, педіатрії).

Але в наш час будь-хто, будь-якого віку, у будь-якій країні може захворіти на антибіотикорезистентну інфекцію (ВООЗ). Поширення резистентності до антибактеріальних лікарських засобів стало глобальною загрозою людству, воно призводить до зменшення ефективності лікування інфекцій, небезпечних для життя; збільшення частоти та тривалості

госпіталізацій; витрат на охорону здоров'я; рівня смертності пацієнтів.

За останні роки не впроваджений жоден антибактеріальний препарат нового класу для лікування інфекцій, викликаних грамнегативними збудниками, зокрема тому, що розробка нових антибіотиків залишається малопривабливою для інвестицій внаслідок складності наукових досліджень, скорочення термінів застосування нового засобу через швидкий розвиток резистентності мікроорганізмів до нього.

Отже, поширення антибіотикорезистентності (АБР) і відсутність нових ефективних антибактеріальних лікарських засобів визначають загальнодержавне значення цієї проблеми, що потребує вжиття невідкладних заходів.





15–16 листопада 2018 р. у м. Києві відбувся I Міжнародний конгрес «Рациональне використання антибіотиків. Antibiotic Resistance Stop!». Конгрес було організовано у рамках Всесвітнього тижня правильного використання антибіотиків Групою компаній «МедЕксперт» у співпраці з Британським товариством з антимікробної хіміотерапії та за підтримки МОЗ України, НМАПО імені П.Л. Шупика, Української асоціації за доцільне використання антибіотиків та Асоціації анестезіологів України.

Захід зібрав близько 700 провідних фахівців у галузі охорони здоров'я — практичних

лікарів, фармакологів, мікробіологів із восьми країн світу. Учасники заслухали 60 доповідей та взяли участь у роботі 6 майстер-класів з управління АБР. Основними темами заходу стали: проблема зниження ефективності антибіотиків (АБ), вироблення стратегії стримування АБР, терапія стійких до АБ бактеріальних інфекцій при різних клінічних станах.

Конгрес став першим в Україні масштабним заходом, проведеним відповідно до вимог та стандартів акредитаційної ради безперервної медичної освіти США (ACCME) у рамках спів-



праці Siyemi Learning та Групи компаній МедЕксперт. Учасники конгресу отримали 14 міжнародних кредитів — *AMA PRA Category 1 Credits™*, які підтверджують якість післядипломного навчання на міжнародному рівні.

Іноземних та вітчизняних доповідачів об'єднала думка, що АБР ставить під загрозу основи сучасної медицини. Систематичне неправильне і надмірне застосування АБ у медицині, харчовій промисловості, сільському господарстві — проблема світового масштабу. Щороку зростає кількість смертей від інфекцій, спричинених антибіотикорезистентною флорою.

У своїх виступах доповідачі зазначили недосконалість системи інфекційного контролю в Україні; недоступність сучасних лабораторних методів діагностики АБР, медичних виробів для експрес-діагностики *in vitro*; невідповідність між знаннями про біологічні механізми дії антибіотиків та клінічною практикою; фактично відсутність освітніх програм з проблем АБР та кваліфікованого персоналу з мікробіологічної діагностики; недостатність та нераціональне використання фінансових ресурсів. Велика увага була приділена перспективам наукових досліджень, підготовки наукових та науково-педагогічних кадрів.

У травні 2015 р. ВООЗ прийняла Глобальний план дій щодо стійкості до протимікробних засобів. В Україні співробітниками НМАПО імені П.Л. Шупика розроблено проект Національної стратегії та Плану дій із боротьби з АБР. Одними з основних завдань стратегії є повернути увагу до проблеми, покращити обізнаність медичних працівників та досягти розуміння на всіх рівнях, у тому числі через комунікацію, просвітницькі заходи та навчання. У березні 2018 р. МОЗ України оприлюднило для обговорення проект розпорядження Кабінету Міністрів України «Про схвалення Державної стратегії щодо реалізації державної політики зі стримування розвитку стійкості до протимікробних препаратів 2018–2022 роки». План заходів у рамках стратегії, зокрема, містить розроблення механізму контролю за дотриманням відпуску АБ аптечними закладами виключно за рецептами лікарів; удосконалення та розширення системи нагляду за АБР; обмеження застосування протимікробних препаратів у якості стимуляторів росту у тваринництві, птахівництві та рослинництві; перегляд та оновлення клінічних протоколів з урахуванням міжнародних стандартів та рекомендацій щодо використання лікарських засобів широ-

кого спектра дії; приведення у відповідність до вимог ЄС лабораторної діагностики інфекційних хвороб та визначення чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів.

У рамках конгресу в окремій секції розглядалися питання управління АБР у педіатрії. З доповідями виступили: Єлизавета Шунько — завідувач кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, Марцена Зелінська — завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії Вроцлавського медичного університету, Марина Маменко — декан педіатричного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика, Ростислав Марушко — консультант ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

У ході обговорення було зазначено, що формування резистентності до антимікробних препаратів починається в короткі терміни після їх призначення. Мутантні клітини з'являються протягом кількох годин і швидко розмножуються, незважаючи на присутність антибіотика. До кінця лікування, навіть якщо воно проведено відповідно до рекомендацій, бактерії, на які впливав антибіотик, гинуть або припиняють своє розмноження, в той час як мутантні клітини присутні у значній кількості. Також у формуванні резистентності до антибіотиків важливу роль відіграє їх нераціональне застосування — короткі курси, низькі дози, відсутність визначення чутливості антибіотиків до мікрофлори. Особливо слід акцентувати увагу на препаратах, виробництво яких не відповідає стандартам, — це так звані *counterfeit*, або *fake*, які широко застосовуються в країнах, що розвиваються, де контроль за імпортованими препаратами досить низький.

До одного з найбільш ефективних методів зниження АБР належить імунопрофілактика захворювань, для лікування яких використовуються протимікробні препарати. Імунопрофілактика в даний час розглядається як частина довгострокової стратегії боротьби з глобальною проблемою АБР, що в кінцевому підсумку може знизити залежність людства від протимікробних препаратів. На відміну від АБ, вакцини мають перевагу, взаємодіючи з імунною системою. Відзначено дві фундаментальні відмінності між антибіотиками і вакцинами:

— фактор часу: коли призначається АБ, в організмі вже є значна кількість бактерій і їх різні штами, що створює умови для формування резистентності. На відміну від АБ, вакцини вводяться до інфікування організму. Їх роль



полягає в тому, що вони індукують імунну відповідь на можливе надходження патогенів у майбутньому, попереджаючи розмноження цих бактерій в організмі;

— фактор захисту: АБ зазвичай діють, націлюючись на певні білкові структури або механізми, що призводить до руйнування або пригнічення росту бактерій. Причому навіть однієї мутації може бути достатньо для того, щоб ліки перестали розпізнаватися, що спричиняє стійкість бактерії до антибактеріальних препаратів. На відміну від АБ, вакцини індукують імунний захист, який здатний протистояти величезній різноманітності бактеріальних білків/антигенів. Вакцини захищають від бактеріальних інфекцій, пригнічуючи колонізацію організму і подальше інфікування. Таким чином, відсутність необхідності призначення АБ знижує ризик розвитку резистентності до них.

Доповідачі звернули увагу присутніх на те, що лікування інфекцій у новонароджених повинно починатись лише за наявності клінічних ознак, лабораторні показники відіграють допоміжну роль у визначенні тривалості курсу або ефективності препарату, з бактеріальних досліджень діагностично значущими вважаються кров, ліквор, сеча. Усі інші локуси показують колонізацію. Принцип лікування — вчасно розпочати, а якщо підозра на інфекцію не підтвердилась — відмінити АБ на 3-ю добу.

Усі присутні вважали, що призначення АБ при ГРЗ у дітей має бути обмеженим, оскільки такі інфекції найчастіше викликані вірусами, проти яких АБ неефективні. За необхідності

призначення АБ, вибір препарату повинен ґрунтуватися на міжнародних та вітчизняних рекомендаціях та на концепції SMART USE — «розумне використання». У амбулаторних пацієнтів перевагу слід надавати АБ у пероральній формі випуску. Внутрішньовенне введення розглядається якщо дитина у важкому стані, має високий ризик системних ускладнень, наявна блювота, синдром мальабсорбції будь-якого генезу, низька комплаєнтність перорального прийому. Внутрішньом'язовий шлях введення не розглядається в жодному міжнародному протоколі! Ефективність терапії та необхідність зміни АБ оцінюється через 48–72 години від початку лікування.

Конгрес став важливим кроком на шляху подолання АБР в Україні. Учасники відзначили відсутність належного фінансування досліджень у сфері АБР; недостатність освітніх програм; гострий дефіцит швидких мікробіологічних тест-систем; значну поширеність необґрунтованих призначень АБ у рутинній практиці, відсутність своєчасної корекції та відміни терапії АБ.

Учасники визнали необхідність масштабної системної діяльності з управління АБР. Вони працюватимуть задля того, щоб в наступному році мати затверджений національний план боротьби з АБР та розпочати створення карти резистентності України. А 15–16 листопада 2019 р. фахівці матимуть змогу знову зустрітись на II Міжнародному конгресі «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic Resistance Stop!».

www.antibiotic-congress.com

РЕЗОЛЮЦІЯ I Міжнародного конгресу «Раціональне використання антибіотиків. Antibiotic resistance STOP!» (Київ, 15–16 листопада 2018 року)

Учасниками Конгресу визнана потреба в масштабних та постійних діях з управління АБР та визначено — **основні стратегічні цілі**: — досягти розуміння у суспільстві проблем АБР; раціонально застосовувати існуючі протимікробні препарати та медичні вироби для діагностики *in vitro* в охороні здоров'я людини та тварин; створити умови для стимулювання розробки нових методів терапії та лабораторної діагностики АБР.

Шляхом широкого обговорення сформульовані **основні принципи управління АБР**:

- «Єдине здоров'я» — виявлення АБР в Україні та внесення даних до Resistance Map. Здійснення контролю за використанням антибіотиків в охороні здоров'я, в якості стимуляторів росту та ветеринарній медицині та аграрному секторі відповідно до міжнародних стандартів.
- Співпраця: міждисциплінарна (між різними фахівцями в галузі медицини); міжвідомча (клінічна і ветеринарна медицина тощо); міжсекторальна (політичні партії, місцева влада, промисловість, фінансові органи, заклади вищої освіти, наукові установи, громадські організації, професійні асоціації, страхові компанії тощо повинні спільно працювати з метою посилення контролю над АБР); міжнародна (спільні епідеміологічні та інші наукові дослідження, клінічні випробування тощо).
- Визнання мікробіологічної діагностики та тестування чутливості виділених збудників до антимікробних препаратів невід'ємною частиною антимікробної терапії.

Важливими **напрямами належної практики** визнано:

- 1) запобігання виникненню інфекцій (для зменшення потреби в антибіотиках):
 - організація ефективних програм та заходів інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я відповідно до міжнародних стандартів;

- подальше впровадження програм вакцинації для профілактики бактеріальних інфекцій;
 - вакцинація від вірусних інфекцій тощо;
- 2) впровадження нових методів діагностики в практику охорони здоров'я через включення їх в стандарти та ринкові стимули їх застосування;
 - 3) подальший розвиток фармаконагляду, зокрема оптимізація процесу реєстрації випадків інфекцій, спричинених АБР, у тому числі пов'язаних з наданням медичної допомоги, які мають клінічне та епідеміологічне значення;
 - 4) удосконалення локальних протоколів з призначення антибіотиків для забезпечення:
 - виключення призначення антибіотиків за відсутності показань;
 - правил відбору зразків біологічного матеріалу від пацієнтів для мікробіологічного дослідження (мікроскопія, культуральне дослідження), визначення чутливості виділеного збудника до антибактеріальних лікарських засобів з дотриманням вимог правил забору та транспортування біоматеріалу;
 - впровадження в практичну діяльність закладів охорони здоров'я регламентів EUCAST щодо визначення чутливості до антибіотиків та інтерпретації результатів з метою застосування препаратів вузького спектра дії;
 - дозорного нагляду за АБР з використанням електронної бази даних (WHONET);
 - адекватного часу початку, тривалості антимікробної терапії;
 - раннього доступу до нових ефективних антибактеріальних лікарських засобів для пацієнтів з інфекційними захворюваннями у випадку полірезистентності;
 - використання фармакокінетично/фармакодинамічної моделі антибіотикотерапії, у тому числі при проведенні одноразової хірургічної профілактики та превентивної антибіотикотерапії;
 - 5) суворий контроль за відпуском антибіотиків в аптеках за рецептом;

6) терапевтичний моніторинг ефективності антибактеріальних лікарських засобів;

7) застосування генеричних препаратів лише за результатами їх біоеквівалентності.

Учасники Конгресу прийняли рішення звернутись:

1) до Кабінету Міністрів України з проханням:

- підтримати підготовлений Міністерством охорони здоров'я України проект розпорядження «Про затвердження Національного плану дій боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів» та терміново його впровадити;
- створити державний фонд фінансування на конкурсній основі інноваційних розробок, у тому числі молодих вчених, для підтримки наукових та освітніх, у тому числі спільних, міжвідомчих проектів з управління АБР;
- стимулювати інвестування в розробку та дослідження медичних виробів для експрес-діагностики *in vitro* та в розробку пілотних моделей виведення на ринок нових антибіотиків, які не передбачають взаємозв'язку між отриманням прибутку та обсягами продажу;

2) до Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства аграрної політики та продовольства України, Міністерства інформаційної політики України, Національної академії медичних наук України, Національної академії аграрних наук України з проханням:

- посилити інформаційно-просвітницьку кампанію з метою поглиблення розуміння у суспільстві ролі антибіотиків, їх цінності для охорони здоров'я, критичної необхідності їх належного використання;
- забезпечити створення посібників у різних форматах для певних груп (студенти закладів вищої медичної, фармацевтичної та ветеринарної освіти, медичні працівники, пацієнти тощо) з проблем управління АБР;
- активізувати підготовку фахівців охорони здоров'я та партнерів у галузі боротьби з АБР із використанням сучасних освітніх, у тому числі онлайн-ресурсів

(лекцій, семінарів, майстер-класів, тренінгових лабораторних центрів тощо);

3) до Міністерства охорони здоров'я України:

- розробити національні настанови з управління АБР, національну програму та алгоритми моніторингу поширення штамів, резистентних до дії антибактеріальних препаратів;
- створити національну референс-лабораторію з дослідження чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів та забезпечити її сучасним обладнанням і витратними матеріалами;
- забезпечити оснащення лабораторних підрозділів закладів охорони здоров'я сучасним лабораторним обладнанням, яке дозволяє в найкоротші терміни визначити збудника і його чутливість до антибактеріальних засобів та безперебійне постачання їх витратними матеріалами гарантованої якості;
- створити репозитарій даних мікробіологічних досліджень з різних географічних регіонів України, закладів охорони здоров'я тощо;
- забезпечити регулярний моніторинг належної практики фахівців охорони здоров'я (лікарів, епідеміологів, мікробіологів, провізорів, фармацевтів) з раціонального використання антибіотиків;
- посилити наукові дослідження: фундаментальні для визначення механізмів формування АБР; прикладні з виявлення нових маркерів АБР, оцінки ефективності та безпечності антибактеріальної, у тому числі комбінованої, терапії тощо.

4) до Української асоціації за доцільне використання антибіотиків, Національної лікарської ради України:

- продовжити діяльність з об'єднання зусиль науковців і фахівців різних галузей медицини, ветеринарії тощо, забезпечивши широкий обмін новою інформацією з питань АБР, отриманою на засадах доказової медицини, з використанням міжнародних підходів до визначення та інтерпретації результатів чутливості.



Пост-реліз

11 грудня 2018 року відбулася зустріч з президентом Акредитаційної ради безперервної медичної освіти США Гремом Макманом

У рамках запровадження системи безперервного професійного розвитку, відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 28.03.2018 року №302 «Про затвердження положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я», Група компаній «МедЕксперт» запросила до України для обміну досвідом президента Американської акредитаційної ради безперервної медичної освіти (ACCME) доктора Грема Макмана.

Система безперервної медичної освіти США вважається найбільш досконалою недержавною системою у світі. Головними напрямками діяльності ACCME є визначення, розробка та впровадження стандартів безперервної медичної освіти, яка використовується лікарями для підвищення їх компетенції з метою покращення якості надання медичної допомоги пацієнтам. ACCME здійснює акредитацію провайдерів/організаторів безперервної медичної освіти за стандартами США, а також на міжнародному рівні, створюючи структуру, яка

підтримує, надихає і мотивує лікарів у всьому світі повністю реалізувати свій освітній потенціал. Міжнародні кредити AMA PRA, які отримують лікарі на навчальних заходах, акредитованих ACCME, підтверджують якість післядипломного навчання та визнаються у всьому світі.

Українські спеціалісти мали унікальну можливість отримати інформацію з перших вуст та безпосередньо взяти участь у процесі реформування післядипломного професійного розвитку лікарів України.

11 грудня 2018 року у місті Києві на семінарі Групи компаній «МедЕксперт» — «Раціональна фармакологія у педіатрії при коморбідних станах», акредитованому за стандартами ACCME, відбулася зустріч доктора Грема Макмана з практикуючими спеціалістами.

Він відмітив, що у процесі запровадження безперервної медичної освіти та безперервного професійного розвитку лікаря в Україні існують такі самі проблеми, які були в США, та розповів, як медична спільнота США, починаючи з 1981 року, почала створення масштаб-





ної недержавної акредитаційної ради безперервної медичної освіти — АССМЕ. Міністерство охорони здоров'я і соціальних служб США не впливає на процес безперервної медичної освіти та ліцензування лікарів. Медична спільнота сама дбає про себе, створивши АССМЕ, яка повністю супроводжує процес акредитації, сертифікації та ліцензування безперервної медичної освіти. Вони роблять це на найвищому рівні, тому держава взагалі не втручається у процес. Безперервна медична освіта є обов'язковою умовою ліцензування. Доктор Макман поділився з українською медичною спільнотою досвідом АССМЕ, який вони накопичували майже 40 років, щоб допомогти нам скоротити період реформування та становлення нової системи безперервної медичної освіти. Він розповів, що вони вже акредитували майже 1800 організацій, серед яких лікарні, медичні спільноти, незалежні провайдери в усьому світі (майже 700 провайдерів), медичні видання та інші зацікавлені організації. Якщо ці організації виконують правила АССМЕ, то у процесі своєї освітньої діяльності вони можуть надавати кредити, які лікарі можуть у подальшому використовувати при отриманні та подовженні ліцензії. Доктор Макман наголосив, що в умовах технічного прогресу найважливішою є наявність різних видів навчання — лекції, майстеркласи, симуляційні тренінги, навчання у невеликих групах, он-лайн навчання, інтерактивні ігри тощо. Це допомагає задовольнити потреби лікаря в освіті, спростити доступ до навчальних матеріалів і, як наслідок, забезпечити постійне підвищення його компетенції.

У рамках свого візиту доктор Макман зустрівся з представниками МОЗ України, у тому числі з Олександром Лінчевським — заступником в.о. міністра охорони здоров'я. На зустрічі обговорювали основні шляхи подальшого розвитку системи безперервної медичної освіти України за міжнародними стандартами:

- наявність незалежного акредитатора;
- запровадження кредитної системи;
- дієва система підрахунку кредитів;
- управління комерційною незалежністю освіти;
- наявність акредитованих провайдерів, які забезпечують стандартизоване безперервне медичне навчання;
- ліцензування.

Також президент Американської акредитаційної ради з безперервної медичної освіти відвідав Національну медичну академію післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Під час спілкування зі своїми колегами Грем Макман наголосив, що безперервна медична освіта повинна відповідати стандартам:

- лікарі мають отримувати збалансовану освіту, яка ґрунтується на засадах доказової медицини;
- інформація має задовольняти реальні освітні потреби лікаря;
- навчальний процес має бути вільним від комерційного впливу;
- лікарі повинні проходити перевірку отриманих/засвоєних знань та мати можливість оцінити якість, актуальність та практичність отриманих знань;
- безперервна професійна освіти повинна підтримуватись та заохочуватись роботодавцем.



Під час зустрічі з ректором НМАПО імені П.Л. Шупика Юрієм Вороненком Грем Макман висловив надію на те, що подальше реформування медичної освіти в Україні буде поєднувати в собі як світовий досвід, так і національні особливості.

Також відбулась консультативна зустріч з керівництвом Всеукраїнської спілки безперервної медичної освіти, учасники якої отримали велику кількість корисної інформації та мотивацію до подальшого розвитку і стимулювання реформування безперервної медичної освіти України відповідно до міжнародних стандартів.

Американська модель безперервної медичної освіти зацікавила представників МОЗ та організаторів післядипломної освіти. Яскравий приклад реалізації такої моделі вже запроваджує в Україні перший акредитований організатор безперервної медичної освіти — Група

компаній МедЕксперт. Грем Макман був вражений українською гостинністю та готовністю МОЗ України, організаторів безперервного медичного навчання та українських лікарів брати участь у процесі реформування і приєднання до міжнародної медичної спільноти та підтвердив готовність подальшої підтримки розвитку процесу становлення безперервної медичної освіти в Україні. Розпочато консультативний процес між АССМЕ та МОЗ України для подальшого обміну досвідом.

Група компаній МедЕксперт висловлює подяку представникам МОЗ України та НМАПО імені П.Л. Шупика за підтримку та активну позицію у процесі реформування безперервної медичної освіти. Наша спільна мета — через постійний професійний розвиток та самовдосконалення лікарів покращити якість надання медичної допомоги населенню України.

УДК 616-053.1+616-053.31-084:577.164.17

Ю.В. Давыдова

Обеспечение эффективных защитных концентраций фолиевой кислоты для профилактики перинатальных осложнений

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):17-20; doi 10.15574/PP.2018.76.17

С учетом увеличения частоты коморбидности у беременных за последние двадцать лет, в том числе заболеваний, при которых изменяется всасывание фолатов из пищи, необходимо больше информировать общественность и медицинских работников о важности применения фолиевой кислоты 0,8 мг/сутки для обеспечения эффективной защитной дозы в крови женщин, планирующих беременность.

Принимая во внимание отсутствие планирования беременности в половине случаев в нашей стране и краткость окна потенциального позитивного воздействия для профилактики дефектов нервной трубки при наступлении беременности, целесообразно применять медицинский сертифицированный мультивитаминный комплекс с содержанием фолиевой кислоты 0,8 мг/сутки (Элевит Пронаталь) сразу после установления диагноза маточной беременности.

В случае выявленных полиморфизмов генов, кодирующих фолатный обмен и активацию рецепторов, необходимо назначать женщинам 0,8 мг/сутки фолиевой кислоты в прекоцепционном периоде, на этапе органогенеза и плацентогенеза.

Целесообразным является распространение информации о необходимости приема сертифицированного витаминно-минерального комплекса женщинами репродуктивного возраста при обращении их за любым видом медицинской помощи к врачам первичного звена, а также при профилактических осмотрах или обращении за гинекологической помощью к акушерам-гинекологам.

Ключевые слова: профилактика перинатальных осложнений, фолиевая кислота.

Supplementation of Effective Protective Folic Acid Concentrations for Perinatal Complications Prevention

Yu.V. Davydova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Given the increased frequency of comorbidity in pregnant women over the past twenty years, including diseases that hinder folate absorption from food, it is necessary to inform the public and health care providers about the importance of taking 0.8 mg/day of folic acid to ensure an effective protective dose in the blood of women who are planning pregnancy.

Taking into account the lack of pregnancy planning in half of cases in our country and the short window for potential positive impact for the prevention of neural tube defects during pregnancy, it is advisable to use medical certified multivitamin complex with folic acid content of 0.8 mg/day (Elevit Pronatal) immediately after intrauterine pregnancy is diagnosed.

In case of identified genes polymorphisms, which are encoding folate metabolism and receptor activation, 0.8 mg/day of folic acid should be prescribed to women in the preconception period, at the stage of organogenesis and placentogenesis.

It is advisable to disseminate information about the need to take certified vitamin-mineral complex by women of reproductive age when they apply for any kind of medical care to primary care physicians, as well as during routine examinations or calls for gynecological help to obstetrician gynecologists.

Key words: prevention of perinatal complications, folic acid.

Забезпечення ефективних захисних концентрацій фолієвої кислоти для профілактики перинатальних ускладнень

Ю.В. Давидова

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

З урахуванням збільшення частоти коморбідності у вагітних за останні двадцять років, у тому числі захворювань, за яких змінюється всмоктування фолатів з їжі, слід більше інформувати громадськість і медичних працівників про важливість застосування фолиєвої кислоти 0,8 мг/добу для забезпечення ефективної дози в крові жінок, які планують вагітність.

З огляду на відсутність планування вагітності в половині випадків у нашій країні і короткість вікна потенційної позитивної дії для профілактики дефектів нервової трубки при настанні вагітності, доцільно застосовувати медичний сертифікований мультивітамінний комплекс із вмістом фолиєвої кислоти 0,8 мг/добу (Елевіт Пронаталь) одразу після встановлення діагнозу маткової вагітності.

У разі виявлення поліморфізмів генів, що кодують фолатний обмін і активацію рецепторів, необхідно призначати жінкам 0,8 мг/добу фолиєвої кислоти в прекоцепційному періоді, на етапі органогенезу і плацентогенезу.

Доцільним є поширення інформації про необхідність застосування сертифікованого вітамінно-мінерального комплексу жінками репродуктивного віку під час їх звернення по будь-який вид медичної допомоги до лікарів первинної ланки, а також під час профілактичних оглядів або звернення по гінекологічну допомогу до акушерів-гінекологів.

Ключові слова: профілактика перинатальних ускладнень, фолієва кислота.

В XXI веке после многолетних дебатов о целесообразности приема (а также об эффективных дозах) фолиевой кислоты для профилактики акушерских и перинатальных осложнений разработаны рекомендации профильных ассоциаций ведущих стран мира относительно сроков назначения и длитель-

ности приема препаратов, содержащих фолиевую кислоту.

В 1960-х годах Хиббардом и Смитчеллом выдвинута гипотеза о связи возникновения дефектов нервной трубки (ДНТ) у детей с низким уровнем фолиевой кислоты у их матерей во время беременности. В 1970–1980-х го-

дах сделаны попытки проведения наблюдательных исследований с целью снижения рисков возникновения ДНТ путем преконцепционного применения фолиевой кислоты [10].

Однако возникли вопросы о дозировке фолиевой кислоты для профилактики ДНТ на основании данных двух рандомизированных контролируемых исследований, а также ряда когортных и гнездовых исследований [1, 15].

Так, при изучении семей, в которых выявлены случаи ДНТ, доказана эффективность применения фолиевой кислоты в дозе 4 мг/сутки. В масштабном исследовании семей, в которых не выявлены случаи ДНТ, продемонстрирована эффективность дозы 0,8 мг/сутки в программе преконцепционной профилактики [14].

В результате данных исследований многими национальными и квазинациональными организациями, такими как FDA, Health Canada и другими, разработаны рекомендации по фортификации муки фолиевой кислотой в 1997–1998 гг. На сегодня более 50 стран используют фортификацию муки и других продуктов фолиевой кислотой, что способствует снижению частоты ДНТ. Вместе с тем продолжаются дальнейшие исследования по оптимальной дозировке и длительности приема препаратов фолиевой кислоты женщинами репродуктивного возраста.

Если в 1995 г. Daly et al. доказано, что оптимальной дозой профилактики ДНТ является концентрация фолиевой кислоты в материнских эритроцитах в 906 нмоль/л, а дальнейшее увеличение дозы приема препарата не приводит к снижению частоты ДНТ, то через 20 лет получены совершенно другие данные [5].

Так, в 2014 г. Crider et al. опубликованы результаты двух когортных исследований в Китае по изучению эффективности доз фолиевой кислоты 0,1 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 4 мг/сутки и 4 мг/неделю. В данном исследовании доказано, что эффективная для профилактики ДНТ концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах матери составляет 1500 нмоль/л, что на 66% выше, чем в исследованиях Daly et al. [3, 5].

На сегодня доказано, что метаболизм (и влияние на него фолиевой кислоты) зависит от множества различных факторов, поэтому вполне реально, что для максимизации защитного воздействия на плод необходимо более 0,4 мг/сутки [1, 2, 6].

Но, что особенно важно в исследованиях последних лет, — это длительность приема препаратов фолиевой кислоты для достижения

эффективной концентрации. Так, в нескольких исследованиях показано, что у женщин, не получавших ранее достаточного количества фолиевой кислоты, для достижения стабильной эффективной концентрации в эритроцитах необходимо примерно в течение года принимать препарат фолиевой кислоты или потреблять ее с продуктами питания [4, 8, 10].

Какие мы видим проблемы нарушения compliance профилактического приема фолиевой кислоты? Во-первых, это — отсутствие планирования беременности. Так, по различным оценкам, около 50% женщин не планируют беременность и, следовательно, зачастую не принимают фолиевую кислоту до зачатия. Учитывая, что закрытие нервной трубки завершается к 28-му дню после зачатия, существует мало времени с момента, когда женщина узнает о своей беременности, и до окончания окна профилактического действия приема фолиевой кислоты в авральном режиме.

С этой фармакологической точки зрения, целесообразно назначать фолиевую кислоту в дозе 0,8 мг/сутки, а если женщина относится к группе крайне высокого риска (ДНТ в анамнезе), то более высокую дозу фолиевой кислоты (5 мг/сутки), с целью достижения высоких концентраций фолиевой кислоты в сыворотке крови для развивающейся нервной трубки [2, 7, 15].

Во-вторых, нужно обязательно подчеркнуть, что многие женщины не употребляют достаточного количества фолиевой кислоты в своем рационе. Как правило, они недостаточно едят овощей, богатых фолатами, таких как бобы, чечевица, шпинат и другие листовые овощи из органических источников без какой-либо кулинарной обработки. Кроме того, натуральные пищевые фолаты являются нестабильными соединениями, и во время обработки пищи теряется активность витаминов. Таким образом, до 70% фолатов могут быть уничтожены путем размалывания и выпекания [9, 12, 15].

В-третьих, есть еще такой немаловажный факт, как уменьшение потребления многими женщинами углеводов, следовательно, избегание потребления хлеба и изделий на основе муки, обогащенных фолиевой кислотой. Также увеличивается количество женщин, избегающих глютена при таких заболеваниях, как целиакия; а отказ от глютеносодержащих мучных продуктов означает, что эти женщины не получают преимуществ от обогащения муки фолиевой кислотой [10, 15].

Кроме того, женщины, длительно применявшие оральные контрацептивы, для достижения необходимых защитных концентраций должны принимать фолиевую кислоту в дозе 0,8 мг/сутки, что доказано результатами проведенного метаанализа 27 исследований [4, 8, 12].

В клинике для беременных с коморбидностью особое значение имеет сочетание увеличения возраста при рождении ребенка и роста при этом частоты коморбидности, то есть двух и более соматических заболеваний. Так, до 5% женщин старшего репродуктивного возраста страдают заболеваниями, связанными с нарушением всасывания, такими как болезнь Крона, поэтому эти женщины в прекоцепционном периоде также должны принимать фолиевую кислоту в дозе 0,8 мг/сутки [1, 10, 13].

Отдельно остановимся на рисках развития ДНТ у плодов, если у их матерей выявляются полиморфизмы генов, кодирующих отдельные звенья фолатного и пуринового обмена (табл.) [1, 2, 8, 9, 10, 11].

По данным таблицы, в прекоцепционном периоде и первом триместре беременности логичным является применение фолиевой кислоты в дозе 0,8 мг/сутки. Описанные выше полиморфизмы связаны с риском недостижения защитной системной концентрации фолиевой кислоты, а применение фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг/сутки в данной ситуации вряд ли обеспечит эффективную защитную концентрацию, поэтому целесообразным является увеличение дозы.

Итак, профилактическое применение фолиевой кислоты возможно в трех основных направлениях с учетом социальных и медицинских аспектов реализации превентивных программ.

Первое, и теоретически наименее затратное, — обеспечение диеты, богатой фолатами и другими витаминами, что при современных агротехнических и агрохимических технологиях является трудно достижимым.

Второе, возможно, оптимальное, — прием поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту в дозе 0,8 мг/сутки в период периконцепции. Необходимо отметить, что большинство беременностей не запланированы, и даже при запланированных беременностях этот тип первичной профилактики широко не используется.

Третье, возможное к использованию у женщин с более низким социально-экономическим статусом и уровнем образования, среди которых выше частота незапланированных беременностей, — потребление продуктов, промышленно обогащенных фолиевой кислотой и витаминами группы В.

Принимая во внимание все вышесказанное, можно сделать следующие **выводы**.

С учетом увеличения частоты коморбидности у беременных за последние двадцать лет, в том числе заболеваний, при которых изменяется всасывание фолатов из пищи, необходимо больше информировать общественность и

Таблица

Влияние полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты и активации рецепторов

Полиморфизм гена	Объект влияния	Конечное воздействие
Генотип метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) — MTHFR TT	TT <CC	Более низкие концентрации фолата, недостаточные для эффективной защитной дозы
SNP, кодирующий рецептор редуцированного фолата (A80G)	Нарушение способности переносить фолаты в цитоплазму	Этот SNP ассоциирован с дефектами нервной трубки, особенно в тех случаях, когда беременная не принимала фолиевую кислоту в прекоцепционном периоде
SNP в гене метилентетрагидрофолатдегидрогеназы-1 (MTHFD1), G1958A	MTHFD обеспечивает 10-формил-ТНФ, необходимый для синтеза пурина	Недостаточная доступность фолата для пуринов может привести к разрывам ДНК и повреждению хромосом. Показано, что делеция пар оснований в гене дигидрофолатредуктазы (DHFR) повышает риск рождения ребенка с расщелиной позвоночника
Полиморфизм MTHFR C667T	Приводит к термолабильной форме фермента	У матерей с этим полиморфизмом число детей с ДНТ увеличилось в 2 раза (отношение шансов 2,0 [95% ДИ 1,5–2,8])
Полиморфизм MTHFR C667T Второй SNP в этом гене (A1298C)	Приводит к сниженной активности фермента	Повышает риск рождения ребенка с расщелиной позвоночника

медицинских работников о важности применения фолиевой кислоты 0,8 мг/сутки для обеспечения эффективной защитной дозы в крови женщин, планирующих беременность.

Принимая во внимание отсутствие планирования беременности в половине случаев в нашей стране и краткость окна потенциально-го позитивного воздействия для профилактики дефектов нервной трубки при наступлении беременности, целесообразно применять медицинский сертифицированный мультивитаминный комплекс с содержанием фолиевой кислоты 0,8 мг/сутки (Элевит Пронаталь) сразу после установления диагноза маточной беременности.

В случае выявленных полиморфизмов генов, кодирующих фолатный обмен и активацию рецепторов, необходимо назначать женщинам 0,8 мг/сутки фолиевой кислоты в пре-концепционном периоде, на этапе органогенеза и плацентогенеза.

Целесообразным является распространение информации о необходимости приема сертифицированного витаминно-минерального комплекса женщинами репродуктивного возраста при обращении их за любым видом медицинской помощи к врачам первичного звена, а также при профилактических осмотрах или обращении за гинекологической помощью к акушерам-гинекологами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bailey LB. (2010). Folate in Health and Disease. 2nd ed. Boca Raton: Taylor & Francis: 602.
2. Botto LD, Yang Q. (2000). 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 151 (9): 862–877.
3. Crider KS, Devine O, Hao L et al. (2014, Jul. 29). Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ.* 349: 4554. doi: 10.1136/bmj.g4554.
4. Czeizel AE, Dudas I. (1992). Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 327 (26): 1832–1835.
5. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. (1995). Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA.* 274 (21): 1698–1702.
6. De Marco P, Calevo MG, Moroni A et al. (2002). Study of MTHFR and MS polymorphisms as risk factors for NTD in the Italian population. *J Hum Genet.* 47 (6): 319–324.
7. De Marco P, Merello E, Calevo MG et al. (2006). Evaluation of a methylenetetrahydrofolate-dehydrogenase 1958G > A polymorphism for neural tube defect risk. *J Hum Genet.* 51 (2): 98–103.
8. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine. (2015). Best practices in maternal fetal medicine. *Int J Gynecol Obstet.* 128: 80–82.
9. Johnson WG, Stenroos ES, Spychala JR et al. (2004). New 19 bp deletion polymorphism in intron-1 of dihydrofolate reductase (DHFR): a risk factor for spina bifida acting in mothers during pregnancy? *Am J Med Genet A.* 124A (4): 339–345.
10. Lamers Y, MacFarlane AJ, O'Connor DL, Fontaine-Bisson B. (2018, Dec 1). Periconceptional intake of folic acid among low-risk women in Canada: summary of a workshop aiming to align prenatal folic acid supplement composition with current expert guidelines. *Am J Clin Nutr.* 108 (6): 1357–1368.
11. Ly A, Hoyt L, Crowell J, Kim YI. (2012). Folate and DNA methylation. *Antioxid Redox Signal.* 17 (2): 302–326.
12. Shere M, Bapat P, Nicke LC, Kapur B, Koren G. (2015). Association between folate status and use of oral contraceptives: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 37 (5): 430–438.
13. Steger GG, Mader RM, Vogelsang H, Schofl R, Lochs H, Ferenci P. (1994). Folate absorption in Crohn's disease. *Digestion.* 55 (4): 234–238.
14. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. (2001). Quantifying the effect of folic acid. *Lancet.* 358 (9298): 2069–2073.
15. Williams J, Mai CT, Mulinare J et al. (2015). Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification — United States, 1995–2011. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 64 (1): 1–5.

Сведения об авторах:

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

Статья поступила в редакцию 12.08.2018 г.; принята в печать 03.12.2018 г.



Елевіт® Пронаталь – вітамінно-мінеральний комплекс з потужною доказовою базою*

- На **92%** знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки*
- На **58%** знижує ризик розвитку вад серця*
- На **79%** знижує ризик розвитку вад сечостатевої системи*
- На **81%** знижує ризик розвитку вад кінцівок*



*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec; 2 (6): 437-449.

Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повну інформацію наведено в інструкції для застосування препарату. РП № UA/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.

**Згідно з результатами дослідження, проведеного компанією Nicholas Hall Group of Companies за даними 2016 року, оприлюдненими 13 квітня 2017 року.

У макеті використано графічне (художнє) зображення. L.UA.MKT.CH.07.2018.0229

І.Ю. Гордієнко, Г.О. Гребініченко, О.М. Тарапурова,
А.В. Величко, Т.В. Нікітчина

Аналіз даних комплексного пренатального обстеження при вродженій діафрагмальній килі у плода

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):22-27; doi 10.15574/PP.2018.76.22

Мета — проаналізувати результати комплексного пренатального обстеження вагітних жінок при вродженій діафрагмальній килі у плода; надати характеристику супутньої структурної та хромосомної патології; порівняти деякі клінічні показники залежно від наявності супутньої патології.

Пацієнти та методи. Проведено ретроспективний аналіз даних ультразвукових та інвазивних досліджень 200 пацієток із вродженою діафрагмальною килію у плода, які звернулися до відділення медицини плода у 2007–2018 рр.

Результати. Середній термін первинного звертання пацієток становив $27,37 \pm 7,20$ тиж., частка пацієток, що вперше звернулися до 22 тиж. вагітності, дорівнювала 38,5 %. Ізольована діафрагмальна кила спостерігалася в 73 % випадках, у поєднанні з іншою патологією — у 27 %. Серед супутньої патології у 87 % випадків визначалися вади розвитку інших органів та систем, в 11,1 % випадків — хромосомна патологія при множинних вадах розвитку, в 1 випадку — хромосомна патологія без ознак іншої структурної патології. Асоційована структурна патологія переважно представлена вродженими вадами серця, центральної нервової системи, сечостатевої та кістково-м'язової систем. За супутньої патології визначалися вірогідно менші середні терміни первинного звернення, ніж при ізольованій діафрагмальній килі ($25,39 \pm 6,8$ проти $28,10 \pm 7,2$; $p=0,018$), більша частота багатоводдя (ВШ $2,97$; 95 % ДІ $1,52-5,78$) та синдрому затримки розвитку плода (ВШ $3,54$; 95 % ДІ $1,53-6,01$).

Висновки. Середній термін первинного звернення пацієток із вродженою діафрагмальною килію у плода є незадовільним для своєчасного повного обстеження та визначення плану ведення вагітності. Характер асоційованих структурних аномалій за відсутності хромосомної патології у плодів із діафрагмальною килію дає підстави підозрювати наявність іншої синдромальної патології, а це потребує застосування додаткових методів дослідження.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна кила, вроджені вади розвитку, хромосомна патологія.

Analysis of data of complex prenatal examination in cases of fetal congenital diaphragmatic hernia

I.Y. Gordienko, G.O. Grebinichenko, O.M. Tarapurova, A.V. Velychko, T.V. Nikitchina

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

Purpose — to analyze results of complex prenatal examination of pregnant women with congenital diaphragmatic hernia in the fetus, to provide description of associated structural and chromosomal pathology, to compare some clinical parameters, according to presence of associated pathology.

Patients and methods. A retrospective analysis of the data on ultrasound examinations and invasive procedures in 200 patients with congenital diaphragmatic hernia in the fetus, who were referred to the Department of Fetal Medicine in 2007–2018.

Results. The mean term of patients' primary referral was 27.37 ± 7.20 weeks, the proportion of patients referred before 22 weeks of pregnancy was 38.5%. Isolated diaphragmatic hernia was diagnosed in 73 % of cases, in combination with other pathology — in 27%. Among associated pathology in 87% of cases there were present other structural anomalies, in 11.1% of cases — chromosomal pathology and structural anomalies, and in one case — chromosomal pathology without signs of other structural pathology. Associated structural malformations were predominantly represented by congenital heart defects, anomalies of central nervous system, genitourinary and musculoskeletal systems. In cases with associated pathology there was significantly lower average term of primary referral than in cases of isolated diaphragmatic hernia (25.39 ± 6.8 weeks vs 28.10 ± 7.2 weeks; $p=0.018$), and significantly higher rate of patients with polyhydramnios (OR 2.97; 95 % CI 1.52–5.78) and IUGR (OR 3.54; 95% CI 1.53–6.01).

Conclusions. The mean term of primary referral of patients with fetal congenital diaphragmatic hernia was unsatisfactory for timely complete examination and determination of the pregnancy management. The spectrum of associated structural anomalies in fetuses with diaphragmatic hernia who weren't diagnosed with chromosomal pathology may suspect presence of other syndromic pathology, requiring another methods of investigations.

Key words: congenital diaphragmatic hernia, congenital malformations, chromosomal pathology.

Анализ данных комплексного пренатального обследования при врожденной диафрагмальной грыже у плода

И.Ю. Гордиенко, А.А. Гребиниченко, Е.Н. Тарапурова, А.В. Величко, Т.В. Никитчина

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — проанализировать результаты комплексного пренатального обследования беременных женщин при врожденной диафрагмальной грыже у плода; представить характеристику сопутствующей структурной и хромосомной патологии; сравнить некоторые клинические показатели в зависимости от сопутствующей патологии.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ данных ультразвуковых и инвазивных исследований 200 пациенток с врожденной диафрагмальной грыжей у плода, которые обратились в отделение медицины плода в 2007–2018 гг.

Результаты. Средний срок первичного обращения пациенток составил $27,37 \pm 7,20$ нед., доля пациенток, впервые обратившихся до 22 нед. беременности, составила 38,5 %. Изолированная диафрагмальная грыжа имела место в 73 % случаев, в сочетании с другой патологией — в 27 %. Среди сопутствующей патологии в 87 % случаев определялись пороки развития других органов и систем, в 11,1 % случаев — хромосомная патология при множественных пороках развития, в 1 случае — хромосомная патология без признаков другой структурной патологии. Асоциированная структурная патология преимущественно представлена врожденными пороками сердца, пороками центральной нервной системы, мочеполовой и костно-мышечной систем. При сопутствующей патологии определялись достоверно меньшие средние сроки первичного обращения, чем при изолированной диафрагмальной грыже ($25,39 \pm 6,8$ против $28,10 \pm 7,2$, $p=0,018$), большая частота многоводия (ОШ $2,97$; 95 % ДИ $1,52-5,78$) и синдрома задержки развития плода (ОШ $3,54$; 95% ДИ $1,53-6,01$).

Выводы. Средний срок первичного обращения пациенток с врожденной диафрагмальной грыжей у плода является неудовлетворительным для своевременного полного обследования и определения плана ведения беременности. Характер ассоциированных структурных аномалий при отсутствии хромосомной патологии у плодов с диафрагмальной грыжей дает основания подозревать наличие другой синдромальной патологии, а это требует применения дополнительных методов исследования.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грыжа, врожденные пороки развития, хромосомная патология.

Вступ

Вроджена діафрагмальна кила (ВДК) — складна комплексна вада розвитку, обумовлена формуванням патологічного отвору в діафрагмі, через який відбувається герніація органів черевної порожнини в грудну клітку. Це призводить до зрушення та компресії легень, серця та органів межистіння. При істинній діафрагмальній килі органи черевної порожнини вкриті листками парієтальної очеревини та плеври, які формують киловий мішок; при хибній діафрагмальній килі органи черевної порожнини безпосередньо розташовані в плевральній порожнині [3].

При ВДК спостерігається суттєве ураження легень плода — як первинне, так і вторинне. Існують дані про порушення закладки легень, особливо легені на стороні дефекту діафрагми — часто виявляється її аплазія та агенезія. Також у динаміці вагітності, унаслідок компресії легень органами черевної порожнини, відмічаються вторинні ураження, що призводять до розвитку гіпоплазії легень та легеневої гіпертензії [13, 14].

Діафрагмальна кила часто поєднується з вадами інших органів та систем, супроводжується хромосомною та іншою синдромальною патологією. Наявність супутньої патології суттєво впливає на прогноз життєздатності — робить його вкрай несприятливим [20]. Серед структурних аномалій найчастіше зустрічаються вроджені вади серця (ВВС), вроджені вади розвитку (ВВР) центральної нервової системи (ЦНС), а також інших органів та систем [21]. Хромосомна патологія (ХП) переважно представлена трисоміями хромосоми 18 (синдром Едвардса), хромосоми 13 (синдром Патау) та ізохромосоєю 12р (синдром Паллістера—Кілліана) [18]. Також ВДК зустрічається при різноманітній спадковій патології — при синдромах Корнелії де Ланге [15], Сімпсон—Голлабі—Бемеля [16], Фрінса [12] та інших. Саме тому на першому місці в переліку пренатального обстеження плодів із ВДК — пошук супутньої патології та інвазивні дослідження з подальшим виключенням хромосомної та іншої спадкової синдромальної патології [8].

Діафрагмальна кила є вадою, що потребує хірургічної корекції після народження, стан новонароджених є вкрай тяжким і вимагає вчасних інтенсивних лікувальних заходів із відтермінованим оперативним втручанням [22]. Пацієнти з ВДК мають народжуватися в спеціалізованих закладах третього рівня з від-

повідним оснащенням та клінічним досвідом [1]. Рання пренатальна діагностика дозволяє створити умови для завчасного планування допомоги новонародженому, що значно поліпшує наслідки лікування [11]. З іншого боку, своєчасна діагностика тяжкої супутньої патології при ВДК дає змогу батькам зробити інформований вибір подальшого ведення вагітності.

Початок пренатальної діагностики ВДК датується 60–70-ми роками ХХ століття, перші випадки виявлені за допомогою рентгенографії [4]. Перші публікації про пренатальну ультразвукову діагностику (УЗД) ВДК з'явилися в 1983 р. [6, 17]. Незважаючи на значний розвиток програм скринінгових УЗД, на сьогодні частка пренатально діагностованих випадків ВДК залишається досить низькою в усьому світі і коливається від 25 % до 54 % [5, 7, 10]. За даними деяких дослідників, наявність супутньої патології асоціюється з більш ранньою діагностикою ВДК [2, 10].

Мета дослідження — проаналізувати результати комплексного пренатального обстеження при ВДК у плода; надати характеристику супутньої структурної та хромосомної патології; порівняти певні клінічні показники залежно від супутньої патології при ВДК.

Матеріали та методи дослідження

У відділенні медицини плода ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» проведено ретроспективний аналіз даних 200 пацієток із ВДК у плода, які звернулися у 2007–2018 рр. Використано методики пренатального сканування, що розроблялися з 1984 р., їх ефективність підтверджена патентами на винахід. Комплексне пренатальне обстеження включало експертне УЗД та інвазивну пренатальну діагностику. Під час УЗД діагностовано та детально описано супутню патологію, визначено сторону дефекту діафрагми та обсяг органів черевної порожнини, гернійованих у грудну клітку, здійснено розширену біометрію плода з біометрією легень та оцінкою ступеня їх гіпоплазії, оцінку стану позаплідних структур та амніотичної рідини. Структуру і частоту супутньої патології визначено згідно з Міжнародною європейською програмою EUROCAT із використанням загальної методології кодування вад розвитку ICD-10-ВРА. За наявності УЗ-ознак зменшення розмірів лівих відділів серця, якщо дані дослідження не відповідали діагностичним критеріям синдрому гіпоплазії лівих відділів серця, діагноз

Таблиця 1

Порівняння клінічних показників залежно від наявності супутньої патології у плодів із вродженою діафрагмальною кілою

Показник	ВДК при МВВР та ХП (n=54)	Ізольована ВДК (n=146)	P	ВШ [95 % ДІ]
Вік вагітних, роки (M±σ)	28,41±5,96	27,16±5,38	0,16 (t=-1,415)	
Середній термін первинного звернення, тижні (M±σ)	25,39±6,8	28,10±7,2	0,018* (t=2,39)	
Кількість випадків із раннім зверненням, (абс./%)	27/50,0	50/34,2	0,04** (χ ² =4,13)	1,92 [1,02–3,62]
Сторона дефекту (абс./%)				
— лівобічна кіла	43/79,6	129/88,3	0,11	
— правобічна кіла	9/16,7	15/10,3	0,215	
— двобічна кіла	— (-)	2/1,4	—	
— центральна кіла	2/3,7	— (-)	—	
СЗРП (абс./%)	13/24,1	12/8,2	0,003** (χ ² =9,06)	3,54 [1,5–8,36]
Багатоводдя (абс./%)	24/44,4	31/21,2	0,001** (χ ² =10,597)	2,97 [1,52–5,78]
Маловоддя (абс./%)	1/1,85	3/2,05	0,928	

множинних вад розвитку не встановлювався, дані виносилися в діагноз для подальшого аналізу і формування відповідних клінічних груп. УЗД проведено на УЗД-сканерах HDI 4000, ACUCUVIX V20EX-EXP, ACUCUVIX V10LV-EX. Пренатальну інвазивну діагностику для визначення каріотипу плода запропоновано всім вагітним із ВДК у плода за наявності умов її проведення. Залежно від терміну вагітності за згодою батьків проведено трансабдомінальну біопсію плаценти чи кордоцентез під УЗ-контролем із подальшим цитогенетичним дослідженням отриманого матеріалу. Цитогенетичне дослідження біоптату плаценти забезпечено прямим методом фіксації [Florietal E., 1985; Баранов В.С. и др., 1990] з власною модифікацією. Для культивування та фіксації лімфоцитів пуповинної крові використано напівмікрометод [Hungerfordetal D., 1965].

Проведено порівняльний аналіз даних у групах плодів із ВДК залежно від наявності супут-

ньої патології: з використанням критерію Стьюдента для середніх показників та χ² критерію Пірсона і обчислення відношення шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ) для пропорцій. Відмінності вважалися статистично достовірними при p<0,05. Статистична обробка даних проведена за допомогою комп'ютерної програми MS Excel 2010.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Матеріали дослідження розглянуто комісією з питань етики при ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на етапі планування НДР.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених вагітних становив 27,5±5,6 року (діапазон — 14–41 рік). У 5 (2,5 %) пацієнок вагітність наступила в результаті екстракорпорального запліднення. В 1 випадку ВДК виявлено в 1 плода з природної дихоріальної діамніотичної двійні,

Таблиця 2

Варіанти каріотипів у плодів із вродженою діафрагмальною кілою

Варіанти каріотипів	Абс. (%)
Нормальний чоловічий каріотип	46, XY
Нормальний чоловічий каріотип із поліморфізмом хромосоми 22	46, XY, 22ps+
Нормальний чоловічий каріотип із поліморфізмом Y хромосоми	46, XY, Yqs
Чоловічий каріотип з інверсією хромосоми 9	46, XY, 9ph
Жіночий каріотип з інверсією хромосоми 9	46, XX, 9ph
Нормальний жіночий каріотип	46, XX
Чоловічий каріотип із трисомією хромосоми 21 (с-м Дауна)	47, XY + 21
Чоловічий каріотип із трисомією хромосоми 18 (с-м Едвардса)	47, XY + 18
Чоловічий каріотип із трисомією хромосоми 13 (с-м Патау)	47, XY + 13
Жіночий каріотип із перебудовою з трисомією 13 (с-м Патау)	46, XX, t (13, 14), +13
Усього	—
	90 (100,0)

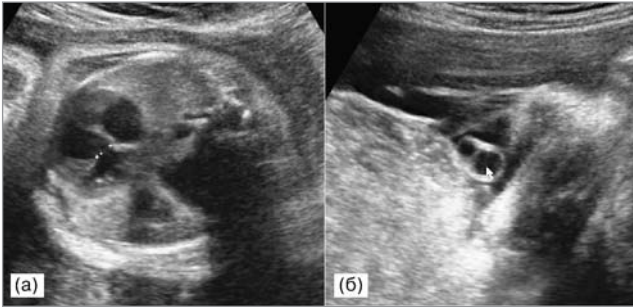


Рис. 1. Вагітність 32–33 тиж. Асоційовані аномалії у плода з лівобічною вродженою діафрагмальною кілою: (а) вроджена вада серця — дефект міжшлуночкової перетинки; (б) аплазія артерії пуповини. Каріотип плода 46, XX, t(13, 14), +13 (с-м Патау)

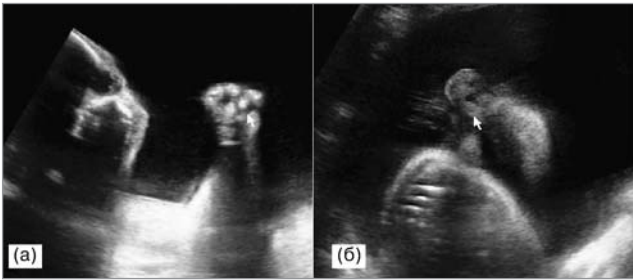


Рис. 2. Вагітність 33–34 тиж. Маркери хромосомної патології в плода з вродженою діафрагмальною кілою: (а) патологічна установка пальців рук, (б) низько розташовані вуха. Каріотип плода 47, XY, +18 (с-м Едвардса)

у 2 випадках — в 1 плода з природної монохоріальної діамніотичної двійні. Частка пацієнтів, що вперше звернулися для обстеження до 22 тиж. вагітності, становила 38,5 % (n=77), середній термін первинного звернення — 27,37±7,20 тиж.

У переважній більшості випадків визначалася лівобічна кіла (86 %, n=172). Правобічна кіла діагностувалася у 12 % (n=24), центральна — в 1 % (n=2), двобічна — в 1 % (n=2).

Багатоводдя при первинному огляді визначалося у 27,5 % (n=55), маловоддя — у 2 % (n=4). Зменшення розмірів плода (малий до гестаційного терміну плід або затримка розвитку плода) відмічалася у 12,5 % (n=25).

Ізольована ВДК діагностувалася в 73 % (n=146), у поєднанні з іншою патологією — у 27 % (n=54), із них у переважній більшості випадків визначалися вади розвитку інших органів та систем (87 %, n=47), в 11,1 % (n=6) — ХП і множинні вади розвитку, а в 1,85 % (n=1) — ХП без ознак іншої структурної патології.

Порівняння віку вагітних, термінів первинного звернення, частоти багатоводдя, маловоддя, малих розмірів плода та інших параметрів при ізольованій ВДК, а також ВДК при мно-

Таблиця 3

Асоційовані аномалії у плодів із вродженою діафрагмальною кілою при хромосомній патології

Асоційовані аномалії та маркери ХП	Локалізація дефекту діафрагми	Вік вагітної, роки	Термін первинного звернення, тиж.	Каріотип плода
Двобічна пієлоектазія. Гепатоспленомегалія	Ліворуч	32	20	46, XY +21
ВВС: ДМШП великих розмірів. СЗРП II ст. (асиметрична форма). Дизморфії обличчя (у т.ч. гіпертелоризм). Брахіцефалія. Аплазія артерії пуповини	Ліворуч	27	32	46, XX, t(13,14), +13
ВВС: ДМШП. ВВР ЦНС: Гіпоплазія хробака мозочка. Вентрикуломегалія. Гіперехогенний кишечник. Аплазія артерії пуповини	Центральний	34	17	47, XY, +13
СЗРП II ст. (асиметрична форма). Дизморфії обличчя (у т.ч. гіпертелоризм, низько розташовані вуха). Патологічна установка кистей. Гостре багатоводдя. Підозра на атрезія стравоходу	Ліворуч	28	33	47, XY, +18
ВВС: ДМШП. ДМПП. ВВР ЦНС: с-м Денді—Уокера. Кісти судинних сплетінь. Патологічна форма голівки (у вигляді «суниці»). Дизморфії обличчя (у т.ч. гіпертелоризм). СЗРП I–II ст. (асиметрична форма). Кістозні зміни плаценти	Ліворуч	26	20	47, XY, +18
ВВС: ДМШП. ВВР ЦНС: Кісти судинних сплетінь великих розмірів. Кістозне утворення задньої черепної ямки, варіант мальформації Денді—Уокера. плазія артерії пуповини. Крайовий вихід пуповини	Центральний	41	21	47, XY, +18
ВВС: Тетрада Фалло. ВВР ЦНС: Вентрикуломегалія. Агенезія мозолястого тіла. Кісти судинних сплетінь великих розмірів. Патологічна форма голівки (у вигляді «суниці»). Мікрогнатія. Патологічна установка кистей. Багатоводдя	Ліворуч	40	19	47, XY, +18

жинних вроджених вадах розвитку (МВВР) і ХП наведено в таблиці 1.

За наявності ХП у плода звернулися своєчасно (до 22 тиж.) для обстеження 71,4 % (n=5) жінок. Слід зауважити, що пізніє звернення пацієнток до відділення медицини плода, а також багатоводдя, яке часто відмічалось при ВДК у складі МВВР, призводило до технічних труднощів під час експертної оцінки анатомії плода при УЗД, а потім до інвазивних процедур.

В усіх випадках трисомії 18 та 13 визначалися множинні вади і характерні маркери хромосомної патології (рисунки 1 і 2).

При трисомії 21, окрім ВДК, визначались УЗ-маркери ХП (двобічна пієлоектазія, гепатоспленомегалія). Характер асоційованих аномалій при хромосомній патології у плодів із ВДК наведено в таблиці 3.

У 88,7 % (n=47) випадків при ВДК у складі МВВР хромосомна патологія не діагностувалася, проте характер асоційованих структурних аномалій дає підстави очікувати наявності у цих плодів такої синдромальної патології: синдром Фрінса (ВДК, септальні дефекти серця та патологія аорти, синдром Денді–Уокера, агенезія мозолястого тіла, дисморфії обличчя, патологічно змінені кінцівки тощо) [12]; синдром Паллістера–Кілліана (ВДК, дисморфії обличчя, макроцефалія з нависанням лоба, вкорочення та патологія кінцівок, патологія хребта, септальні дефекти серця та патологія аорти, гіпоспадія, аноректальні аномалії, тощо) [9]; синдром Сімпсон–Голобі–Бемеля (ВДК, макросомія, макроцефалія, полідактилія/синдактилія, дисморфії обличчя, гідронефроз, крипторхізм, ВВС тощо) [16]; синдром Корнелії де Ланге (ВДК, дисморфії обличчя, синдром затримки розвитку плода (СЗРП), мікроцефалія, редукційні аномалії верхніх кінцівок, ВВС, ВВР шлунково-кишкового тракту, гіпоспадія, крипторхізм, тощо) [15]; інша патологія.

Висновки

У 200 пацієнток із ВДК у плода, які звернулися до відділення медицини плода у 2007–2018 рр., у переважній більшості (73 %) випадків діагностовано ізольовану патологію,

у 27 % випадків — супутню патологію плода. Серед супутньої патології у 87 % випадків визначалися вади розвитку інших органів та систем, в 11,1 % випадків — ХП при МВВР, в 1 випадку — ХП без ознак інших вад розвитку. Серед випадків асоційованої структурної патології найчастіше виявлялися ВВС, вади ЦНС, сечостатевої системи та ознаки патології кістково-м'язової системи. Хромосомна патологія представлена синдромом Едвардса (n=4), синдромом Патау (n=2) та синдромом Дауна (n=1). У 88,7 % випадків (n=47) при ВДК у складі МВВР хромосомна патологія не діагностувалася, проте характер асоційованих структурних аномалій та висока частота СЗРП дає підстави підозрювати наявність у цих плодів іншої синдромальної патології, що потребує використання додаткових методів дослідження.

За супутньої патології середній вік обстежених жінок вірогідно не відрізнявся, визначалися менші середні терміни первинного звернення, ніж при ізольованій ВДК (25,39±6,8 проти 28,10±7,2; p=0,018), а також більша частота багатоводдя (ВШ 2,97; 95 % ДІ 1,52–5,78) та СЗРП (ВШ 3,54; 95 % ДІ 1,53–6,01).

Середній термін первинного звернення вагітних жінок із ВДК у плода до відділення медицини плода становив 27,37±7,20 тиж., частка пацієнтів, які вперше звернулися до 22 тиж. вагітності, становила 38,5%, що є незадовільним для повного пренатального обстеження з метою визначення плану ведення вагітності. Хоча терміни первинного звернення до закладів вищого рівня не завжди відображають терміни первинної діагностики вад розвитку, здебільшого між ними існує певна залежність. Можна припустити, що за наявності МВВР діагностика ВДК на первинному рівні відбувається краще, ніж у разі ізольованої патології.

Важливим напрямом подальших досліджень є визначення залежності термінів первинного звернення від характеристики органів черевної порожнини, гернійованих у грудну клітку, а також оцінка впливу наявності супутньої патології у плодів із ВДК на перинатальні наслідки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Слепов ОК, Весельський ВЛ, Гордієнко ІЮ, Грасюкова НІ, Авраменко ТВ, Сорока ВП, Слепова ЛФ, Пономаренко ОП. (2014). Сучасні організаційно-методичні підходи до перинатальної діагностики та хірургічного лікування природжених вітальних вад розвитку у новонароджених дітей в умовах перинатального центру. Журнал Національної академії медичних наук України. 20 (2): 189–199.
2. Гусева ОИ. (2005). Перинатальные исходы и прогноз при диафрагмальной грыже. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 6: 19–27.
3. Ackerman KG, Vargas SO, Wilson JA, Jennings RW, Kozakewich HP, Pober BR. (2012). Congenital diaphragmatic defects: proposal for a new classification based on observations in 234 patients. *Pediatr Dev Pathol.* 15 (4): 265–274.
4. Bell MJ, Trenberg JL. (1977). Antenatal diagnosis of diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 60 (5): 738–740.
5. Bhat YR, Kumar V, Rao A. (2008). Congenital diaphragmatic hernia in a developing country. *Singapore Medi.* 49 (9): 715–718.
6. Chinn DH, Filly RA, Callen PW, Nakayama DK, Harrison MR. (1983). Congenital diaphragmatic hernia diagnosed prenatally by ultrasound. *Radiology.* 148 (1): 119–123.
7. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. (2005). Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics.* 116 (3): e356–363.
8. Done E, Gucciardo L, VanMieghem T, Jani J, Cannie M, VanSchoubroeck D, Devlieger R, Catte LD, Klaritsch P, Mayer S, Beck V, Debeer A, Gratacos E, Nicolaidis K, Deprest J. (2008). Prenatal diagnosis, prediction of outcome and in utero therapy of isolated congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn.* 28 (7): 581–591.
9. Doray B, Girard-Lemaire F, Gasser B, Baldauf JJ, De Geeter B, Spizzo M, Zeidan C, Flori E. (2002). Pallister-Killian syndrome: difficulties of prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 22: 470–477.
10. Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthuis I, Robert-Gnansia E, Francannet C, Laurichesse-Delmas H, Jani J, Coste K, Deprest J, Labbe A, Sapin V, Lemery D. (2007). Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 29: 276–283.
11. Gordienko IY, Slepov OK, Tarapurova OM, Grebinichenko GO, Velichko AV. (2016). Impact of prenatal evaluation of congenital malformations in fetus on postoperative mortality. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 29 (1): 19.
12. Kantarci S, Casavant D, Prada C, Russell M, Byrne J, Haug LW, Jennings R, Manning S, Boyd TK, Fryns JP, Holmes LB, Donahoe PK, Lee C, Kimonis V, Pober BR. (2006). Findings from a CGH in patients with congenital diaphragmatic hernia (CDH): A possible locus for Fryns syndrome. *Am J Med Genet A.* 140: 17–23.
13. Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. (1971). Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg.* 58 (5): 342–346.
14. Laudy JA, Wladimiroff JW. (2000). The fetallung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 16 (5): 482–494.
15. Marino T, Wheeler PG, Simpson LL, Craigo SD, Bianchi DW. (2002). Fetal diaphragmatic hernia and upperlimb anomalies suggest Brachmann-de Langes syndrome. *Prenat Diagn.* 22: 144–147.
16. Neri G, Gurrieri F, Zanni G, Lin A. (1998). Clinical and molecular aspects of the Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet.* 79: 279–283.
17. Perrelli L, Calisti A, Romagnoli C, Noia G. (1983). Antenatal ultrasonic demonstration of congenital diaphragmatic hernia. *Z Kinderchir.* 38 (2): 108–109.
18. Pober BR. (2007). Over view of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15;145C(2):158–171.
19. Safonova I, Lukjanova I, Zhadan O (2017) Ultraso und Imagesand Postnatal Clinical Outcomes in Primary and Secondary Abnormalities of Fetal Brain (Series of 53 Cases). *MOJ Clin Med Case Rep* 6 (1): 00144. DOI: 10.15406/mojcr.2017.06.00144.
20. Shanmugam H, Brunelli L, Botto LD, Krikov S, Feldkamp ML. (2017). Epidemiology and Prognosis of Congenital Diaphragmatic Hernia: A Population-Based Cohort Study in Utah. *Birth Defects Res.* 1. 109 (18): 1451–1459.
21. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. (2015). Associated nondiaphragmatic anomalies among cases with congenital diaphragmatic hernia. *Genet Couns.* 26 (3): 281–298.
22. The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative. (2018). Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline *CMAJ.* 29. 190: E103–112.

Сведения об авторах:

Гордієнко Ірина Юрьевна — д.мед.н., проф., зав. відділенням медицини плода ГУ «ІПАГ імені акад. Е.М. Лукьянкової НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8. Гребиниченко Анна Александровна — к.мед.н., ст. дослідник, ст.н.с. відділення медицини плода ГУ «ІПАГ імені акад. Е.М. Лукьянкової НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-39.

Тарাপурова Елена Николаевна — к.мед.н., вед.н.с. відділення медицини плода ГУ «ІПАГ імені акад. Е.М. Лукьянкової НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8.

Величко Андрей Васильевич — н.с. відділення медицини плода ГУ «ІПАГ імені акад. Е.М. Лукьянкової НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8.

Никитчина Татьяна Витальевна — к.биол.н., ст. дослідник, ст.н.с. відділення медицини плода ГУ «ІПАГ імені акад. Е.М. Лукьянкової НАМН України». Адрес: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8.

Статья поступила в редакцию 13.08.2018 г.; принята в печать 28.11.2018 г.

Ю.Г. Расуль-Заде¹, А.А. Климашкин¹, Р.Р. Каюмова²

Допплерометрические показатели кровотока в перешейке аорты плода и их ассоциации с синдромом ограничения роста плода и другими перинатальными исходами

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан²Horev Medical Center, г. Ташкент, Узбекистан

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):28-32; doi 10.15574/PP.2018.76.28

Синдром ограничения роста плода (СОРП) представляет собой одно из серьезных и недостаточно изученных осложнений гестации. До сих пор ни один из ультразвуковых параметров, используемых для скрининга патологии, не является общепризнанным. Это стимулирует дальнейший поиск маркеров скрининга и ранней диагностики СОРП.

Цель — изучить индексы кровотока в перешейке плода и возможные их ассоциации с перинатальными исходами.

Пациенты и методы. На базе родильного комплекса 4 Городской клинической больницы имени И. Иргашева (г. Ташкент) проведено проспективное когортное исследование. Участницами стали 74 женщины с беременностью, осложненной развитием СОРП, и 71 женщина, родившая ребенка с нормальной массой тела.

Результаты. В группе с СОРП наблюдалось снижение объема околоплодной жидкости и повышение скорости кровотока в пупочной артерии ($P < 0,001$). При исследовании кровотока в перешейке аорты отмечалось повышение индексов в AoI PI и AoIRI (P — соответственно 0,0063 и 0,0016), а также EDV, TAMXV, IFI (P — соответственно 0,0004, 0,0249 и 0,0412). Анализ площади под кривой (AUC) показал, что прогнозирование перевода новорожденных в палату интенсивной терапии при изменении диастолической скорости кровотока в перешейке аорты составило 0,423 (Ст. ОШ=0,046; 95% ДИ, 0,195–0,499). Прогнозирование низких оценок по шкале Апгар на 5-й минуте показало, что AUC для AoIFI и AoIRI имела значение соответственно 0,875 (Ст. ОШ=0,070; 95% ДИ, 0,738–1,000) и 0,829 (Ст. ОШ=0,072; 95% ДИ, 0,687–0,971). Параметры доплерометрии перешейка аорты, позволяющие со статистической значимостью прогнозировать внутриутробную гибель плода, в нашем исследовании не выявлены. Анализ модели бинарной логистической регрессии показал, что диастолический кровоток в перешейке аорты независимо ассоциировался с СОРП, объемом амниотической жидкости и систоло-диастолическим соотношением в артерии пуповины.

Выводы. Изучение кровотока в перешейке аорты представляется очень перспективным для выявления плодов с высоким риском развития СОРП, однако для выяснения действительной клинической значимости этого параметра необходимо провести более масштабные работы в формате рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: синдром ограничения роста плода, перешеек аорты, доплерометрия.

Aortic isthmus doppler indices and their associations with intrauterine growth restriction and other perinatal outcomes

Y.G. Rasoul-Zadeh¹, A.A. Klimashkin¹, R.R. Kayumova²¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan²Horev Medical Center, Tashkent, Uzbekistan

Intrauterine Growth Restriction (IUGR) is still considered as one of the most serious and poorly understood complication of pregnancy. None of the ultrasound parameters traditionally used for this condition screening is still generally accepted. This stimulates further search for IUGR markers of screening and early diagnosis.

Purpose — to study fetal aortic isthmus Doppler in dices and to reveal possible associations with perinatal outcomes.

Patients and methods. This prospective cohort study was performed at maternity house based on Tashkent City Hospital No. 4 named after I. Irgashev. Study involved 74 women with IUGR and other perinatal outcomes fetuses and 71 women with normal pregnancies.

Results. In IUGR group we found reduction of amniotic fluid volume and increased umbilical artery blood flow ($P < 0.001$). Study of aortic isthmus (Ao I) blood flow indices shows increase of AoI PI and AoI RI ($P = 0.0063$ and 0.0016 respectively) as well as increase of EDV, TAMXV, IFI ($P = 0.0004$, 0.0249 and 0.0412 respectively). Area under curve (AUC) of AoI EDV for prediction of newborn intensive care unit transfer was 0.423 (Standard error = 0.046 ; 95% CI $0.195-0.499$). AoI IFI and AoI RI had AUC for low 5 minute Apgar score prediction 0.875 (Standard error = 0.070 ; 95% CI $0.738-1.000$) and 0.829 (Standard error = 0.072 ; 95% CI $0.687-0.971$) respectively. Our results could not demonstrate that aortic isthmus dopplerometry could predict fetal demise. Binary regression model analysis shows that aortic isthmus diastolic blood flow was independently associated with IUGR, amniotic fluid volume, and umbilical artery SD ratio.

Conclusions. Aortic isthmus blood flow study is seems to be a very promising in identifying fetuses with a high risk of IUGR. However, to clarify clinical significance of this parameter, more extensive research is needed in a format of randomized controlled trial.

Key words: intra uterine growth restriction, aortic isthmus, Doppler.

Допплерометричні показники кровотоку в перешийку аорти плода та їх асоціації із синдромом обмеження росту плода та іншими перинатальними наслідками

Ю.Г. Расуль-Заде¹, О.О. Климашкин¹, Р.Р. Каюмова²¹Ташкентський педіатричний медичний інститут, Узбекистан²Horev Medical Center, м. Ташкент, Узбекистан

Синдром обмеження росту плода (СОРП) є одним із серйозних і недостатньо вивчених ускладнень гестації. До сих пір жоден із ультразвукових параметрів, які використовуються для скринінгу патології, не являється загальнопризнаним. Це стимулює подальший пошук маркерів скринінгу і ранньої діагностики СОРП.

Мета — вивчити індекси кровотоку в перешийку плода та можливі їх асоціації з перинатальними наслідками.

Пациенти та методи. На базі пологового комплексу 4 Миської клінічної лікарні імені І. Іргашева (м. Ташкент) проведено проспективне когортне дослідження. Учасницями стали 74 жінки з вагітністю, ускладненою СОРП, та 71 жінка, що народила дитину з нормальною масою тіла.

Результати. У групі із СОРП спостерігалось зниження об'єму навколоплодної рідини та підвищення швидкості кровотоку в пупкової артерії ($P < 0,001$). При дослідженні кровотоку в перешийку аорти відмічалось підвищення індексів в AoI PI та AoIRI (P — відповідно 0,0063 і 0,0016), а також EDV, TAMXV, IFI (P — відповідно 0,0004, 0,0249 і 0,0412). Аналіз площі під кривою (AUC) показав, що прогнозування переведення новонароджених до палати інтенсивної терапії в разі зміни діастолічної швидкості кровотоку в перешийку аорти становило 0,423 (Ст. ВШ=0,046; 95% ДІ, 0,195–0,499). Прогнозування низьких оцінок за шкалою Апгар на 5-й хвилині показало, що AUC для AoIFI і AoIRI мала значення відповідно 0,875 (Ст. ВШ=0,070; 95% ДІ, 0,738–1,000) та 0,829 (Ст. ВШ=0,072; 95% ДІ, 0,687–0,971). Параметри доплерометрії перешийку аорти, що дають змогу зі статистичною значущістю прогнозувати внутрішньоутробну загибель плода, в нашому дослідженні не виявлені. Аналіз моделі бинарної логістичної регресії показав, що діастолічний кровоток у перешийку аорти незалежно асоціювався із СОРП, об'ємом амніотичної рідини та систоло-діастолічним співвідношенням в артерії пуповини.

Висновки. Вивчення кровотоку в перешийку аорти є дуже перспективним для виявлення плодів із високим ризиком розвитку СОРП, однак для з'ясування дійсної клінічної значущості цього параметра необхідно провести більш масштабні роботи у форматі рандомізованих клінічних досліджень.

Ключові слова: синдром обмеження росту плода, перешийок аорти, доплерометрія.

Введение

Синдром ограничения роста плода (СОРП) представляет собой одно из серьезных осложнений гестации, которое до сих пор относится к числу плохо понимаемых и недостаточно изученных состояний. Патология характеризуется снижением динамики внутриутробного роста, присущей конкретному этапу гестации, невозможностью реализовать заложенный генетический потенциал роста [2]. К настоящему моменту большинство исследователей сходятся во мнении, что одним из наиболее значимых факторов, ассоциирующихся с развитием неблагоприятных перинатальных исходов при СОРП, является гестационный срок манифестации состояния [5]. Так как до сих пор клиническое ведение каждого случая сводится к выбору наиболее оптимального срока родоразрешения, поиск методов скрининга, мониторинга и диагностики, в целях улучшения исходов родов для плода, остается насущной проблемой современного акушерства.

На современном этапе в качестве инструментов скрининга используется несколько ультразвуковых параметров, однако ни один из них не является общепризнанным. Это приводит к необходимости поиска дополнительных параметров, которые могли бы служить методом скрининга и/или позволили бы проводить более точную и/или раннюю диагностику СОРП [8].

В этом плане наиболее надежными являются доплерометрические характеристики кровотока в венозном протоке (DV). Несмотря на это, практическое применение этого маркера ограничено из-за относительно высокого процента ложно положительных результатов и чувствительности для случаев перинатальной смертности [3].

Недавно появились некоторые публикации о возможном значении доплерометрических показателей кровотока в перешейке аорты плода для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов при СОРП. Кроме того, по результатам некоторых исследований, индекс производительности миокарда (MPI) позволяет выявить динамику развития СОРП и имеет корреляционную связь с биохимическими маркерами тяжести этого состояния. В целом, кардиоваскулярный кровоток у доношенных плодов с малым весом для данного гестационного срока (МВГС) до сих пор малоизучен [6, 10].

Цель исследования — изучить индексы кровотока в перешейке плода и возможные их ассоциации с перинатальными исходами.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное когортное исследование на базе родильного комплекса 4 Городской клинической больницы имени И. Иргашева (г. Ташкент) в 2017–2018 гг. Участницами исследования стали 74 женщины с беременностью, осложненной СОРП, и 71 женщина, родившая ребенка с нормальной массой тела.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Принадлежность выборки к закону нормального распределения проверена с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для описания демографических характеристик, доплерометрических измерений рассчитаны средние значения, стандартное отклонение, доверительный интервал, а также, в некоторых случаях, процентное отношение. Для выявления переменных, надежно ассоциирующихся с изучаемой патологией плода, построена модель бинарной логистической регрессии. Расчет ложно положительной фракции для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов проведен с помощью ROC-анализа, а диагностическая мощность доплерометрических характеристик определена путем сравнения площади под ROC-кривой. Результаты считались достоверными при $P < 0,05$. Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета Stata V14.2 (StataCorp LLC).

Результаты исследования и их обсуждение

Демографические характеристики участниц исследования и некоторые перинатальные исходы представлены в таблице 1.

По данным таблицы 1, характеристики обеих групп к началу исследования были сопоставимы по таким критериям, как возраст беременной, паритет, срок гестации на момент проведения ультразвукового исследования (УЗИ).

Вместе с тем беременные с СОРП были родоразрешены раньше участниц с нормовесными плодами. Стоит отметить, что новорожденных с СОРП с большей частотой переводили в отделение реанимации и интенсивной

Таблица 1

Демографические характеристики женщин и некоторые перинатальные исходы

Показатель	СОРП (n=71)	Группа контроля (n=74)	P
Возраст (г)	26,39±4,51	24,73±3,08	0,158
Паритет	1,87±0,97	1,82±0,73	0,842
Гестационный срок на момент УЗИ (нед.)	36,3 (26,5–40,2)	36,4 (31,1–40)	0,121
Гестационный срок на момент рождения (нед.)	37,39±1,33	38,5±0,78	<0,001
Вес при рождении	2860,0±194,3	3460,7±378,8	<0,001
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте <7	7 (14,89%)	1 (2,13%)	0,002
Кесарево сечение	44 (59,5%)	31 (43,7%)	0,057
Внутриутробная гибель	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0,817
Интранатальная гибель	0	0	1,0
Постнатальная гибель	1 (1,4%)	0	1,0
Перевод новорожденного в ОРИТ	8 (17,02%)	0	0,002
Нахождение в ОРИТ >14 дней	1 (1,4%)	0	1,0

Таблица 2

Показатели доплерометрических измерений в AoI и UA, а также объем околоплодной жидкости в группах исследования

Показатель	СОРП (n=71)	Стандартное отклонение	Группа контроля (n=74)	Стандартное отклонение	P
AFV	68,77	10,26	117,65	14,3	<0,0000
UASD	2,37	0,29	2,08	0,19	0,0002
AoIPI	2,16	0,28	2,42	0,32	0,0063
AoI RI	0,84	0,01	0,83	0,01	0,0016
AoI PSV	81,94	13,39	87,92	4,9	0,0554
AOI EDV	12,6	2,81	16,14	3,35	0,0004
AoI TAMXV	34,7	4,9	38,27	5,39	0,0249
IFI	1,14	0,05	1,17	0,05	0,0412

терапии (ОРИТ). Зарегистрировано по одному случаю антенатальной гибели плода в обеих группах (P=0,817). В группе с СОРП отмечена антенатальная гибель плода мужского пола на 30-й неделе гестации. Масса плода составила 1100 г, причем за неделю до экзетуса на доплерометрии не выявлено никаких отклонений в кровотоке. В группе контроля на 39-й неделе гестации отмечена гибель плода женского пола весом 3100 г. Аналогично и в этом случае доплерометрия проведена за 2 недели до экзетуса, где также не выявлено нарушений кровотока.

В таблице 2 показаны данные измерений кровотока в перешейке аорты (AoI) и маточной артерии (UA), а также объем околоплодной жидкости (AFV) в группах исследования.

По сравнению со здоровыми беременными, в группе с СОРП обнаружено статистически значимое снижение объема околоплодной жидкости с одновременным повышением скорости кровотока в пупочной артерии (P<0,001 для обоих параметров). В группе с СОРП также выявлено 2 случая отсутствия диастолического кровотока в UA и 9 случаев отсутствия

диастолического кровотока в AoI. В группе с СОРП отмечено повышение полуколичественных индексов в AoI (PI и RI), (P – соответственно 0,0063 и 0,0016).

Количественный анализ и оценка скоростных и временных (абсолютных) показателей AoI показали, что в группе с (СОРП) выявлено снижение пиковой систолической скорости кровотока (PSV), диастолической скорости кровотока (EDV), усредненной за цикл максимальной скорости кровотока (TAMXV) и индекса кровотока в перешейке (IFI). По сравнению с группой здоровых, обнаружены статистически значимые различия в средних показателях EDV, TAMXV, IFI (P – соответственно 0,0004, 0,0249 и 0,0412). Как пиковая систолическая скорость кровотока, так и PI и RI не выявили статистически значимой разницы между группами.

Анализ площади под кривой (AUC) показал, что прогнозирование перевода новорожденных в ОРИТ при изменении диастолической скорости кровотока в перешейке аорты составило 0,423 (Ст. ОШ = 0,046; 95% ДИ 0,195–0,499), (табл. 3).

Таблица 3

Анализ площади под ROC-кривой для прогнозирования перинатальных исходов

Допплеро-метрический показатель	Перевод новорожденных в ОПРП			Низкая оценка по Апгар на 5-й минуте			Развитие СОРП		
	ROC	Ст. ОШ	95% ДИ	ROC	Ст. ОШ	95% ДИ	ROC	Ст. ОШ	95% ДИ
UAS/D	0,753	0,067	0,622–0,885	0,415	0,110	0,197–0,632	0,826	0,071	0,688–0,965
AoI PI	0,595	0,199	0,204–0,985	0,287	0,232	0,000–0,740	0,394	0,086	0,227–0,562
AoI PSV	0,256	0,209	0,000–0,666	0,854	0,071	0,714–0,993	0,389	0,092	0,208–0,570
AoI TAMXV	0,463	0,176	0,119–0,808	0,482	0,178	0,133–0,831	0,313	0,080	0,157–0,470
IFI	0,174	0,151	0,000–0,470	0,875	0,070	0,738–1,000	0,302	0,079	0,147–0,457
AoI RI	0,829	0,072	0,687–0,971	0,170	0,072	0,029–0,313	0,829	0,072	0,687–0,971
AOI EDV	0,423	0,046	0,195–0,499	0,762	0,100	0,565–0,959	0,222	0,070	0,086–0,359

Таблица 4

Связь между доплерометрическими показателями и развитием СОРП (результаты анализа модели логистической регрессии)

Допплерометрический показатель	Корректированное ОШ	P	95% ДИ
AFV	1,089	<0,001	1,059–1,121
UA S/D	0,230	0,012	0,073–0,723
AoI EDV	1,173	0,006	1,048–1,314

Прогнозирование низких оценок по шкале Апгар на 5-й минуте показало, что площадь под кривой для IFI и RI в перешейке аорты составила соответственно 0,875 (Ст. ОШ = 0,070; 95% ДИ 0,738–1,000) и 0,829 (Ст. ОШ = 0,072; 95% ДИ 0,687–0,971). Параметры доплерометрии перешейка аорты, позволяющие со статистической значимостью прогнозировать внутриутробную гибель плода, в нашем исследовании не выявлены.

При включении доплерометрических показателей в модель бинарной логистической регрессии обнаружено, что диастолический кровоток в перешейке аорты независимо ассоциировался с СОРП (корректированное ОШ 1,173; 95% ДИ 1,048–1,314; P=0,006), а также с объемом амниотической жидкости и систоло-диастолическим соотношением в артерии пуповины (табл. 4). Анализ площади под кривой показал, что AUC диастолического кровотока (EDV) в AoI в прогнозировании СОРП составила 0,327 (P<0,001; 95% ДИ 0,240–0,414).

Выявление доплерометрических нарушений на ранних стадиях развития внутриматочной гипоксии могло бы стать ключевым звеном диагностики СОРП. Известно, что развитие ацидоза и гипоксии плода может предшествовать нарушению доплерометрических показателей [11].

В нескольких работах показано, что при СОРП изменения в кровотоке перешейка аорты происходят на 1–2-й недели раньше развития нарушений в артерии пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке.

Отмечается повышение индексов кровотока в перешейке аорты у плодов с малой к гестационному сроку массой в конце беременности [1, 7]. Ретроградный кровоток в этом сосуде присутствует почти во всех случаях, когда регистрируется плацентарная недостаточность с нарушениями доплерометрических показателей артерии пуповины. В нашей работе у плодов с СОРП при нормальных показателях кровотока в артериях пуповины обнаружены нарушения кровотока в перешейке аорты.

В экспериментах, проведенных на овцах, незадолго до развития гипоксии в церебральных структурах плода обнаружены изменения кровотока в перешейке аорты. В этой связи сделаны выводы о более раннем развитии патологической резистентности кровотока в перешейке аорты, по сравнению со сроками изменений в плацентарном ложе и пупочной артерии [9]. Ретроградный кровоток в перешейке аорты наблюдается и в случаях, когда кровоток в сосудах пуповины сохраняется в пределах нормы. Известно, что ретроградный кровоток имеет сильную корреляционную связь с неблагоприятными перинатальными исходами [1]. Хотя в нашем исследовании не выявлены такие случаи, мы показали, что изменения показателя AoI EDV ассоциируются с развитием СОРП. В работе DelRi'o et al. абсолютная скорость кровотока в перешейке аорты у плодов с СОРП снижена вне зависимости от тяжести состояния, что объясняется динамической связывающей ролью AoI между право- и левосторонней сосудистой системой. Авторы также констатируют, что изменения

в перешейке аорты представляют собой не просто гемодинамические нарушения, но и являются ранним ответом на развитие плацентарной недостаточности [4].

Выводы

У плодов с СОРП обнаружено снижение показателей AoI EDV и TAMXV с одновременным повышением полуколичественных параметров IFI и RI. Это может свидетельствовать о том, что при СОРП, для сохранения оптимального уровня оксигенации головного мозга, основной объем кровотока перераспределяется краниально от диафрагмы. Таким образом, реализуется эффект протекции головного мозга.

При сравнении групп с СОРП и здоровых обнаружены достоверные различия в сроках родоразрешения, весе при рождении, частоте

перевода в ОРИТ. Одновременно не показаны различия в оценках по шкале Апгар.

К сожалению, обратное развитие (в сторону улучшения) плацентарной недостаточности невозможно, а плоды с СОРП нуждаются в лечении, проводимом внутриутробно. Пока продолжается поиск эффективной терапии, лучшим подходом в тактике ведения беременных с СОРП является выявление плодов с высоким риском развития патологии и выбор сроков родоразрешения. С этой точки зрения изучение кровотока в перешейке аорты представляется очень перспективным, однако для выяснения действительной клинической значимости этого параметра необходимо провести более масштабные работы в формате рандомизированных клинических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acharya G, Tronnes A, Rasanen J. (2011). Aortic isthmus and cardiac monitoring of the growth-restricted fetus. *Clin Perinatol.* 38 (1): 113–125, vi-vii. doi: 10.1016/j.clp.2010.12.006.
2. Beune IM, Pels A, Gordijn SJ, Ganzevoort W. (2018). Definitions of fetal growth restriction in existing literature over time. doi: 10.1002/uog.19189.
3. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. (2014). A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 211 (6): 669. e661-610. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.022.
4. Del Rio M, Martinez JM, Figueras F, Bannasar M, Olivella A, Palacio M, Gratacos E. (2008). Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 31 (1): 41–47. doi: 10.1002/uog.5237.
5. Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W. (2018). Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 49: 117–126. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.002.
6. Henry A, Alphonse J, Tynan D, Welsh AW. (2018). Fetal myocardial performance index in assessment and management of small-for-gestational-age fetus: a cohort and nested case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 51 (2): 225–235. doi: 10.1002/uog.17476.
7. Kennelly MM, Farah N, Hogan J, Reilly A, Turner MJ, Stuart B. (2012). Longitudinal study of aortic isthmus Doppler in appropriately grown and small-for-gestational-age fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 39 (4): 414–420. doi: 10.1002/uog.9076.
8. Khanduri S, Chhabra S, Yadav S, Sabharwal T, Chaudhary M, Usmani T, Sharma H. (2017). Role of Color Doppler Flowmetry in Prediction of Intrauterine Growth Retardation in High-Risk Pregnancy. *Cureus.* 9 (11): e1827. doi: 10.7759/cureus.1827.
9. Rolland PH, de Lagausie P, Stathopoulos E, Lepretre O, Viudes G, Gorincour G, Guys JM. (2008). Phasic hemodynamics and reverse blood flows in the aortic isthmus and pulmonary arteries of preterm lambs with pulmonary vascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 295 (6): H2231-2241. doi: 10.1152/ajpheart.00410.2008.
10. Ropacka-Lesiak M, Swider-Musielak J, Wojcicka M, Hamid A, Breborowicz GH. (2014). Retrograde diastolic blood flow in the aortic isthmus is not a simple marker of abnormal fetal outcome in pregnancy complicated by IUGR--a pilot study. *Ginekol Pol.* 85 (7): 509–515.
11. Ross MG, Amaya K. (2015). Predicting fetal acidemia using umbilical venous cord gas parameters. *Obstet Gynecol.* 125 (3): 741. doi: 10.1097/aog.0000000000000713.

Сведения об авторах:

Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна — д.мед.н., проф. каф. акушерства и гинекологии, детской гинекологии Ташкентского педиатрического медицинского института. Адрес: Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223; тел. (99871)2962570.

Климашкин Алексей Александрович — ассистент каф. акушерства и гинекологии, детской гинекологии Ташкентского педиатрического медицинского института. Адрес: Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223; тел. (99871)2962570.

Каюмова Рано Рауфовна — к.мед.н., врач УЗД «Norev Medical Center» Tashkent. Адрес: Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Махтумули, 105; тел. (99871) 289 41 41.

Статья поступила в редакцию 09.09.2018 г.; принята в печать 08.12.2018 г.

УДК 618.3:616.12-008.1

**Ю.В. Давыдова^{1,2}, С.А. Дубров¹, С.О. Сиромеха², А.Ю. Лиманская¹,
А.А. Огородник^{1,2}, К.В. Руденко², Л.П. Бутенко¹, Е.А. Чижевская²****Заболевания сердца у женщин,
ассоциированные с беременностью**¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев²ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):33-37; doi 10.15574/PP.2018.76.33

В статье освещены современные взгляды на механизмы развития перипартальной кардиомиопатии (ППКМП), представлен алгоритм диагностики, а также схемы лечения ППКМП.

ППКМП — несемейная идиопатическая кардиомиопатия, проявляющаяся сердечной недостаточностью, вторичной по отношению к систолической дисфункции левого желудочка, в конце беременности или в первые месяцы после родов, если нет других причин сердечной недостаточности. Отмечается тенденция к повышению частоты ППКМП, так, в США в 1993 г. ее частота составляла 1:4350 родов, а в 2002 г. — 1:2229.

Учитывая актуальность проблемы, рассмотрены современные маркеры диагностики ППКМП, такие как NTproBNP, Катепсин Д, Пролактин 16 кДа, асимметричный диметиларгинин (ADMA), sFIT-1, microRNA-146a, интерферон-гамма. Приведены клинические случаи ППКМП во время беременности и в послеродовом периоде. Сделаны выводы о целесообразности мультидисциплинарного подхода, тщательного мониторинга таких пациентов с включением инструментальных и лабораторных методов контроля над течением заболевания.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, диагностика, лечение, биомаркеры.

Cardiac diseases in women associated with pregnancy**Yu. V. Davydova^{1,2}, S. A. Dubrov¹, S. O. Siromaha², A. Yu. Limanskaya¹, A. A. Ogorodnyk^{1,2}, K. V. Rudenko², L. P. Butenko¹, E. A. Chyzevskaya²**¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv²SI «Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine», Kyiv

The article presents data on modern views on the mechanisms of development of peripartum cardiomyopathy (PPCM), presents an diagnostic algorithm, as well as a schedule for the treatment of PPCM.

PPCM — non-familial idiopathic cardiomyopathy, manifested by heart failure, secondary to left ventricular systolic dysfunction, at the end of pregnancy or in the first months after birth, if there are no other proved causes of heart failure. There is a tendency to an increase in the frequency of PPCM, for example, in the United States in 1993, its frequency was 1:4350 births, and in 2002, 1:2229.

Given the urgency of the problem consider modern diagnostic markers for PPCM, such as NTproBNP, Katepsin D, Prolactin 16 kDa, Asymmetric dimethylarginine, sFIT-1, microRNA-146a, Interferon-gamma. The clinical cases of PPCM during pregnancy and in the postpartum period are given. Conclusions are drawn about the expediency of a multidisciplinary approach, careful monitoring patients with the inclusion of instrumental and laboratory methods disease control.

Key words: peripartum cardiomyopathy, diagnostics, treatment, biomarkers.

Захворювання серця у жінок, асоційовані з вагітністю**Ю.В. Давидова^{1,2}, С.О. Дубров¹, С.О. Сиромеха², А.Ю. Лиманська¹, А.А. Огородник^{1,2}, К.В. Руденко², Л.П. Бутенко¹, О.А. Чижевська²**¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ

Висвітлено сучасні погляди на механізми розвитку перипартальної кардіоміопатії (ППКМП), наведено алгоритм діагностики, а також схеми лікування ППКМП.

ППКМП — несемейна ідіопатична кардіоміопатія, що виявляється серцевою недостатністю, вторинною відносно систолічної дисфункції лівого шлуночка, наприкінці вагітності або в перші місяці після пологів, якщо немає інших причин серцевої недостатності. Відзначається тенденція до підвищення частоти ППКМП, так, у США в 1993 р. її частота становила 1:4350 пологів, а у 2002 р. — 1:2229.

З огляду на актуальність проблеми розглянуто сучасні маркери діагностики ППКМП, такі як NTproBNP, катепсин Д, пролактин 16 кДа, асиметричний диметиларгінин (ADMA), sFIT-1, microRNA-146a, інтерферон-гамма. Наведено клінічні випадки ППКМП під час вагітності та в післяпологовому періоді. Зроблено висновки про доцільність мультидисциплінарного підходу, ретельного моніторингу таких пацієнтів із включенням інструментальних і лабораторних методів контролю над перебігом захворювання.

Ключові слова: перипартальна кардіоміопатія, діагностика, лікування, біомаркери.

За последние годы к основным проблемам современного акушерства относится увеличение числа женщин репродуктивного возраста с одним и более рубцом на матке после кесарева сечения, женщин с ожирением и женщин с коморбидностью (одним и более заболеваниями разных органов и систем).

Опыт отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» показывает, что имеет место тенденция к повышению частоты беременных с заболеваниями

сердца и магистральных сосудов. Значительную обеспокоенность вызывает увеличение частоты перипартальной кардиомиопатии (ППКМП).

Перипартальная кардиомиопатия — несемейная идиопатическая кардиомиопатия, проявляющаяся сердечной недостаточностью, вторичной по отношению к систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), в конце беременности или в первые месяцы после родов, если нет других причин сердечной недостаточности. Клинически ППКМП напоминает дилатационную кардиомиопатию (ДКМП),

Таблица 1

Релевантные биомаркеры для диагностики перипартальной кардиомиопатии

Биомаркер	Использование в диагностике	Релевантность
NTproBNP	Используется	Высокая чувствительность для диагностики сердечной недостаточности. Неспецифичность для ППКМП
Катепсин Д	Повышен в плазме пациенток с ППКМП	Диагностическая точность в стадии разработки
Пролактин 16 кДа	Присутствие отражает патофизиологический фактор ППКМП	Диагностическая точность в стадии разработки
Асимметричный диметиларгинин (ADMA)	Маркер эндотелиальной дисфункции. Используется в стратификации риска развития сердечно-сосудистой патологии	Диагностическая точность в стадии разработки
sFIT-1	Повышен в плазме пациенток с ППКМП	Диагностическая точность в стадии разработки
microRNA-146a	Присутствие отражает патофизиологический фактор ППКМП	Диагностическая точность в стадии разработки
Интерферон-гамма	Повышен в плазме пациенток с ППКМП	Диагностическая точность в стадии разработки

при этом не всегда происходит расширение ЛЖ, однако характерно снижение фракции выброса ниже 45 %. Имеет место тенденция к повышению частоты ППКМП, так, в США в 1993 г. ее частота составляла 1:4350 родов, а в 2002 г. — 1:2229. Среди возможных причин этого называются усовершенствование диагностики заболевания, увеличение информированности о нем, увеличение материнского возраста, применение методик лечения бесплодия, многоплодная беременность [2, 7, 10].

Если проанализировать последние достижения в изучении патофизиологии перипартальной кардиомиопатии, то можно с уверенностью сказать, что ППКМП развивается вследствие

действия ряда факторов: низкий уровень селена; вирусные инфекции; стресс-активированные цитокины; воспаление; аутоиммунный процесс; отсутствие адаптации к гемодинамическому стрессу; окислительный стресс [6, 10, 11].

К недавно открытым факторам относится расщепление пролактина в менее биологически активный субфрагмент — пролактин 16 кДа. Данный процесс опосредуется окислительным стрессом. Пролактин 16 кДа активирует miR-146a, в результате чего реализуются негативные эффекты пролактина 16 кДа: нарушение функции эндотелиоцитов, активация ангиогенных факторов, что вызывает сосудистую и сердечную недостаточность [1, 4, 5, 6, 9].

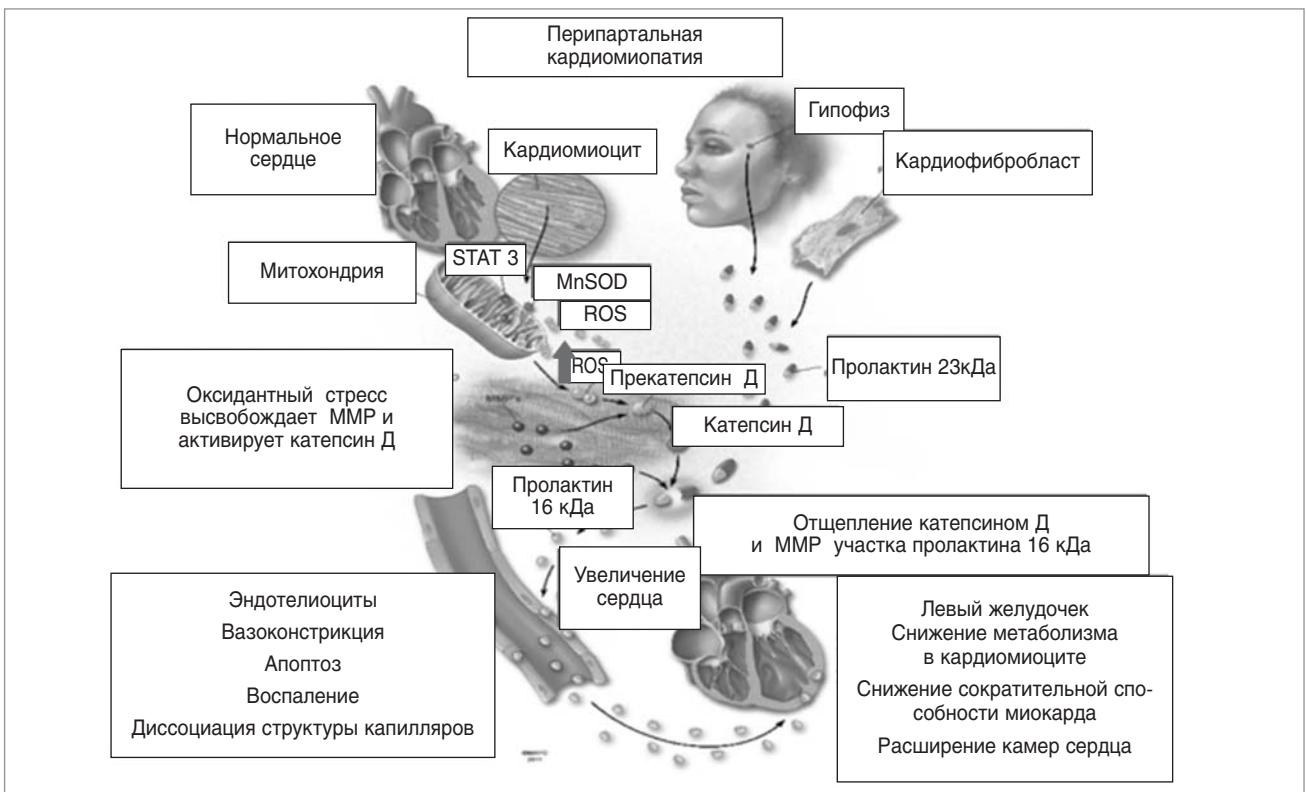


Рис. 1. Патомеханизмы развития перипартальной кардиомиопатии

<p>Жалобы Усталость Серцебиение Никтурия Одышка при физической активности и в положении лежа Отек лодыжек Расширение вен шеи Низкое артериальное давление Ортостатический коллапс</p>	<p>Анамнез Третий триместр беременности (манифестация) Первые 6 месяцев после родов (манифестация) Нет другой причины, приводящей к сердечной недостаточности</p>
<p>ЭхоКГ фракция выброса <45% Расширение камер сердца Увеличение КДО, КСО</p>	<p>Увеличение концентрации NTproBNP</p>

Рис 2. Алгоритм установления диагноза перипартальной кардиомиопатии

Таблица 2

Течение беременности и родов у женщин с перипартальной кардиомиопатией

№ п/п	Беременная	Диагноз установлен	Гипертензивные осложнения беременности	Паритет	Родоразрешение
1.	М., I беременность, I срочные физиологические роды	На 3-и сутки послеродового периода	Не было	I беременность	Срочные роды в сроке 39 недель
2.	К., 26 лет, I беременность, I ятрогенные преждевременные роды	На 8-е сутки послеродового периода	Тяжелая преэклампсия	I роды	Кесарево сечение в сроке 32 недели
3.	П., 32 года, IV беременность, III ятрогенные преждевременные роды	В сроке 26 недель	Не было	III роды	Кесарево сечение в сроке 27–28 недель
4.	Ш., 28 лет, II беременность, вторые роды, ятрогенные преждевременные роды	В сроке 25–26 недель	Не было	II роды	Кесарево сечение в сроке 27–28 недель
5.	П., 28 лет, II беременность, вторые роды	В сроке 37 недель	Тяжелая преэклампсия	II роды	Кесарево сечение в сроке 37–38 недель

В настоящее время изучено ингибирование высвобождения пролактина агонистом дофамин- D_2 рецептора (бромокриптин), кроме того, установлены пролактин-независимые цитопротективные эффекты бромокриптина в различных органах, включая сердце. Клиническое пилотное исследование, основанное на данных регистра женщин с ППКМП, продемонстрировало, что для достижения максимальной клинической пользы может потребоваться длительное лечение бромокриптином, превышающее кумулятивную дозу для прекращения лактации [1, 2, 4, 7].

Углубленное изучение патофизиологии ППКМП привело к предложениям оценивать ряд биомаркеров для диагностики и оценки эффективности лечения (табл. 1, рис. 1).

Итак, ППКМП — заболевание, которое вызывается оксидантным стрессом, высокой экспрессией антиангиогенных факторов, нарушением проангиогенной передачи сигналов, отсутствием защиты кардиомиоцитов. В таком

случае, в группе риска находятся беременные с гипертензивными осложнениями беременности, инфекционными заболеваниями, а также перенесшие вирусную инфекцию [6, 9].

Необходимо отметить, что частота гипертензивных нарушений при беременности (включая преэклампсию тяжелой степени и HELLP-синдром) составляет 8–11%. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в случае поздно развивающейся преэклампсии — диастолическая дисфункция с повышенным давлением наполнения, но с сохраненной систолической функцией и сердечным выбросом. Однако при раннем развитии тяжелой преэклампсии, протекающей с высокой протеинурией, выраженными отеками, тяжелыми нарушениями функции печени, центральной нервной системы, системы кроветворения, отмечается именно систолическая дисфункция [3, 9].

Кроме того, при преэклампсии и ППКМП имеет место ряд общих патофизиологических

механизмов, среди которых эндотелиальная дисфункция и повышение уровней растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt1) [2, 4, 8].

Так, в течение 2018 г. диагноз ППКМП установлен у пяти женщин, средний возраст которых составил $27,5 \pm 2,6$ года. Две женщины были первородящими, у двоих произошли повторные роды, у одной — третьи роды. Диагноз ППКМП установлен во время третьего триместра беременности — у троих, в послеродовом периоде — у двоих (табл. 2). Гипертензивные осложнения беременности отмечены у двух женщин (преэклампсия). Алгоритм установления диагноза представлен на рисунке 2.

По данным таблицы 2, у двоих из пяти женщин течение беременности осложнялось преэклампсией, еще у двоих (случаи 3, 4) — преэклампсией осложнялась предыдущая беременность.

Снижение фракции выброса левого желудочка до 16–19 % диагностировано у 40 % женщин, 20–25% — у 40 %, 34 % — у одной (20 %) женщины. Комплекс лечения включал бромкриптин 25 мг дважды в день 8 недель, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, мочегонные средства.

У 80 % женщин проведено введение препарата левосимендан в терапевтической дозе. Выбор препарата обусловлен его фармакологическими свойствами: повышает сократительную способность миокарда без увеличения потребности в кислороде; вызывает периферическую и коронарную вазодилатацию путем раскрытия АТФ-чувствительных калиевых каналов в гладкой мускулатуре сосудов. Так как левосимендан не увеличивает внутри-

клеточные уровни кальция, он менее вероятно, чем традиционные инотропные средства, способен оказывать вредное воздействие на релаксацию кардиомиоцитов, выживание клеток и индукцию аритмии [3].

После лечения увеличение фракции выброса левого желудочка до 32–39 % наблюдалось у 80 % женщин. У пациентки с исходной фракцией выброса 34 % увеличение произошло до 38 %.

Таким образом, мы считаем, что необходим мультидисциплинарный подход к ведению женщин с ППКМП и тяжелой преэклампсией в послеродовом периоде. В такой тяжелой группе пациенток данный период мы рассматриваем как «четвертый триместр», так как необходим частый лабораторный и инструментальный контроль над пациентками командой в составе акушера-гинеколога, специализирующегося на беременности с коморбидностью, кардиолога, кардиохирурга, врача функциональной диагностики, а не дискретные посещения женской консультации или семейного врача.

Терапия сердечной недостаточности проводится в течение месяцев и лет, в ряде случаев при ухудшении состояния женщины рекомендуется трансплантация сердца, поэтому требуется мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы, а также подбор надежных методов контрацепции, применимых в данной группе женщин.

В обеих группах мы рекомендуем контролировать в течение 12 месяцев после родов показатели эхокардиографии, артериального давления, а в группе ППКМП — биомаркеры сердечной недостаточности (NTproBNP).

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ. (2018). Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 1). Здоров'є ребенка. 13; 1, 2: 2–23.
2. Бабенко М. (2017). Проблема соматизації тривожних станів в практиці лікаря-клініциста. Український медичний часопис. 5(121): 117–120.
3. Балакірева ОМ, Рингач МО, Левін РЯ. та ін. (2014). Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді України. Київ: Український інститут соціальних досліджень:128.
4. Бурчинський СГ. (2016). Тривожно-депресивні розлади при неврологічній патології: стратегії і можливості фармакотерапії. Український медичний часопис. 5 (115):69–74.
5. Голубчиков МВ, Заболотько ВМ, Кравчук НГ, Стешенко ІЄ, Руденко НГ, Сазонова ІД, Великдан ВІ. (2017). Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2015–2016 роки. Довідник МОЗ України. Київ: 325.
6. Денисенко ВІ, Нетяженко ВЗ, Вітенко СІ, Денисюк ВО, Гунько ІП, Шмалій ВІ (2014). Внутрішня медицина та тривожно-депресивні розлади. Вінниця: Консоль: 570.
7. Майданник ВГ, Мітюряєва-Корнійко ІО, Кухта НМ, Гнілоскурченко ГВ. (2017). Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна недостатність. Київ:Логос:300.
8. Матковський ТМ. (2016). Сучасні погляди на розвиток депресивних розладів у підлітків та молоді. III-я всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні, м. Київ, 29 листопада — 1 грудня 2016 р.:43–45.
9. Місюра ОМ, Потаскалова ВС, Хайтович МВ. (2017). Цефалгія та особливості поведінки учнів гімназії: результати факторного аналізу. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології. 3 (11): 37.
10. Мостова ОП. (2017). Алгоритми виявлення і організації допомоги при розладах психіки і поведінки у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології. 3 (11):44.
11. Овсієнко Н. (2015). Сохранение здоровья женщины в различные возрастные периоды жизни — цель современной гинекологии. Здоров'я України. 1(18):23–24.

12. Овчаренко ЛС, Шелудько ДН, Вертегел АА. (2017). Взаимосвязь показателей активности регуляторных систем и состояния вегетативной нервной системы у детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 3 (11):46–47.
13. Пархоменко ЛК. (2016). Стан здоров'я підлітків України за підсумками 2014–2015 рр. Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні. Матеріали ІІІ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ, 29 листопада — 1 грудня 2016 р. Київ: 1.
14. Пипа ЛВ, Пілюйко НВ, Філик АВ, Лисиця ЮМ. (2017). Комплексний підхід до раннього виявлення тривожних станів у дітей підліткового віку. *Перинатологія і педіатрія*. 3(71):87–92.
15. Родионова АН, Долгих ВВ, Колесникова ЛИ, Рычкова ЛВ. (2014). Факторы риска и структура психосоматических расстройств у высокоинтеллектуальных школьников. *International journal of experimental education*. 1:90–95.
16. Хайтович МВ, Місюра ОМ. (2016). Сучасні уявлення про епігенетичні механізми розвитку психосоматичних захворювань у дітей. Актуальні проблеми педіатрії: матеріали XIII з'їзду педіатрів України, м. Київ, 11–13 жовтня: 105–106.
17. Чарльз Венар, Керич Патриция. (2004). Психопатология развития детского и подросткового возраста. Перевод с английского: Е Будакова, А Копытин, А Палий, А Ракитина, С Рысев (науч. редактор А Алексеев). Санкт-Петербург: прайм-ЕВРОЗНАК: 384.
18. Huline-Dickens S. (2014). *Clinical Topics in Child and Adolescent Psychiatry*. 416 p.
19. Kessler RC, Avenevoli S, Costello EJ et al. (2012). Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 69(4):372–282.
20. Lee SP, Sung IK, Kiv JH et al. (2015). The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases. *J Neurogastroenterol. Motil*. 1(2):273–282.

Сведения об авторах:

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

Дубров Сергей Александрович — гл.н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», проф. каф. анестезиологии и реанимации НМУ имени А.А. Богомольца, Президент Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Украины. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Сиромаха Сергей Олегович — гл. врач ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Амосова, 6.

Лиманская Алиса Юрьевна — вед.н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Огородник Артем Александрович — ст.н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Руденко Константин Владимирович — зам. директора ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Амосова, 6.

Бутенко Людмила Петровна — врач акушер-гинеколог отделения для беременных с заболеваниями сердца ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Чижевская Елена Александровна — врач-кардиолог центра лечения патологии миокарда и трансплантации сердца ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Амосова, 6.

Статья поступила в редакцию 29.08.2018 г.; принята в печать 18.12.2018 г.

НОВОСТИ

Дослідження впливу каннабісу на репродуктивне здоров'я чоловіків Research explores effects of cannabis use on males' reproductive health

Reviewed by James Ives
MPsychDec 19 2018

Оскільки законний доступ до марихуани продовжує поширюватися у США, все більше вчених вивчають вплив його активного інгредієнта, тетрагідроканнабінолу (ТГК), на здоров'я підлітків, дорослих, а також на вагітних жінок.

У нових дослідженнях Duke Health висловлено припущення, що чоловіки репродуктивного віку повинні враховувати, як ТГК може впливати на їхню сперму і, можливо, на дітей, зачатих у період вживання каннабісу.

Як і в попередніх дослідженнях, в яких виявлено вплив тютюнового диму, пестицидів, антибіотиків і навіть ожиріння на сперматозоїди, у дослідженні Duke показано, що ТГК впливає на епігенетику і викликає структурні й регуляторні зміни в ДНК сперми.

В експериментах на щурах і дослідженнях за участю 24 чоловіків показано, що ТГК впливає на цільові гени у двох основних клітинних шляхах і змінює метилювання ДНК, процес, необхідний для нормального розвитку.

Дослідники ще не встановили можливості передавання змін ДНК, спричинених ТГК, дітям, а також наслідки цих змін. Їх висновки опубліковані в Інтернеті 19 грудня (*журнал Epigenetics*).

«Ми виявили, що наслідки вживання каннабісу на чоловіків та їхнє репродуктивне здоров'я не повністю «нульові», оскільки існує щось, що стосується вживання каннабісу, що впливає на генетичний профіль сперми», — висловився Duke, доктор фізіологічних наук, професор психіатрії та старший автор дослідження.

«Ми ще не знаємо, що це означає, але той факт, що все більше молодих чоловіків репродуктивного віку мають законний доступ до каннабісу, повинно насторожувати», — зазначив Collins.

«Національні дослідження виявили стійке зниження ризику регулярного вживання марихуани. Це, у поєднанні з попитом і широкою доступністю марихуани, виведеної спеціально для

отримання більш високого вмісту ТГК, роблять це дослідження особливо своєчасним», — додав Collins.

У дослідженні проведено визначення постійних користувачів, які курили марихуану щонайменше шість місяців протягом попередніх шести місяців. Їх сперматозоїди були порівняні з тими, хто не використовував марихуану протягом останніх шести місяців і вживав не більше 10 разів за життя.

Виявлено, що чим вища концентрація ТГК у сечі чоловіків, тим більш виражені генетичні зміни їхньої сперми.

«ТГК впливає на сотні різних генів у щурів і людей, але багато генів мають дещо спільне — вони пов'язані з двома найголовнішими клітинними шляхами», — зазначив провідний автор Susan K. Murphy, Ph.D. доцент і начальник відділу репродуктивних наук в акушерстві та гінекології.

Один зі шляхів впливає на розвиток органів до їх нормально-го розміру; інший включає велику кількість генів, які регулюють ріст під час розвитку. Обидва шляхи можуть бути порушеними при деяких видах раку.

«Що це означає для дитини, яка розвивається, ми просто не знаємо, — сказав Murphy. — Невідомо, чи може сперма, на яку впливає ТГК, бути достатньо здоровою аби навіть запліднити яйцеклітину і продовжити її розвиток в ембріоні».

Дослідження стало відправною точкою для епігенетичних ефектів ТГК на сперму і обмежене відносно невеликою кількістю чоловіків, які взяли у ньому участь. Висновок дослідження може бути пов'язаний з іншими факторами, що впливають на здоров'я чоловіків, такі як харчування, сон, вживання алкоголю та інші звички способу життя.

Команда планує продовжити дослідження за участю великих груп чоловіків. Вона має намір вивчити, чи зберігаються зміни в спермі, коли чоловіки припиняють вживати марихуану, а також перевірити пуловину кров немовлят, народжених від батьків із ТГК-зміненою спермою, щоб встановити, які епігенетичні зміни переносяться до дитини.

«Ми знаємо, що існує вплив використання каннабісу на регуляторні механізми ДНК сперми, але ми не знаємо, чи можуть вони передаватися наступному поколінню, — сказав Murphy. — За відсутності більшого дослідження найкраща порада — припинити вживати каннабіс щонайменше за шість місяців до зачаття».

Підготував к.мед.н. Огородник А.А.

УДК 618.3:616.61-036.12:615.246.2

А.Ю. Ліманська, А.О. Тарнавська, Ю.В. Давидова Ентеросорбція як метод лікування хронічної хвороби нирок у вагітних

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):38-43; doi 10.15574/PP.2018.76.38

Мета — дослідити ефективність лікування вагітних із хронічною хворобою нирок II–III ступеня, зумовленою гломерулонефритом.**Пацієнти та методи.** У дослідженні взяли участь вагітні, які отримували лікування в терміні 16–28 тижнів гестації під час першої госпіталізації до відділення. Жінки із хронічною хворобою нирок розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 11 вагітних, які отримували традиційну терапію (кортикостероїди, калій-зберігаючі сечогінні та цитостатики за необхідністю, гіпотензивні, антибіотики, препарати, що поліпшують ниркову мікроциркуляцію, тощо). До другої групи — 16 вагітних, які отримували традиційне лікування і терапію супроводу препаратом Атоксил, 1 флакон (10 г препарату у формі водної суспензії), протягом доби, у проміжках між вживанням їжі, розподіляючи рівномірно на 3 рази. Тривалість курсу сорбенту становила 14–16 днів.**Результати та висновки.** Зростання числа осіб із захворюваннями нирок, що супроводжуються порушенням азотистого обміну, а також значні економічні витрати на лікування спонукають до пошуку додаткових доступних ефективних методів терапії. До таких методів належить ентеросорбція. Зменшення ендотоксичного навантаження на органи і системи в комплексі з етіопатогенетичною терапією дає змогу суттєво поліпшити стан вагітних, зменшити прояви інтоксикації та підвищити якість життя жінки. Отже, хронічна хвороба нирок у стадії азотемії є показанням для еферентної терапії у вигляді ентеральної детоксикації препаратом Атоксил (виробництва «Орісіл-Фарм»). Неінвазивний характер детоксикації та доведена ефективність дають змогу рекомендувати Атоксил для лікування вагітних.**Ключові слова:** вагітні, ентеросорбція, хронічна хвороба нирок, Атоксил.

Enterosorption as a Method of Chronic Kidney Disease Treatment in Pregnant Women

A.Yu. Limanskaya, A.O. Tarnavska, Yu.V. Davydova

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Aim: to investigate the efficacy of treatment for pregnant women with chronic II-III stage kidney disease due to glomerulonephritis.**Patients and methods.** The study involved pregnant women who received treatment at 16-28 weeks of gestation during the first hospitalization to the unit. Women with chronic kidney disease were divided into two groups. The first group included 11 pregnant women who received traditional therapy (corticosteroids, potassium-retaining diuretics and cytostatics, if necessary, antihypertensives, antibiotics, drugs that improve renal microcirculation, etc.). The second group included 16 pregnant women who received traditional treatment along with maintenance therapy with the drug Atoxil, 1 vial (10 g of the formulation in the form of aqueous suspension) during the day in intervals between meals distributed evenly for 3 times. The duration of the sorbent course was 14-16 days.**Results and conclusions.** The increase in the number of people with kidney disease accompanied by nitrogen metabolism disorders, as well as significant economic cost of treatment, leads to the search for additional available effective therapies. Among such methods is enteral enterosorption. Reducing endotoxin burden on organs and systems in combination with etiopathogenetic therapy can significantly improve condition of pregnant women, reduce manifestations of intoxication and improve the quality of life of women. Therefore, chronic kidney disease in the stage of azotemia is an indication for efferent therapy in the form of enteral enterosorption with the drug Atoxil (produced by Orisil-Pharm). Non-invasive nature of detoxification and proven efficacy make it possible to recommend Atoxil for the treatment of pregnant women.**Key words:** pregnant, enterosorption, chronic kidney disease, Atoxil.

Энтеросорбция как метод лечения хронической болезни почек у беременных

А.Ю. Лиманская, А.А. Тарнавская, Ю.В. Давыдова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — исследовать эффективность лечения беременных с хронической болезнью почек II–III степени, обусловленной гломерулонефритом.**Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие беременные, получавшие лечение в сроке 16–28 недель гестации при первой госпитализации в отделение. Женщины с хронической болезнью почек разделены на две группы. В первую группу вошли 11 беременных, получавших традиционную терапию (кортикостероиды, калий-сохраняющие мочегонные и цитостатики при необходимости, гипотензивные, антибиотики, препараты, улучшающие почечную микроциркуляцию, и т.д.). Во вторую группу — 16 беременных, получавших традиционное лечение и терапию сопровождения препаратом Атоксил, 1 флакон (10 г препарата в форме водной суспензии), в течение суток, в промежутках между едой, распределяя равномерно на 3 раза. Продолжительность курса сорбента составляла 14–16 суток.**Результаты и выводы.** Увеличение числа беременных с хронической болезнью почек в стадии уремии, а также значительные экономические расходы на лечение таких пациентов побуждают к поиску дополнительных методов лечения. К таким методам лечения относится энтеросорбция. Снижение эндотоксичной нагрузки на органы и системы в комплексе с этиопатогенетической терапией позволяет существенно улучшить состояние беременных, уменьшить проявления интоксикации и повысить качество жизни женщины. Хроническая болезнь почек в стадии азотемии является показанием для эферентной терапии в виде энтеральной детоксикации препаратом Атоксил (производства «Орисил-Фарм»). Неинвазивный характер детоксикации и доказанная эффективность позволяют рекомендовать Атоксил для лечения беременных.**Ключевые слова:** беременные, энтеросорбция, хроническая болезнь почек, Атоксил.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) посідає одне з провідних місць у світі серед хронічних неінфекційних хвороб як за поширеністю, так і за витратами на лікування. Порівняльний аналіз з іншими причинами смертності показує, що від ХХН останнім часом помирає більше людей, ніж від убивств, вроджених аномалій, недостатності харчування

і самогубств [8]. У цілому близько 5 % дорослого населення у світі на сьогодні страждають ХХН у стадії зниження функції нирок [5].

Прогресування ХХН призводить до термінальної стадії захворювання, що потребує безперервного проведення замісної терапії — діалізу або трансплантації нирки. Термінальна стадія ХХН характеризується різким знижен-

ням якості життя пацієнтів, спричиняє інвалідизацію і втрату працездатності, а також призводить до необхідності застосування вартісних методів програмного гемодіалізу та перитонеального діалізу. Відомо, що витрати на замісну ниркову терапію становлять істотну частину (>2 %) національних бюджетів охорони здоров'я розвинених країн. Пролонгування якомога довше ранніх стадій перебігу ХХН і уповільнення прогресування захворювання на пізніх стадіях дає змогу істотно поліпшити показники захворюваності, знизити рівень втрати працездатного населення і смертності при ХХН, а також сприяє істотному економічному ефекту для системи охорони здоров'я [7, 9].

Слід зазначити, що ХХН може мати латентний перебіг до стадії, коли функція нирок значно погіршується: швидкість клубочкової фільтрації не знизиться до <25 % від нормальної, і >50 % функції нирок може бути втрачено при підвищенні креатиніну сироватки >120 мкмоль/л. Жінки, у яких рівень креатиніну в сироватці >124 мкмоль/л, мають підвищений ризик несприятливого результату вагітності та прискороного зниження функції нирок (табл. 1 та 2) [12].

За даними таблиці 1, виявлено значний вплив прегестаційного порушення функції нирок на перебіг вагітності й стан плода.

Таблиця 1

Вплив функції нирок до вагітності на результати вагітності (%)

Вплив на результат вагітності	Середній рівень креатиніну до вагітності (мкмоль/л)			
	<125	125–180	>180	на діалізу
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода	25	40	65	>90
Передчасні пологи	30	60	>90	>90
Прееклампсія	22	40	60	75
Загибель дітей у перинатальному періоді	1	5	10	50

Таблиця 2

Вплив прегестаційного порушення функції нирок на втрату >25 % функції нирок у перинатальному періоді (%)

Вплив на результат вагітності	Середній рівень креатиніну до вагітності (мкмоль/л)			
	<125	125–180	>180	на діалізу
Під час гестації	2	40	70	Не визначався
У післяпологовому періоді	0	20	50	Не визначався
Кінцева стадія ниркової недостатності через 1 рік після пологів	0	2	35	Не визначався

За даними таблиці 2, чим гірший прегестаційний стан функції нирок, тим негативніший вплив на функціонування нирок у перинатальному періоді.

Вагітні з ХХН — це особливий контингент пацієнтів, які потребують особливої уваги лікарів з огляду на взаємне потенціювання обох станів, що, у кінцевому підсумку, виявляється розвитком акушерських ускладнень і посиленням тяжкості ниркової недостатності.

Значну роль у розвитку ниркової патології під час вагітності відіграють структурно-функціональні зміни в сечовій системі в період гестації: ослаблення зв'язкового апарату нирок, що спричиняє патологічну рухливість нирок; збільшення частоти міхурово-сечовідного рефлюксу; механічне здавлення сечових шляхів маткою (II–III триместр); зсув сечового міхура вперед і вгору над збільшеними сечоводами; підвищення рН сечі; глюкозурія, урикозурія; зменшення місцевих захисних властивостей слизової оболонки піхви, уретри; ослаблення сфінктера уретри (особливо наприкінці вагітності). Під час вагітності спостерігається гіпотонія та розширення мискової системи і сечоводів, що суттєво погіршує уродинаміку (ємність мисок разом із сечоводами замість 3–4 мл до вагітності досягає в другій її половині 20–40, а іноді — 70 мл). Зниження тонуусу і амплітуди скорочень сечоводу починається після 12 тижня вагітності і досягає максимуму до 36 тижня [6].

Перебіг вагітності в жінок із захворюваннями нирок, навіть при збереженій їх функції (ХХН I стадії), супроводжується підвищеною порівняно з показником у загальній популяції частотою акушерських і перинатальних ускладнень, у тому числі передчасних пологів. Часто ці ускладнення призводять до збільшення числа випадків розродження шляхом кесаревого розтину і потреби новонароджених в інтенсивній терапії [11]. З погіршенням функції нирок зростає частота цих ускладнень, тобто стадія ХХН поряд з артеріальною гіпертонією і протеїнурією >1 г/добу є фактором ризику несприятливого наслідку для матері та новонародженого [2, 3, 10].

За узагальненими даними 1985–2007 рр., у жінок із рівнем креатиніну в сироватці 125–180 мкмоль/л перинатальна смертність дорівнювала 5 %, частота стійкої втрати ниркової функції реєструвалася в післяпологовому періоді більш ніж на 25 % від початкової, а розвиток термінальної стадії ХХН через 1 рік

після пологів спостерігався відповідно у 20 % і 2 %. При рівні креатиніну понад 180 мкмоль/л ці показники досягали 10 %, 50 % і 35 % відповідно [4, 12].

Відомо, що чим вищий рівень креатиніну, тим більша ймовірність розвитку прееклампсії — тяжкого ускладнення вагітності. Так, при рівні креатиніну до вагітності <125 мкмоль/л прееклампсія розвивалася у 20 % вагітних, при рівні 125–180 мкмоль/л — у 40 %, при рівні >180 мкмоль/л — у 60 %, а в пацієток на гемодіалізі вона спостерігалася в 75 % випадків [4, 9, 12].

Традиційне лікування ХНН, обумовленої в тому числі гломерулонефритом, передбачає призначення кортикостероїдів, цитостатиків, імуносупресантів тощо. Також на сьогодні актуальним є включення ентеросорбентів до комплексної терапії ХНН, враховуючи суттєву роль ендотоксикозу уремічними токсинами при цій патології.

Ендотоксикоз — складний патологічний комплекс, до складу якого входять глибокі порушення гомеостазу, метаболічні, імунологічні та гемостазіологічні порушення. До симптомів основного захворювання приєднуються ознаки порушення з боку різних органів і систем. У результаті переважання процесів катаболізму при обміні речовин утворюється значна кількість проміжних і кінцевих токсичних продуктів, що обумовлюють декомпенсацію гуморальних регуляторних речовин. Як наслідок, накопичуються в токсичних концентраціях протеолітичні, ліполітичні ферменти, кініни та інші вазоактивні пептиди, анафілатоксин, медіатори запалення, мікробні екзо- та ендотоксини [1].

Частково уремічні метаболіти з крові виділяються в кишечник. Однак під час проходження через шлунково-кишковий тракт вони реадсорбуються в кров через ворітну вену. Тому ентеросорбенти в кишечнику здатні впливати на багато ланок патофізіологічного процесу трансформації уремічних токсинів у кишечнику. Аміак (який з'явився із сечовини під впливом уреазі і утворився як кінцевий продукт травлення) частково поглинається на поверхні сорбенту, з яким виводиться з організму. Сорбенти активно пов'язують креатинін, який виводиться з крові в кишковий сік, перериваючи певною мірою його реадсорбцію в кров. Сорбенти при зв'язуванні компонентів кишкового вмісту частково виконують функцію органів детоксикації (зокрема, нирок) і екскреції, що впливає на їх функціональну активність.

Ентеросорбція чинить імуномодулюючий ефект унаслідок механічного видалення з кровоносного русла антигенів, факторів гуморального імунітету (аутоантитіла, компоненти системи комплементу, лізоцим), активації моноцитарно-макрофагальної системи при контакті зі сторонніми поверхнями, активації імунокомпетентних клітин. Також ентеросорбція поліпшує реологічні властивості крові за рахунок зниження в'язкості плазми в результаті видалення фібриногену, глобулінів, парапротеїнів, підвищення пластичності і зниження агрегаційної властивості еритроцитів, корекції кислотно-лужного стану, виведення вазоактивних речовин та виникнення вазодилатації [1].

Зростання числа осіб із захворюваннями нирок, що супроводжуються порушенням азотистого обміну, а також значні економічні витрати на традиційне лікування та діаліз, призвели до необхідності посилити традиційну терапію ХНН за допомогою ентеросорбентів.

Сучасним ентеросорбентом IV покоління на основі високодисперсного діоксиду кремнію є препарат Атоксіл (Орісіл-Фарм), що має максимальну поглинаючу ємність — 400 м²/г діючої речовини, не руйнується в шлунково-кишковому тракті і здатний зв'язувати екзо- і ендогенні речовини, що входять до складу хімусу і виділяються в порожнину шлунково-кишкового тракту через його стінки шляхом адсорбції, іонообміну або комплексоутворення.

Додатковою перевагою препарату Атоксіл є вибірковість сорбції саме по відношенню до патологічних продуктів білкового обміну, токсичних продуктів, середніх молекул і продуктів незавершеного метаболізму. Завдяки унікальному механізму дії, що обумовлений електрохімічною взаємодією часточок, він не сорбує корисні речовини (амінокислоти, вітаміни, мінерали), що є вкрай важливим під час вагітності та у післяпологовий період.

Мета дослідження — дослідити ефективність лікування вагітних із хронічною хворобою нирок II–III ступеня, зумовленою гломерулонефритом.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь вагітні, які отримували лікування в терміні 16–28 тижнів гестації під час першої госпіталізації до відділення. Жінки із ХНН розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 11 вагітних, які отримували традиційну терапію (кортикостероїди, калій-зберігаючі сечогінні та цитостати-

Таблиця 3

Динаміка поліпшення стану вагітних із хронічною хворобою нирок за об'єктивними та суб'єктивними показниками залежно від лікування

Скарга/ симптом	До лікування (n=27), абс./%	Після лікування	
		1-ша група (n=11), абс./%	2-га група (n=16), абс./%
Слабкість	27 (100)	6 (54,5)	4 (25)*
Швидка стомлюваність	23 (85,1)	4 (36,3)	3 (18,7)*
Емоційна нестабільність, уповільнення емоцій	18 (66,6)	4 (36,3)	2 (12,5)*
Головний біль	20 (74,1)	3 (27,7)	2 (12,5)*
Гіпертензія	19 (73,3)	2 (18,1)	3 (18,7)
Тахікардія	27 (100)	4 (36,3)	3 (18,7)*
Диспепсія	16 (59,2)	3 (27,7)	2 (12,5)*
Зниження апетиту	13 (48,1)	4 (36,3)	3 (18,7)*
Дизурія	15 (55,5)	2 (18,1)	2 (12,5)
Біль у поперековій ділянці	18 (66,6)	2 (18,1)	3 (18,7)
Зменшення показника креатиніну на 25 % від висхідного після лікування		2 (18,1)	2 (12,5)

Примітка: * – достовірність різниці порівняно між групами (p<0,05).

ки за необхідності, гіпотензивні, антибіотики, препарати, що поліпшують ниркову мікроциркуляцію тощо). До другої групи – 16 вагітних, які отримували традиційне лікування та терапію супроводу препаратом Атоксіл, 1 флакон (10 г препарату у формі водної суспензії), протягом доби, у проміжках між вживанням їжі, розподіляючи рівномірно на 3 рази. Тривалість курсу сорбенту становила 14–16 діб.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду вагітних жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінено ефективність використання препарату Атоксіл (Орісіл-Фарм) у комплексній терапії вагітних із ХХН, зокрема з гломерулонефритом. Вагітні обох груп мали схожу клінічну картину. Функціональна здатність нирок у хворих обох груп до лікування характеризувалася схожими змінами – відзначалися підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, зниження показника швидкості клубочкової фільтрації, що характерно для ХХН II–III ст. Враховуючи, що

всі вагітні отримували препарати відповідно до сучасних протоколів щодо лікування гломерулонефриту у стадії порушення функції нирок, доцільним стало вивчення суб'єктивних і деяких об'єктивних показників, що характеризують інтенсивність проявів інтоксикаційного синдрому в групі жінок, які отримували додатково ентеросорбент (табл. 3).

Підвищення концентрації продуктів азотистого обміну в організмі пов'язано з формуванням синдрому поліорганної недостатності, при якому системи детоксикації та регуляції гомеостазу піддаються токсичному ушкодженню. Ендотоксикоз є основним механізмом, що підтримує метаболічні порушення, і, своєю чергою, спричиняє додаткове ураження нирок. Ендотоксикоз обумовлює достовірне погіршення психічного стану хворих із хронічною нирковою недостатністю. Тому ми порівняли наявність симптомів як прояв уремичної інтоксикації (слабкість, головний біль, тахікардія, диспепсія, емоційна нестабільність, анорексія тощо) у групах вагітних залежно від включення ентеросорбенту до схеми лікування.

За даними таблиці 3, у групі вагітних, які отримували комплексне лікування із включенням ентеросорбенту, спостерігалась швидка динаміка зниження проявів ендогенної інтоксикації та достовірне зменшення кількості жінок, які скаржилися на слабкість, уповільнення емоційних реакцій, головний біль, диспепсію, тахікардію, зниження апетиту. Суттєве зменшення кількості вагітних із гіпертензією, дізурією, болем у поперековій ділянці та послаблення креатинемії в обох групах вагітних свідчать про ефективну базову терапію основного захворювання. Поліпшення стану жінок другої групи за рахунок суттєвого зменшення проявів інтоксикації обумовлює підвищення якості життя таких жінок.

Висновки

Зростання числа осіб із захворюваннями нирок, що супроводжуються порушенням азотистого обміну, а також значні економічні витрати на лікування спонукають до пошуку додаткових доступних ефективних методів терапії. До таких методів належить ентеросорбція. Зменшення ендотоксичного навантаження на органи і системи в комплексі з етіопатогенетичною терапією дає змогу суттєво поліпшити стан вагітних, зменшити прояви інтоксикації і, таким чином, підвищи-

ти якості життя таких жінок. Отже, ХХН у стадії азотемії є показанням для проведення еферентної терапії у вигляді ентеральної детоксикації препаратом Атоксіл (Орісіл-

Фарм). Неінвазивний характер детоксикації та доведена ефективність дозволяють використовувати Атоксіл для лікування вагітних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Подобед ВМ. (2013). Применение энтеросорбции при заболеваниях почек, эффективность Энтеросгеля. Медицинские новости. 12: 65—69.
2. Ahmad A, Samuelsen S. (2012). Hypertensive disorders in pregnancy and fetal death at different gestational lengths: a population study of 2 121 371 pregnancies. BJOG. 119; 12: 1521—1528.
3. Bakker R, Steegers EA, Hofman A et al. (2011). Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes: the generation R study. Am. J. Epidemiol. 174; 7: 797—806.
4. Davison JM, Lindheimer MD. (1984). Chronic renal disease. Clin. Obstet. Gynecol. 27; 4: 891—901.
5. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S et al. (2016). Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. Lancet Glob. Health. 4; 5: e307-e119.
6. Epstein FH. (2009). Pregnancy and renal disease. N Engl J Med. 8; 335: 277—278.
7. Levey A, Coresh J. (2011). Chronic kidney disease. Lancet. 14; 379: 165—168.
8. Naghavi M, Wang H, Lozano R et al. (2015). GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 385; 9963: 117—171.
9. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F, on behalf of the EPIRCE Study Group. (2010). Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. Nefrologia. 30 (1): 78—86.
10. Piccoli GB, Attini R, Vasario E et al. (2010). Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5; 5: 844—855.
11. Piccoli GB, Fassio F, Attini R et al. (2012). Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? Nephrol. Dial. Transplant. 27; 3: 111—118.
12. Williams D, Davison J. (2008). Chronic kidney disease in pregnancy. BMJ. 336; 7637: 211—215.

Сведения об авторах:

Лиманская Алиса Юрьевна — вед. н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Тарнавская А.О. — ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

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

Статья поступила в редакцию 11.09.2018 г.; принята в печать 03.12.2018 г.

НОВОСТИ

ACOG: У період між вагітностями здоров'я жінки має бути максимально поліпшене ACOG: Interpregnancy period should maximize women's health

Dec 27, 2018

Постачальники медичних послуг повинні поліпшувати здоров'я жінки протягом інтерконцепційного періоду, продовжуючи догляд після раннього післяпологового періоду, згідно з консенсусною доповіддю, опублікованою в Інтернеті 20 грудня (Американський журнал акушерства та гінекології).

Judette Marie Louis, M.D., M.P.H. (Університет Південної Флориди) та колеги звертаються до інтерконцепційного догляду, який має на меті максимізувати жіноче самопочуття в період між вагітностями, під час наступних вагітностей та протягом життя в цілому.

Автори зазначають, що всі жінки репродуктивного віку, які були вагітними, повинні отримувати допомогу як континуум від післяпологового догляду, незалежно від результату вагітності (викидень, аборт, передчасні пологи тощо). Компоненти післяпологового догляду (планування репродуктивного життя, скринінг депресії, вакцинація, лікування діабету або гіпертонії, за необхідності) і відомості про подальше здоров'я мають бути включені до інтерконцепційної допомоги. Інтерконцепційний підхід дасть змогу оптимізувати здоров'я жінок із хронічними захворюваннями перед наступною вагітністю, а також поліпшити подальше здоров'я тих, які не будуть вагітними.

«Ми розглядаємо вагітність як вікно для майбутнього здоров'я жінки, — зазначив Луї. — Інтерконцепційний період дасть змогу медичним працівникам профілактувати ускладнення вагітності в жінок, оцінити психічне та фізичне благополуччя жінок, а також оптимізувати їхнє здоров'я протягом усього життя».

Підготував к.мед.н. Огородник А.А.

АТОКСІЛ

СИЛА ТА ШВИДКІСТЬ СОРБЕНТУ ІV ПОКОЛІННЯ!



Інформація не є рекламою "Атоксіл" лікарського засобу. РП №UA 2616/01/01 від 01.12.2014 №905. Дієтична добавка «Атоксіл Гель». ТУ У 10.8-37073142-005:2017
Призначена для працівників медичної та фармацевтичної сфери, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Виробник ТОВ «Орісіл-фарм», вул. Лесі Українки, 43/11А, м. Львів, 79008, Україна. Додаткова інформація за тел.+38(032) 297-04-06

В.Г. Тиха, Н.Я. Скрипченко Спосіб корекції біоценозу піхви у породіль із лейоміомою матки

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):44-48; doi 10.15574/PP.2018.76.44

Мета — удосконалити корекцію біоценозу піхви у породіль із лейоміомою матки шляхом запровадження алгоритму санації піхви з одночасним відновленням її мікроекології.

Пацієнти та методи. Проаналізовано спосіб корекції біоценозу піхви у породіль із лейоміомою матки, зокрема, санацію піхви з перших днів післяпологового періоду місцево препаратом широкого спектра дії протягом 12 днів та одночасне застосування пробіотика в середніх терапевтичних дозах протягом 1 місяця. У післяпологовому періоді обстежено 25 жінок із лейоміомою матки за місяць після пологів (основна група), яким у перші дні післяпологового періоду застосовано цей лікувально-профілактичний комплекс. Одержані результати порівняно з показниками біоценозу піхви у 20 жінок із лейоміомою (група порівняння), яким не проводили це лікування.

Результати. У жінок, які застосовували запропонований спосіб корекції біоценозу піхви, мікробний пейзаж піхви вірогідно відрізнявся, зокрема, спостерігалися нижчі показники обміненія умовно-патогенною мікрофлорою, своєю чергою, колонізація піхви лактобактеріями була вірогідно вищою.

Висновки. Зазначений спосіб дає змогу профілакувати розвиток інфекційно-запальних ускладнень та попередити ріст лейоматозних вузлів у післяпологовому періоді. Усе це дозволяє рекомендувати даний спосіб корекції біоценозу піхви у породіль із лейоміомою матки з перших днів післяпологового періоду.

Ключові слова: лейоміома матки, післяпологовий період, біоценоз піхви, умовно-патогенні мікроорганізми, лактобактерії.

Method of correction of biocenosis of vagina in women with leiomyoma of uterus

V.G. Tykha, N.Y. Skripchenko

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

Purpose — to improve the correction of vaginal biocenosis in women with a uterine leiomyoma by introducing a vaginal rehabilitation algorithm while simultaneously restoring its microecology.

Patients and methods. In the article has the presented method of correction of biocenosis of vagina in women with the leiomyoma of uterus that includes sanitation of vagina from the first days of postnatal period locally preparation of wide spectrum of action during 12 days and application of probiotic in middle therapeutic doses during 1 month. In a puerperium we are inspect 25 women with the leiomyoma of uterus through a month after luing-ins, that in the first days of post-natal period was applied a medical and preventive complex (basic group) is given. The got results were compared to the indexes of biocenosis of vagina in 20 women with leiomyoma of uterus, that this treatment — group of comparison was not conducted.

Results. For women that was applied offer by us method of correction of biocenosis of vagina, the microbial landscape of vagina differed for certain, namely had less indexes of semination a conditionally-pathogenic microflora, in turn colonization of vagina lactobacilli was for certain higher.

Conclusions. This method allows to prevent development of the infectiously-used for setting fire complications and to warn the height of leiomyoma knots in a puerperium. All of it allows to recommend this method of correction of biocenosis of vagina for women with the leiomyoma of uterus from the first days of puerperium.

Key words: leiomyoma of uterus, puerperium, vaginal biocenosis, conditionally pathogenic microorganisms, lactobacilli.

Способ коррекции биоценоза влагалища у родильниц с лейомиомой матки

В.Г. Тихая, Н.Я. Скрипченко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — усовершенствовать коррекцию биоценоза влагалища у родильниц с лейомиомой матки путем внедрения алгоритма санации влагалища с одновременным восстановлением ее микроэкологии.

Пациенты и методы. Проанализирован способ коррекции биоценоза влагалища у родильниц с миомой матки, который включает санацию влагалища с первых дней послеродового периода местно препаратом широкого спектра действия на протяжении 12 дней и одновременное применение пробиотика в средних терапевтических дозах на протяжении 1 месяца. В послеродовом периоде обследованы 25 женщин с лейомиомой матки через месяц после родов (основная группа), которым в первые дни послеродового периода применен данный лечебно-профилактический комплекс. Полученные результаты сравнены с показателями биоценоза влагалища у 20 женщин с лейомиомой (группа сравнения), которым не проведено данное лечение.

Результаты. У женщин, которые применили данный способ коррекции биоценоза влагалища, микробный пейзаж влагалища достоверно отличался, а именно, наблюдались более низкие показатели обсеменения условно-патогенной микрофлорой, в свою очередь, колонизация влагалища лактобактериями была достоверно высшей.

Выводы. Данный способ разрешает профилактировать развитие инфекционно-воспалительных осложнений и предупредить рост миоматозных узлов в послеродовом периоде. Все это дает основания рекомендовать данный способ коррекции биоценоза влагалища у родильниц с лейомиомой матки с первых дней послеродового периода.

Ключевые слова: лейомиома матки, послеродовый период, биоценоз влагалища, условно-патогенные микроорганизмы, лактобактерии.

Вступ

Чисельними популяційними дослідженнями встановлено значний рівень поширеності лейоміом матки серед пухлин жіночої статеві сфери. Частота лейоміоми сьогодні становить від 25 % до 40 % випадків у жінок фертильного віку [2].

На розвиток лейоміоми матки впливають різні фактори агресії, як екзогенні, так і ендогенні.

Одним з екзогенних факторів є інфекційний. У післяпологовому періоді протягом шести тижнів організм породіллі повертається до нормального стану, який був до вагітності. Тому становить певний інтерес вивчення стану біоценозу піхви у жінок із лейоміомою, в яких до пологів відмічалася інфікованість статевих шляхів, і розробка методів корекції порушення біоценозу піхви в цього контингенту породіль [1, 7].

Визначення спектра умовно-патогенної мікрофлори статевих шляхів жінок із лейоміомою у співвідношенні з рівнем лактобактерій дало змогу розширити уявлення про критерії ризику бактеріального інфікування породиль цієї когорти і обумовило включення до лікувально-профілактичних заходів препаратів, що санують слизову піхви та контамінують її лактобацилами.

Серед причин, що ускладнюють перебіг післяпологового періоду, значну роль відіграють інфекційні захворювання. В етіології інфекцій статевих шляхів жінок із лейоміомою бере участь широкий спектр збудників: бактерії, віруси, трихомонади, гриби, уреоплазми, мікоплазми. Ці збудники здатні порушувати захисний бар'єр слизових оболонок, проникати в епітелій та нижче розташовані тканини й викликати місцевий запальний процес або в подальшому генералізовану інфекцію [4].

При цьому основними патогенетичними механізмами запалення є альтерація, пов'язана з дією мікробних токсинів, ексудація, що виникає внаслідок підвищення проникності судин та зумовлює вихід частини плазми й білків, а також проліферація клітинних елементів, що беруть участь у регенерації тканин [2, 6].

Післяпологові інфекційні ускладнення зумовлені низкою несприятливих факторів, що характеризують сучасне акушерство: патологія вагітності та пологів; необґрунтоване застосування антибіотиків, що призводить до формування антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів; застосування кортикостероїдів, що пригнічують імунітет; хронічні вогнища інфекції та іншої екстрагенітальної патології.

Проблема інфекційної патології є особливо актуальною для жінок, які під час вагітності мали лейоміому матки. Це обумовлено порушенням гормонального гомеостазу у хворих із лейоміомою, змінами стану системного та місцевого імунітету, погіршенням показників мікроекології статевих шляхів під час вагітності [1, 3].

Мікроекосистема піхви жінок репродуктивного віку — естроген-залежна система. Функція яєчників визначає циклічність дозрівання епітеліальних клітин піхви і утримування в них глікогену, що є субстратом для росту і розмноження домінуючого компоненту мікрофлори піхви — лактобацил.

Пероксидазопосередована система лактобактерій — одна з основних захисних механізмів. Крім того, захисні властивості лактобактерій обумовлені їх участю в метаболізмі

вуглеводів із продукцією молочної кислоти та підтримкою низьких показників рН слизу піхви. До комплексу захисних механізмів лактобактерій входить їх здатність блокувати рецептори адгезії для патогенної мікрофлори, продукувати антибактеріальні субстанції, детоксувати ксенобіотики шляхом їх адсорбції та біотрансформації, стимулювати місцевий імунітет [3].

Відновлення в післяпологовому періоді показників мікроекології генітальних органів залежить від впливу екзогенних факторів (погіршення соціальних умов життя та екологічного середовища), екзогенної інокуляції інфекційних агентів, що передаються статевим шляхом.

В організмі синтезуються специфічні білки, що можуть розпізнавати молекули, які презентує флора. Ці рецептори розрізняють компоненти власної та патогенної флори і запобігають розвитку неадекватної запальної реакції на інфікування.

Чисельні публікації свідчать, що в післяпологовому періоді запальні процеси відрізняються значною поліетіологічністю. Провідне місце серед етіологічних чинників інфекційних захворювань у матері можуть посідати різні види грампозитивної та грамнегативної мікрофлори та їх асоціації.

Провідні позиції посідають стафілококи, які мають великий спектр факторів агресії і власного захисту. Золотистий стафілокок синтезує летальний токсин, дермонекротоксин, лейкоцидин, гемолізін та ентеротоксин. До факторів патогенності стафілококів відносять їх здатність продукувати плазмокоагулазу, лецитиназу, викликати гемоліз еритроцитів. Вони здатні адаптуватися до несприятливих умов зовнішнього середовища, антисептиків, антибіотиків (пеніцилін, левоміцетин, тетрациклін тощо).

Епідермальний стафілокок, що вважався раніше непатогенним, може викликати в ослаблених жінок і дітей місцеві та генералізовані запальні процеси.

Серед ентеробактерій, як чинників інфекційної патології у вагітних та жінок, провідну роль відіграють ешерихії. До їхньої структури входить капсульний термостабільний антиген К, який гальмує фагоцитоз та руйнує комплекс, що призводить до послаблення захисної спроможності організму [5].

З високою частотою зі статевих шляхів жінок може виділятися клебсієла, яка синтезує ендотоксин, що є ліпополісахаридом клітинної стінки.

Поряд із бактеріями у формуванні запальних процесів після пологів беруть участь гриби роду *Candida*. Розвиток кандидозу спричиняють гормональні порушення, вірусне інфікування, імунодефіцити, зміни обміну речовин, неадекватна терапія. Відомо, що гриби роду *Candida* виробляють глітоксин, що пригнічує функціональну активність та життєздатність лейкоцитів. Гриби роду *Candida* змінюють хемотаксис клітин, продукцію супероксиданіону, захоплення та перетравлення бактерій.

Велике позитивне значення для формування нормального мікробіоценозу піхви мають кисломолочні бактерії (лактобацили). Вони є антагоністами до багатьох умовно-патогенних бактерій, стимулюють синтез секреторного Ig A та лізоциму, беруть участь у синтезі вітамінів B₁, B₆, B₁₂, пригнічують токсичність деяких мікроорганізмів, продукують речовини антибіотичного характеру (поліцини, мікроцини, пестицини, піоцини тощо).

Мета дослідження — удосконалити корекцію біоценозу піхви у породіль із лейоміомою матки шляхом запровадження алгоритму санації піхви з одночасним відновленням її мікроекології.

Матеріали та методи дослідження

В основі запропонованого нами способу корекції біоценозу піхви у породіль із лейоміомою матки лежить санація піхви з перших днів післяпологового періоду місцево препаратом широкого спектра дії та одночасне застосування пробіотику в середніх терапевтичних дозах.

Для санації піхви обрано протимікробний і протигрибковий препарат, що застосовують для місцевого лікування різних інфекційно-запальних захворювань зовнішніх статевих органів, піхви і каналу шийки матки. Його використовують також із профілактичною метою перед хірургічними операціями і маніпуляціями в гінекології. Це препарат з антибактеріальною і протигрибковою дією для місцевого застосування, що випускається у вагінальних капсулах для місцевого застосування. До його складу входять три основні діючі речовини: неоміцин, поліміксин В і ністатин. Як допоміжна речовина в кожній капсулі міститься гель диметилполісілоксан.

Неоміцин (у кожній капсулі — 35000 МО неоміцину) — антибіотик широкого спектра дії з групи аміноглікозидів, що чинить бактерицидну дію на грампозитивні та особливо грамнегативні бактерії. Поліміксин В — антибіотик

групи поліміксинів, що має виражену дію на грамнегативні мікроорганізми. Разом неоміцин і поліміксин В чинять бактерицидну дію відносно багатьох грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів, деяких видів стафілококів, ентерококів, кишкової палички, протей та деяких інших мікробів. Ністатин — протигрибковий антибіотик, особливо ефективний щодо грибів роду *Candida*.

Гель диметилполісілоксан чинить обволікаючу дію, знімає подразнення і свербіння, поліпшує обмінні процеси в стінці піхви, сприяє проникненню активних діючих речовин препарату в складки стінок піхви.

Під час введення вагінальної капсули в піхву активні діючі речовини рівномірно розподіляються по стінках піхви, надаючи місцеву бактерицидну і протигрибкову дію. Вони практично не всмоктуються в кров. Загальний вплив на організм можливий тільки при тривалому безконтрольному застосуванні препарату.

Вагінальні капсули вводять глибоко в піхву по одній на ніч. Тривалість запропонованого курсу — 12 днів.

З метою заселення кишечника та піхви нормальною мікрофлорою нами запропоновано комбінований препарат, до складу якого входять *Lactic Acid Bacillus (Bacillus coagulans (Lb. Sporogenes))*, фолієва кислота та вітамін B₁₂.

Терапевтичний ефект визначають бактерії, що продукують молочну кислоту, мають антагоністичну активність відносно патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів та утворюють сприятливі умови для розвитку фізіологічної мікрофлори кишечника. Спори бактерій активізуються у шлунку, потім у дванадцятипалій кишці переходять у живу вегетативну форму та утворюють сприятливі умови для розвитку корисної мікрофлори кишечника за рахунок вироблення молочної кислоти. Бактерії забезпечують ферментативне розщеплення білків, жирів та складних вуглеводів і сприяють процесам відновлення слизової оболонки кишечника.

Вітаміни B₉ та B₁₂, які входять до складу препарату, є компонентами ферментних систем, що регулюють метаболізм білків, жирів та вуглеводів. Кожен із них виконує специфічну біологічну роль. Їх наявність у збалансованій кількості необхідна для безперервного перебігу метаболізму. Фолієва кислота (вітамін B₉) необхідна для нормального лейко- та еритропоєзу, синтезу амінокислот і нуклеїнових кислот, пуринів і піримідинів.

Вітамін В₁₂ (Ціанокобаламін) активізує обмін вуглеводів, білків та ліпідів, бере участь у синтезі нуклеїнових кислот, стимулює еритропоєз, нормалізує функцію печінки та нервової системи. Вітаміни В₉ та В₁₂ діють синергічно, сприяючи відновленню слизової оболонки кишечника (при дисбіозі, особливо спричиненому ліками, коли виникає дефіцит вітамінів унаслідок блокування ферментних систем клітини антибіотиками, що призводить до порушення ендogenous синтезу вітамінів К та групи В, а також порушенню всмоктування вітамінів).

На сьогодні відсутні фармакокінетичні моделі для дослідження в людини складних біологічних речовин, які складаються з компонентів із різною молекулярною масою. Фолієва кислота добре всмоктується у шлунково-кишковому тракту, метаболізується в печінці і тканинах, виводиться з жовчю і сечею.

Цей препарат призначають два рази на день, за 40 хвилин до їди протягом 30 днів.

У післяпологовому періоді обстежено 25 жінок із лейоміомою матки за місяць після пологів. Ці жінки з перших днів післяпологового періоду застосовували зазначений лікувально-профілактичний комплекс, зокрема, місцеву санацію піхви препаратом широкого спектра протягом 12 днів із перших днів післяпологового періоду та водночас пробіотик у середніх терапевтичних дозах протягом одного місяця після пологів (основна група). Одержані результати порівняно з показниками біоценозу піхви у 20 жінок із міомою, яким не проведено зазначене лікування (група контролю). Середній вік обстежених жінок обох груп становив $31,5 \pm 3,8$ року.

Критерії включення пацієнок у дослідження: першороділлі з лейоміомою матки, які народили через природні пологові шляхи; дотримання основних принципів грудного вигодовування відповідно до протоколу «Медичний догляд за здоровою новонародженою дитиною» (наказ МОЗ України від 04.04.2005 № 152); відсутність інфекцій, що передаються статевим шляхом; відсутність підвищеної чутливості до запропонованих препаратів.

Критерії виключення: жінки із супутньою соматичною патологією; паралельна участь пацієнтки в іншому аналогічному дослідженні.

Бактеріологічні дослідження слизу піхви проводили згідно з наказом МОЗ СРСР 1985 р. № 535 та наказом МОЗ України 2003 р. № 59.

Для висіву матеріалу використано такі диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовточно-сольовий агар, «шоколадний» агар, середовища Ендо, Плоскірева, Сабуро, тіогліколеве середовище. Посіви здійснено методом секторного посіву на щільні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально важливий спектр аеробної мікрофлори. Кількісні показники розраховано після підрахування колоній та перерахування даних у десятинні логарифми. За діагностичний критерій ступеня мікробної контамінації слизової оболонки геніталій використано показник Ig 4,0 КУО і більше згідно з наказом МОЗ України № 59 від 10.02.2003 р.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Результати досліджень статистично оброблені за критерієм t Стьюдента з урахуванням середнього арифметичного.

Результати дослідження та їх обговорення

Найчастіше в жінок обох груп висівалися кишкова паличка, коринебактерії, стрептокок α -гемолітичний, стафілокок епідермальний, гриби роду *Candida*. Крім того, в обстежених жінок із лейоміомою виявлялися асоціативні форми бактеріального обсіменіння піхви. До складу асоціацій найчастіше входили грампозитивні коки та ентеробактерії (клебсієла, кишкова паличка) або гриби роду *Candida* та ентерокок.

Проте в жінок, в яких застосовували запропонований нами спосіб корекції біоценозу піхви, мікробний пейзаж піхви вірогідно відрізнявся, зокрема, мав менші показники обсіменіння умовно-патогенною мікрофлорою: в менших титрах висіялися стафілокок епідермальний, стафілокок гемолітичний, стрептокок α -гемолітичний, стрептокок β -гемолітичний, кишкова паличка, клебсієла, протей, гриби роду *Candida*, в жодному випадку в основній групі не висіявся стафілокок золотистий, своєю чергою, колонізація піхви лактобактеріями була вірогідно вищою. Результати обстеження наведено в таблиці.

Комплекс лікувально-профілактичної терапії у групі жінок із лейоміомою матки сприяв корекції показників мікробіоценозу, елімінації зі спектра бактерій збудників, що мають патогенні властивості, а також нормалізації рівня кисломолочних бактерій.

Таблиця

Показники мікробіоценозу піхви в жінок із лейоміомою, обстежених за 1 місяць після пологів (Iг КУО/мл)

Мікроорганізми	1 місяць після пологів	
	група порівняння (n=20)	група жінок на розробленій терапії (n=25)
Стафілокок епідермальний	3,9±0,07	3,0±0,04*
Стафілокок епідермальний з гемолізом	3,2±0,05	3,0±0,02
Стафілокок золотистий	3,3±0,02	Не виявлено
Стафілокок гемолітичний	3,5±0,04	1,8±0,06*
Стрептокок α-гемолітичний	4,4±0,06	3,0±0,03*
Стрептокок β-гемолітичний	3,3±0,08	2,6±0,04*
Коринебактерії	4,5±0,09	3,0±0,02
Псевдомонади	—	—
Кишкова паличка	4,8±0,06	3,8±0,04*
Кишкова паличка з гемолізом	3,0±0,06	—
Клебсієла	3,9±0,05	3,0±0,05*
Ентеробактер	3,2±0,03	—
Протей	3,8±0,07	2,6±0,02*
Гриби роду <i>Candida</i>	3,8±0,02	2,0±0,07*
Лактобацили	4,9±0,04	6,3±0,03*

Примітка: * — вірогідність різниці порівняно з контрольною групою, p<0,05.

Висновки

Розроблений комплекс терапії зменшує обмінення слизових оболонок генітальних органів коковою флорою, ентеробактеріями, грибами роду *Candida* та підвищує рівень нормальної мікрофлори (лактобактерій).

Запропонований нами спосіб корекції біоценозу піхви у породіль із лейоміомою матки, що включає санацію піхви з перших днів післяпологового періоду місцево препаратом широкого спектра дії та водночас застосування пробіотика в

середніх терапевтичних дозах, є ефективним, елімінує умовно-патогенні організми та заселяє піхву нормальною мікрофлорою. Такий спосіб дозволяє профілакувати розвиток інфекційно-запальних ускладнень і попередити ріст лейоматозних вузлів у післяпологовому періоді. Усе це дає змогу рекомендувати зазначений спосіб корекції біоценозу піхви у породіль із лейоміомою матки з перших днів післяпологового періоду.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колонійцева АГ, Скрипченко НЯ, Діденко ЛВ, Жабченко ІА. (2007). Лейоміома матки при вагітності та після пологів. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 1 (7): 56—60.
2. Савицкий ГА, Савицкий АГ. (2003). Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. 3-е изд. — Санкт-Петербург: Элби-СПб.: 236.
3. Скрипченко НЯ. (2007). Лейоміома матки при вагітності і після пологів (патогенез ускладнень, профілактика, лікування у вагітних і породіль. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Київ.
4. Эфендиева ЭС, Юсупова ПМ. (2017). Современный взгляд на этиологию, патогенез и морфогенез миомы матки. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 7 (6): 1079.
5. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T et al. (2002). Management of uterine leiomyomata: what do we really know? *Obstet Gynecol*. 100: 8—17.
6. Luoto R, Kaprio J, Rutanen EM, Taipale P, Perola M, Koskenvuo M. (2000). Heritability and risk factors of uterine fibroids — the Finnish Twin Cohort study. *Maturitas*. 37: 15—26.
7. Willengsen WN. (2000). Fibroids and fertility. *Ned Tijdschr Geneesk*. 144 (17): 789—791.

Сведения об авторах:

Тиха Виктория Геннадьевна — врач отделения для беременных с акушерской патологией ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Скрипченко Наталья Яковлевна — д.мед.н., зав. отделения для беременных с акушерской патологией, руководитель отделения внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; (044) 483-80-59.

Статья поступила в редакцию 20.08.2018 г.; принята в печать 08.12.2018 г.

УДК 618.396.25

**О.В. Булавенко, А.В. Вознюк, А.В. Костюченко, Н.В. Титаренко,
С.В. Балабуєва, М.А. Михальчук, О.В. Пролигіна, О.Л. Льовкіна**

Що ми можемо змінити в профілактиці передчасних пологів у жінок із багатопліддям?

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):49-53; doi 10.15574/PP.2018.76.49

Мета — визначити клінічну ефективність превентивного комбінування акушерського пессарію з вагінальною формою мікронізованого прогестерону у жінок із багатопліддям при вкороченні шийки матки ≤ 25 мм порівняно з іншими методами профілактики спонтанних передчасних пологів у жінок цієї категорії.

Пацієнти та методи. Проведено проспективне дослідження 219 жінок із вагітністю двійнею та сонографічно вкороченою шийкою матки ≤ 25 мм. У групі 1 (контрольній) застосовано вичікувальну тактику (n=36), у групі 2 — акушерський пессарій у поєднанні з вагінальною формою мікронізованого прогестерону (n=65), у групі 3 — вагінальний прогестерон (n=49), у групі 4 — пессарій (n=69).

Результати. У вагітних двійнею при безсимптомному вкороченні шийки матки ≤ 25 мм використання пессарію сприяло пролонгуванню вагітності на $14,86 \pm 4,2$ тижня, при призначенні прогестерону додатково до пессарію — на $14,91 \pm 5,09$ тижня проти $13,18 \pm 4,04$ тижня у групі прогестерону (p=0,011). Застосування прогестерону асоціювалося зі зменшенням абсолютного ризику народження дітей із малою масою тіла (< 2500 г) та частоти неонатальних ускладнень (p<0,05). Комбінування пессарію з прогестероном сприяло зменшенню частки спонтанних передчасних пологів до 34 тижнів на 22,4 %, народження дітей із критично малою масою тіла (≤ 1500 г) — на 12 %, синдрому дихальних розладів — на 14,1 % порівняно з вичікувальною тактикою.

Висновки. Комбінування пессарію з вагінальним прогестероном є ефективнішим варіантом превенції спонтанних передчасних пологів у вагітних двійнею при безсимптомному вкороченні шийки матки ≤ 25 мм з огляду на вірогідну сумачію позитивних ефектів кожної із застосованих інтервенцій.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, коротка шийка матки, передчасні пологи, пессарій, прогестерон.

What can we change in the prevention of preterm birth in women with multiple pregnancies?

O.V. Bulavenko, A.V. Vozniuk, A.V. Kostyuchenko, N.V. Tytarenko, S.V. Balabueva, M.A. Mykhalchuk, O.V. Prolygina, O.L. Lovkina

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Purpose — to determine the clinical efficacy of the preventive combination of obstetric pessary with a vaginal form of micronized progesterone in women with multiple pregnancies with a cervical length ≤ 25 mm in comparison to other preventive methods of spontaneous preterm labor in women of this category.

Patients and methods. A prospective study was conducted with 219 women having a twin pregnancy and a sonographically short cervix ≤ 25 mm. Strategy of awaiting was used in the 1st group (control), (n=36). The obstetrical pessary in combination with a vaginal form of micronized progesterone was applied in the 2nd group (n=65). The 3rd group obtained vaginal progesterone (n = 49) and the 4th group received a pessary (n=69).

Results. Women with twin pregnancy and an asymptomatic short cervix ≤ 25 mm, who used only pessary had a prolongation of pregnancy by 14.86 ± 4.2 weeks. Additional progesterone prescription to the pessary prolonged pregnancy by 14.91 ± 5.09 weeks, whereas single progesterone prescription postponed the pregnancy only by 13.18 ± 4.04 weeks (p=0.011). The use of progesterone was associated with a decrease of the absolute risk of birth of children with a low body weight (< 2500 g) and a decrease of frequencies of neonatal complications (p<0,05). Comparing to a strategy of awaiting, the use of a combination of pessary and progesterone contributed to a reduction in the proportion of spontaneous preterm birth up to 34 weeks by 22.4 %, the birth of children with a critically small body weight (≤ 1500 g) by 12 %, respiratory failure syndrome by 14.1 %.

Conclusions. Based on the possible summation of the positive effects of each intervention, the use of a combination of pessary with vaginal progesterone is a more effective option to prevent spontaneous preterm births in women with a twin pregnancy and an asymptomatic short cervix ≤ 25 mm.

Key words: twin pregnancies, short cervix, preterm birth, pessary, progesterone.

Что мы можем изменить в профилактике преждевременных родов у женщин с многоплодием?

O.V. Булавенко, А.В. Вознюк, А.В. Костюченко, Н.В. Титаренко, С.В. Балабуєва, М.А. Михальчук, О.В. Пролигіна, О.Л. Льовкіна

Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, Україна

Цель — определить клиническую эффективность превентивной комбинации акушерского пессария с вагинальной формой микроинизованного прогестерона у женщин с многоплодием при укорочении шейки матки ≤ 25 мм по сравнению с другими методами профилактики спонтанных преждевременных родов у женщин этой категории.

Пациенты и методы. Проведено проспективное исследование 219 женщин с беременностью двойней и сонографическим укорочением шейки матки ≤ 25 мм. В группе 1 (контрольной) применена выжидательная тактика (n=36), в группе 2 — акушерский пессарий в сочетании с вагинальной формой микроинизованного прогестерона (n=65), в группе 3 — вагинальный прогестерон (n=49), в группе 4 — пессарий (n=69).

Результаты. У беременных двойней при бессимптомном укорочении шейки матки ≤ 25 мм использование пессария способствует пролонгированию беременности на $14,86 \pm 4,2$ недели, при назначении прогестерона дополнительно к пессарию — на $14,91 \pm 5,09$ недели против $13,18 \pm 4,04$ недели в группе прогестерона (p=0,011). Применение прогестерона ассоциировалось с уменьшением абсолютного риска рождения детей с малой массой тела (< 2500 г) и частоты неонатальных осложнений (p<0,05). Комбинирование пессария с прогестероном способствовало уменьшению частоты спонтанных преждевременных родов до 34 недель на 22,4 %, рождения детей с критически низкой массой тела (≤ 1500 г) — на 12 %, синдрома дыхательных расстройств — на 14,1 % по сравнению с выжидательной тактикой.

Выводы. Комбинация пессария с вагинальным прогестероном является более эффективным вариантом превенции спонтанных преждевременных родов у беременных двойней при бессимптомном укорочении шейки матки ≤ 25 мм, учитывая вероятность суммирования положительных эффектов каждой из применяемых интервенций.

Ключевые слова: многоплодная беременность, короткая шейка матки, преждевременные роды, пессарий, прогестерон.

Вступ

В Україні, як і в усьому світі, наприкінці ВХХ ст. частота багатоплідних вагітностей та пологів суттєво зросла [3, 4]. За підрахунками, від чверті до однієї третини такого приросту пояснюється збільшенням материнського віку

за цей період [2]. З іншого боку, підвищення зазначеного показника обумовлене зростаючим використанням допоміжних репродуктивних технологій [10]. Висловлено припущення, що в ряді країн, де число підсаджених ембріонів лімітоване, існує можливість зробити ситуацію

зі зростанням рівня багатоплідності в популяції, але в країнах, де такого обмеження немає, частота багатоплідної вагітності збільшується [1].

У дослідженнях показано, що пацієнтки з багатопліддям залишаються в групі високого ризику щодо перинатальної захворюваності, смертності та інвалідизації новонароджених [14]. Вищі рівні захворюваності та смертності серед близнюків значною мірою пов'язані з передчасними пологамі [5], оскільки серед недоношених дітей (народжених до <37 повних тижнів вагітності) відмічається більший показник смертності, захворюваності та порушень фізичного й когнітивного розвитку в дитинстві, а народження до 32 тижнів вагітності асоціюється з найвищим ризиком несприятливих наслідків [11].

Інцидентність передчасних пологів при багатоплідді в 3,5 раза перевищує таку при одноплідній вагітності [10]. Тому попередження спонтанних передчасних пологів є найважливішою метою оптимізації наслідків багатоплідних вагітностей. З профілактичною метою застосовуються такі заходи: прогестерон, профілактичний серкляж, профілактичний песарій тощо. На жаль, сьогодні ефективність більшості з цих стратегій при багатоплідді є сумнівною, про що свідчать наведені в таблиці 1 резюме рекомендацій провідних світових медичних організацій.

Нами виявлено лише поодинокі дослідження ефективності поєданого застосування різних профілактичних інтервенцій при бага-

топлідній вагітності. Крім цього, існує систематичний огляд 6 досліджень за участю жінок з одноплідною вагітністю, в якому наведено комплексне узагальнення літератури про всі можливі комбінування прогестерону, серкляжу та песарію порівняно з ізольованим використанням цих втручань або вичікувальною тактикою для профілактики передчасних пологів [8]. Водночас, подібні дослідження в жінок із багатоплідною вагітністю є поодинокими. На сьогодні ми не знайшли даних щодо переваг застосування прогестерону додатково до песарію порівняно з призначенням лише песарію, а також відсутні дані стосовно того, яка з цих двох інтервенцій є ефективнішою, а також чи повинні пацієнтки отримувати одну з них або ефективнішим все ж таки є превентивне комбінування песарію та прогестерону.

Мета дослідження — визначити клінічну ефективність превентивного комбінування акушерського песарію з вагінальною формою мікронізованого прогестерону в жінок із багатопліддям при вкороченні шийки матки ≤ 25 мм порівняно з іншими методами профілактики спонтанних передчасних пологів у жінок цієї категорії.

Матеріали та методи дослідження

На базі кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова проведено проспективне дослідження 219 жінок із вагітні-

Таблиця 1

Резюме міжнародних рекомендацій щодо застосування акушерського песарію та прогестерону для профілактики спонтанних передчасних пологів при багатоплідді

	NICE 2011 [9]	ACOG 2016 [6]	CNGOF 2017 [12]
Акушерський песарій	Цервікальний песарій не рекомендують для профілактики спонтанних передчасних пологів при вагітностях двійнями або трійнями	Ефективність акушерського песарію щодо зниження неонатальної захворюваності та смертності не доведена, отже, песарій не використовують у жінок із багатоплідними вагітностями (рівень В)	Цервікальний песарій не рекомендують для профілактики передчасних пологів у загальній популяції асимптомних вагітних двійнями (рівень А) або серед асимптомних жінок із вкороченою шийкою матки (професійний консенсус)
Прогестерон	Незважаючи на те, що прогестерон використовують для запобігання передчасних пологів при одноплідних вагітностях, але він не має такої ефективності (принаймні для досліджуваних схем) при багатоплідді, навіть у жінок з короткою шийкою матки. Тому прогестерон внутрішньом'язово або вагінально не рекомендують	Прогестерон не знижує частоти спонтанних передчасних пологів серед неселектованих вагітних двійнями або трійнями, отже, його не рекомендують (рівень А)	Прогестерон не рекомендують для профілактики передчасних пологів у вагітних двійнею (рівень А)

Примітка. Тут і далі: NICE — Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії; ACOG — Американський коледж акушерів-гінекологів; CNGOF — Французький коледж акушерів-гінекологів.

Таблиця 2

Деякі характеристики досліджуваних груп

Показник	Група 1 (n=36)	Група 2 (n=65)	Група 3 (n=49)	Група 4 (n=69)
Вік (M±σ), роки	28,83±5,15	27,89±5,21	29,51±6,7	27,78±5,41
Екстракорпоральне запліднення, абс. (%)	4 (11,1)	9 (14,1)	5 (10,2)	8 (11,6)
Хоріальність, абс. (%)				
— дихоріальні	29 (80,6)	54 (84,4)	39 (79,6)	57 (82,6)
— монохоріальні	7 (19,4)	10 (15,6)	10 (20,4)	12 (17,4)
Термін гестації на момент рандомізації (M±σ), тижні	21,53±3,33	21,45±3,21	21,86±3,9	22,25±4,03
Довжина шийки матки на момент рандомізації: Me (LQ, HQ), см ≤20 мм, абс. (%)	20 (14–22) 19 (52,8)	20 (15–22) 35 (54,7)	20 (18–23,5) 28 (57,1)	20 (17–23) 36 (52,1)

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25 та 75-й проценти) (LQ, HQ).

стю двійнею та сонографічно вкороченою шийкою матки ≤25 мм, у яких не виявлено ознак передчасних пологів та хоріоамніоніту. Ці жінки були розділені на 4 групи, порівнювані за віком, акушерським анамнезом, терміном вагітності та довжиною шийки матки на момент рандомізації. Окремі характеристики груп наведено в таблиці 2.

У 36 жінок групи 1 (контрольної) застосовано вичікувальну тактику. У групах 2, 3 та 4 використано такі варіанти профілактики передчасних пологів: у групі 2 – серкляжний шийковий песарій у поєднанні з вагінальною формою мікронізованого прогестерону 200 мг/добу щодня з 18 до 36 тижнів вагітності (n=65); у групі 3 – вагінальну форму мікронізованого прогестерону (n=49), у групі 4 – інсталяцію песарію (n=69).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений комісією з питань біомедичної етики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Від усіх вагітних отримано поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Після завершення динамічного спостереження за даними групами вагітних проведено порівняльний аналіз перебігу вагітності та найближчих наслідків пологів для матері й новонародженого. Первинним результатом дослідження були спонтанні пологи до 34 тижнів, вторинними – перинатальна смертність, небажані неонатальні наслідки, потреба у спеціалізованій неонатальній допомозі. Материнських втрат на момент завершення даного етапу роботи не зафіксовано.

Статистична обробка отриманих даних виконана у статистичному пакеті SPSS 20

(SPSS Inc.) із використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів, а порівняння частот дискретних ознак проведено за таблицями спряженості із застосуванням критерію χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних у групі 1 показав, що в жінок із багатоплідною вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки застосування вичікувальної тактики ведення асоціювалося з настанням передчасних пологів до 28 тижнів у 11,1 % випадків, до 32 тижнів у 19,4 % випадків та до 34 тижнів у 33,3 % випадків (рис. 1). Додаткове до песарію інтравагінальне введення прогестерону сприяло зниженню частоти передчасних спонтанних пологів до 34 тижнів порівняно з використанням лише прогестерону (10,9 % проти 26,5 % відповідно; ВШ 0,34; 95 % ДІ 0,12–0,93; p=0,031) та до 37 тижнів (10,9 % проти 36,7 % відповідно; ВШ 0,21; 95 % ДІ 0,08–0,56; p=0,001), (рис. 1).

Використання песарію асоціювалося зі збільшенням тривалості латентного періоду від

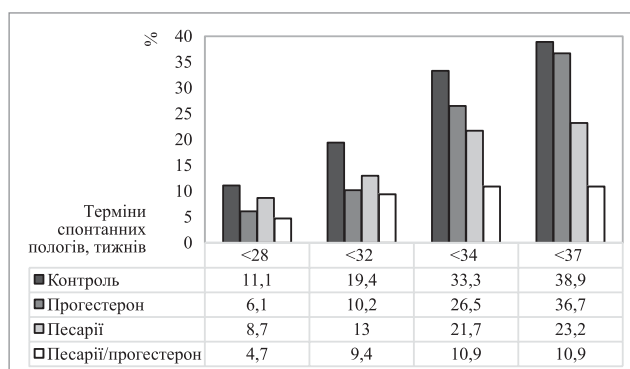


Рис. 1. Терміни спонтанних пологів (тижні) у групах порівняння

Таблиця 3

Час від встановлення діагнозу до пологів та гестаційний вік при народженні в групах порівняння

Показник	Група 1 (n=36)	Група 2 (n=64)	Група 3 (n=49)	Група 4 (n=69)
Час від встановлення діагнозу до пологів (M±σ), тижні	12,94±4,5	14,91±5,1*	13,18±4,0	14,86±4,2*
Гестаційний вік при народженні (M±σ), тижні	34,5±4,01	36,3±3,27*	35,39±3,7	36,16±3,99*

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою контролю, p<0,05.

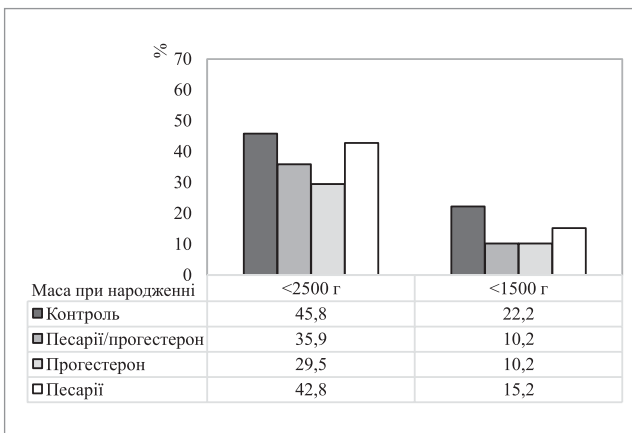


Рис. 2. Частота народження дітей з малою масою тіла в групах порівняння (%)

встановлення діагнозу до пологів: 14,86±4,2 тижня у групі встановлення песарію, 14,91±5,09 тижня – у групі комбінування прогестерону та песарію проти 13,18±4,04 тижня у групі прогестерону (критерій Краскела–Уолеса; p=0,011) та, відповідно, гестаційного віку при народженні (критерій Краскела–Уолеса; p=0,016), (табл. 3).

Інтравагінальне введення прогестерону супроводжувалося зниженням вторинних наслідків: народження дітей із малою масою тіла (рис. 2) та дихальними розладами (рис. 3),

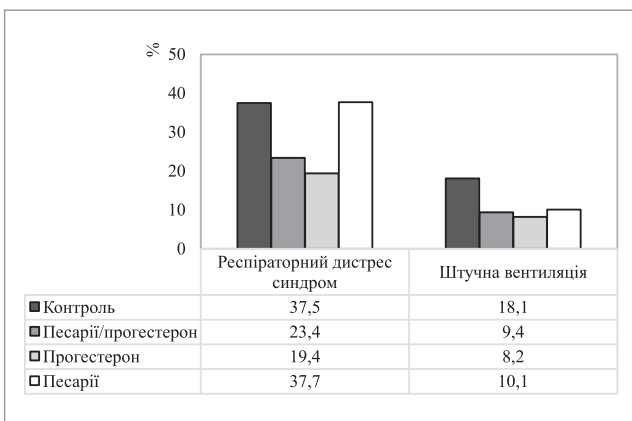


Рис. 3. Частота респіраторного дистрес-синдрому в новонароджених та потреба в штучній вентиляції легень у групах порівняння (%)

а також необхідність штучної вентиляції легень (рис. 3), як порівняно з вичікувальною тактикою ведення, так і з жінками, яким встановлювали песарій.

Як видно з рисунків 2 та 3, діти з малою масою тіла (<2500 г): 80/138 (57,9 %) проти 39/98 (39,8 %) відповідно (ВШ 0,48; 95 % ДІ 0,28–0,81; p=0,006); респіраторний дистрес-синдром: 52/138 (37,3 %) проти 19/98 (19,4 %) відповідно (ВШ 0,4; 95 % ДІ 0,23–0,73; p=0,003); потреба у штучній вентиляції легень: 14/138 (10,1 %) проти 8/98 (8,2 %) (ВШ 0,79; 95 % ДІ 0,32–1,96; p=0,61).

Отримані дані свідчать, що профілактичні інтервенції сприяють поліпшенню певних досліджуваних параметрів. Так, застосування песарію є ефективнішим у подовженні латентного періоду від встановлення діагнозу до пологів та гестаційного віку при народженні; інтравагінальне введення прогестерону супроводжується зниженням перинатальних наслідків; застосування вагінального прогестерону додатково до песарію асоціюється зі зниження частоти передчасних спонтанних пологів (рис. 1), (p<0,05). Водночас, як показало дослідження, ні прогестерон, ні песарій не знижують рівня передчасних пологів при багатоплідній вагітності.

Нами виявлено лише поодинокі дослідження ефективності застосування акушерського песарію в поєднанні з прогестероном при багатоплідній вагітності. У дослідженні N.S. Fox et al. (2016) встановлено, що передчасні пологи до 32 тижнів відбулися у 4,8 % пацієток, які отримували прогестерон інтравагінально додатково до песарію, порівняно з групою контролю (28,6 %), p=0,05; тривалість пролонгування вагітності становила відповідно 65,2±16,8 та 52,1±24,3 доби (p=0,025). Тяжка неонатальна захворюваність відмічалася у 9,5 % на тлі комбінованого лікування проти 34,9 % у групі контролю (p=0,04) [7].

У дослідженні A. Zimerman et al. (2018) частково підтверджено попередні результати: у вагітних двійнями додатково до песарію інтравагінальне введення прогестерону асоціювалося зі зменшенням частоти передчасних пологів ≤28 тижнів – 9,4 % проти 34 % у групі вичікувальної тактики (p=0,04) [15].

Натомість, N. Stricker et al. (2016) встановлено, що додатково до песарію інтравагінальне введення прогестерону не знижує частоти передчасних пологів порівняно з використанням лише песарію (32,1 % проти 24,5 % відпо-

відно; $p=0,57$). Аналогічно не встановлено відмінностей між цими групами в частоті передчасних пологів до 28, 32 і 37 тижнів вагітності, але додаткове до песарію застосування прогестерону знижує тривалість перебування новонароджених у стаціонарі [13].

Тим не менш, оскільки проблема передчасних пологів при багатоплідній вагітності є багатогранною, то комбінування песарію з вагінальним прогестероном у вагітних цієї категорії є ефективнішим варіантом превенції з огляду на вірогідну сумачію позитивних ефектів кожної із застосованих інтервенцій.

Висновки

Встановлення песарію у вагітних двійнею дало змогу пролонгувати вагітність у середньому на $14,86 \pm 4,2$ тижня при окремому його застосуванні та на $14,91 \pm 5,09$ тижня при додат-

ковому призначенні прогестерону проти $13,18 \pm 4,04$ тижня у групі прогестерону (критерій Краскела—Уолеса; $p=0,011$).

Застосування прогестерону асоціювалося зі зменшенням абсолютного ризику народження дітей з малою масою тіла (<2500 г) та частоти неонатальних ускладнень ($p<0,05$).

Встановлено, що комбінування акушерського песарію та вагінальної форми мікронізованого прогестерону в жінок із багатопліддям при безсимптомному вкороченні шийки матки ≤ 25 мм асоціюється з достовірним зменшенням частки спонтанних передчасних пологів у терміні до 34 тижнів на 22,4 %, народження дітей з критично малою масою тіла (≤ 1500 г) на 12 % та синдромом дихальних розладів у ранньому неонатальному періоді на 14,1 % порівняно з вичікувальною тактикою.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Давыдова ЮВ, Бондаренко НЮ, Лиманская АЮ. (2017). Преждевременные роды: влияние на состояние здоровья женщин и детей. Перинатология и педиатрия. 1 (69): 26–32.
2. Назаренко ЛГ, Біляев СГ. (2017). Генетичні аспекти багатоплідної вагітності (Клінічна лекція). Здоровье женщины. 2 (118): 11–15.
3. Теличко ЛВ. (2015). Перинатальні аспекти багатоплідної вагітності. Здоровье женщины. 5 (101): 163–164.
4. Ananth CV, Chauhan SP. (2012). Epidemiology of twinning in developed countries. Semin Perinatol. 36 (3): 156–161.
5. Christensen K, Kyvik KO, Holm NV, Skytthe A. (2011). Register-based research on twins. Scandinavian journal of public health. 39 (7 Suppl): 185–190.
6. Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. (2016). Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. Obstet Gynecol. 131 (2): e49–e64.
7. Fox NS, Gupta S, Lam-Rachlin J, Rebarber A, Klausner CK, Saltzman DH. (2016). Cervical Pessary and Vaginal Progesterone in Twin Pregnancies With a Short Cervix. Obstet Gynecol. 127 (4): 625–630.
8. Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Dodd JM, Barrett J, Saito S, Beyene J, McDonald SD. (2017). The More, the Better? Combining Interventions to Prevent Preterm Birth in Women at Risk: a Systematic Review and Meta-Analysis. J Obstet Gynaecol Can. 39 (12): 1192–1202.
9. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2011, Sep). Multiple Pregnancy: The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period NICE Clinical Guidelines, No. 129. London: RCOG Press.
10. Okun N, Sierra S, Genetics committee, special contributors. (2014). Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. J Obstet Gynaecol Can. 36 (1): 64–83.
11. Saigal S, Doyle LW. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet. 371 (9608): 261–269.
12. Sentilhes L, S'nat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, Brabant G, Bretelle F, Brun S, Doret M, Ducroux-Schouwey C, Evrard A, Kayem G, Maisonneuve E, Marcellin L, Marret S, Mottet N, Paysant S, Riethmuller D, Rozenberg P, Schmitz T, Torchin H, Langer B. et al. (2017). Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 210: 217–224.
13. Stricker N, Timmesfeld N, Kyvernitakis I, Goerges J, Arabin B. (2016). Vaginal progesterone combined with cervical pessary: A chance for pregnancies at risk for preterm birth? Am J Obstet Gynecol. 214 (6): 739.e1–739.e10.
14. Vogel JP, Holloway E, Cuesta C, Carroli G, Souza JP, Barrett J. (2014). Outcomes of non-vertex second twins, following vertex vaginal delivery of first twin: a secondary analysis of the WHO Global Survey on maternal and perinatal health. BMC Pregnancy Childbirth. 14: 55.
15. Zimerman A, Maymon R, Viner Y, Glick N, Herman A, Neeman O. (2018). Prevention of preterm birth in twins with short mid-trimester cervical length less than 25 mm — combined treatment with Arabin's cerclage pessary and intravaginal micronized progesterone compared with conservative treatment. Harefuah. 157 (5): 301–304.

Сведения об авторах:

Булаченко Ольга Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Вознюк Андрей Викторович — аспирант каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Костюченко Андрей Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. нервных болезней Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Титаренко Наталья Васильевна — к.мед.н., ассистент каф. анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Балабуева Серафима Владимировна — к.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Михальчук Николай Анатольевич — к.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Пролигина Елена Валерьевна — к.мед.н., ассистент каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Левкина Елена Леонидовна — к.мед.н., ассистент каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Статья поступила в редакцию 20.07.2018 г.; принята в печать 28.11.2018 г.

Н.Я. Скрипченко, Ю.В. Невишна, О.П. Карпенко

Застосування транскраніальної електростимуляції в підготовці до партнерських пологів

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):54-57; doi 10.15574/PP.2018.76.54

У результаті досліджень на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» висвітлено питання впровадження транскраніальної електростимуляції (ТЕС) у підготовці до партнерських пологів.

Мета — вивчити ефективність впровадження ТЕС у програму підготовки до партнерських пологів шляхом визначення порогів больової чутливості, психологічного стану вагітних; провести проспективний клінічно-статистичний аналіз перебігу пологів у здорових жінок.

Пацієнти та методи. Обстежено 61 вагітну жінку. До першої групи (порівняння) увійшли 32 жінки, які планували медикаментозне знеболення пологів за вимогою. До другої групи (основної) увійшли 29 жінок, які визнали переваги фізіологічних (немедикаментозних) методів знеболення пологів.

Результати. За результатами визначення порогу болю в динаміці проведення процедури ТЕС зареєстровано прогресуюче зростання порогу терпимості болю з подальшою стабілізацією цієї величини після п'ятої процедури електростимуляції. Методи психофізичної підготовки до пологів із застосуванням ТЕС і партнерської підтримки дали змогу знизити потребу медикаментозного знеболення в пологах, що і засвідчили отримані нами дані.

Висновки. Використання ТЕС у комплексній допологовій підготовці до партнерських пологів дає змогу досягти та підтримувати стійку психоемоційну адаптацію вагітних і підвищити толерантність роділь до пологового болю без додаткового медикаментозного навантаження, а це сприяє фізіологічному перебігу пологів.

Ключові слова: роділья, допологова підготовка, транскраніальна електростимуляція, больовий поріг, знеболення, партнерські пологи.

The use of transcranial electrostimulation in preparation for partnership labor

N.Y. Skripchenko, Y.V. Nevysna, O.P. Karpenko

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

As a result of research conducted on the basis of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», the issue of the transcranial electrostimulation introduction in preparation for partnership labor was shown.

Purpose — to study the effectiveness of the transcranial electrostimulation (TES) introduction program in preparation for partner labor by determining the thresholds of pain sensitivity, psychological state of pregnant women, to conduct a prospective clinical and statistical analysis of the course of labor in healthy women.

Patients and methods. 61 pregnant women were examined. The first group (comparison group) included 32 women, who are planning medical anesthesia of childbirth on demand. The second group (main group) consisted of 29 women, who determined the advantage of physiological, non-lethal methods of pain management.

Results. Following the results of the determination of pain rate in the dynamic of the TES procedure, a progressive growth of the pain tolerance threshold was recorded with the subsequent stabilization of this value after the 5th procedure of electrical stimulation. Methods of psychophysical preparation for childbirth using transcranial electrostimulation and partner support made it possible to reduce medical induced pain relief during childbirth, which is what the data we obtained indicate.

Conclusions. The use of TES in complex prenatal preparation for partner labor allows to achieve and maintain a stable psycho-emotional adaptation of pregnant women and increases the tolerance of the consonant to labor pain without additional medication load, which helps to make more physiological course of labor.

Key words: labor, prenatal preparation, transcranial electrostimulation, pain threshold, anesthesia, partnership labor.

Применение транскраниальной электростимуляции в подготовке к партнерским родам

Н.Я. Скрипченко, Ю.В. Невишна, А.П. Карпенко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

В результате исследований на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» освещен вопрос внедрения транскраниальной электростимуляции (ТЭС) в подготовке к партнерским родам.

Цель — изучить эффективность внедрения ТЭС в программу подготовки к партнерским родам путем определения порогов болевой чувствительности, психологического состояния беременных; провести проспективный клинико-статистический анализ течения родов у здоровых женщин.

Пациенты и методы. Обследована 61 беременная женщина. В первую группу (сравнения) вошли 32 женщины, планирующие медикаментозное обезболивание родов по требованию. Во вторую группу (основную) вошли 29 женщин, которые определили преимущество физиологических (немедикаментозных) методов обезболивания.

Результаты. По результатам определения порога боли в динамике проведения процедуры ТЭС зарегистрирован прогрессирующий рост порога терпимости боли с последующей стабилизацией этой величины после пятой процедуры электростимуляции. Методы психофизической подготовки к родам с использованием ТЭС и партнерской поддержкой позволили снизить медикаментозное обезболивание в родах, что и засвидетельствовали полученные нами данные.

Выводы. Использование ТЭС в комплексной дородовой подготовке к партнерским родам позволяет добиться и поддержать стойкую психоэмоциональную адаптацию беременных и повышает толерантность рожениц к родовой боли без дополнительной медикаментозной нагрузки, а это помогает физиологическому течению родов.

Ключевые слова: роженица, дородовая подготовка, транскраниальная электростимуляция, болевой порог, обезболивание, партнерские роды.

Використання технологій допологової підготовки, спрямованих на демедикалізацію вагітності, дає змогу відновити визначення фізіологічного перебігу пологів за обмеженням фармакологічних впливів на породіллю, плід та новонародженого [9, 15, 16].

Невід'ємною умовою забезпечення неускладненого розродження жінок є підтримка

позитивної мотивації вагітності [2, 5, 14]. Водночас ситуаційні детермінанти, обтяжені чинниками соціально-економічної нестабільності, негативно діють на психологічний статус вагітних жінок, підвищують рівень тривожності, інтенсивність больового відчуття і частоту виникнення ускладнень у пологах [4, 6]. Безпечно, адекватне знеболення пологової діяль-

ності дає змогу ефективно корегувати стресорні реакції роділь, але також відомо, що фармакологічні втручання під час пологів часто супроводжуються небажаним впливом на пологи, стан плода та новонародженого [10, 12]. Епідуральна анестезія (ЕПДА), своєю чергою, приводить до пролонгації пологів, особливо другого періоду, за рахунок зниження рівня окситоцину в плазмі крові роділлі [13].

Традиційно залишається актуальним впровадження в сучасну акушерську практику методів формування адаптаційної відповіді на стрес, альтернативних медикаментозних способів регуляції стрес-реалізуючих і стреслімітуючих систем реагування жінок на вагітність та пологи [1].

Упродовж двох десятиліть досліджуються терапевтичні можливості транскраніальної електростимуляції (ТЕС) структур мозку, як метод вибіркової активації опіоїдних та серотонінергічних ланок підтримки ноцицептивної норми гомеостазу, ноцицептивної відповіді та виконавчих реакцій [7]. Результати застосування ТЕС для комплексної допологової підготовки жінок із переносуванням і знеболенням пологів свідчать про перспективу подальшого впровадження методу ТЕС в акушерстві [3, 8].

Визнання цих стверджень аргументує доцільність дослідження можливості застосування методу ТЕС у комплексній підготовці до партнерських пологів.

Мета дослідження — вивчити ефективність впровадження ТЕС у програми підготовки до партнерських пологів шляхом визначення порогів больової чутливості, психологічного стану вагітних; провести проспективний клінічно-статистичний аналіз перебігу пологів у здорових жінок.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проводили проспективний клінічно-статистичний аналіз. Оцінювали психоемоційний стан та больові порogi в жінок основної групи, аналізували акушерські та перинатальні ускладнення ведення партнерських пологів в обох групах жінок.

Критерії включення до асоційованої групи: доношена одноплідна вагітність, перші майбутні пологи в головному передлежанні, компенсований стан плода, відсутність соматичної патології та показань до планового кесаревого розтину.

Розподіл на групи проводили після закінчення загального курсу психофізичної підготовки з формуванням позитивної мотивації до партнерських пологів, за критерієм відношення вагітних до медикаментозного знеболення пологів. До першої групи (порівняння) увійшли 32 жінки, які планували медикаментозне знеболення пологів за вимогою. До другої групи (основну) увійшли 29 жінок, які визнали переваги фізіологічних (немедикаментозних) методів знеболення пологів. Після отримання згоди на включення до програми дослідження жінкам основної групи призначали курс допологової підготовки методом ТЕС, який починали не раніше за 10 діб до прогнозованого терміну пологів. Тривалість кожного сеансу електростимуляції становила 60 хв із дотриманням добової циклічності виконання процедур. Необхідну кількість сеансів визначали індивідуально за акушерською ситуацією, з урахуванням можливості дії досягнутого загального анальгезуючого ефекту ТЕС, при розвитку пологової діяльності впродовж однієї доби після закінчення чергового сеансу ТЕС. Електростимуляцію здійснювали апаратом «Медаптон» (модулятор МДК-4) у режимі генерації уніполярних прямокутних імпульсів позитивної полярності з постійною гальванічною складовою та зміною сумарного значення струмів у межах 0,5–2,5 Ма залежно від комфортності в зонах накладання електродів.

Психоемоційний стан жінок визначали за рівнем суб'єктивної оцінки ситуаційної тривожності за методикою Ч.Д. Спілбергера та Ю.Л. Ханіна [11]. Тестування проводили тричі: напередодні курсу ТЕС, після закінчення четвертої процедури електростимуляції та за добу після пологів. Перед кожною процедурою ТЕС визначали больові порogi в абсолютних величинах — міліамперах (мА), шляхом дозованої стимуляції шкіри лівого вказівного пальця, імпульсним струмом із частотою 50–100 Гц та послідовним збільшенням сили струму. Повідомлення про перші больові відчуття під електродом визначало поріг болю (ПБ), максимально допустима сила струму відповідала значенню порогу терпимості болю (ПТБ). Розрахунок значення інтервалу больової переносимості (ІБП) проводили за формулою:

$$ІБП = ПТБ - ПБ.$$

Суб'єктивну оцінку пологового болю проводили жінками основної групи в першу добу післяпологового періоду за вербально-описовою шкалою оцінки болю (Verbal Descriptor

Scale, 1990). Відповідно до цієї методики, передбачені 6 варіантів оцінки болю: максимальна оцінка – 10 балів – визначає відчуття болю як «нестерпний», оцінки 0–2 бали означають відповідно, що болю немає та біль слабкий [13].

Клінічну характеристику перебігу пологів у групах визначали за медикаментозною стимуляцією пологової діяльності із застосуванням інвазивного знеболення першого періоду пологів та частоти ускладнень.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами самооцінки ситуаційної тривожності, отриманими напередодні ТЕС, психологічний стан вагітних основної групи відповідав стресу середнього рівня. Повторне дослідження ситуаційної тривожності свідчило про достовірність зниження показника, значення якого після четвертої процедури електростимуляції становило $36,9 \pm 0,7$ бала проти $42,9 \pm 0,5$ бала до ТЕС ($p < 0,05$).

Упродовж другої доби післяпологового періоду значення показника становило $40,6 \pm 0,3$ бала, що відповідало стану тривожності здорової дорослої людини за звичайних умов [14].

За результатами визначення ПБ у динаміці проведення процедури ТЕС зареєстровано прогресуюче зростання ПТБ із подальшою стабілізацією цієї величини після п'ятої процедури електростимуляції (рис. 1).

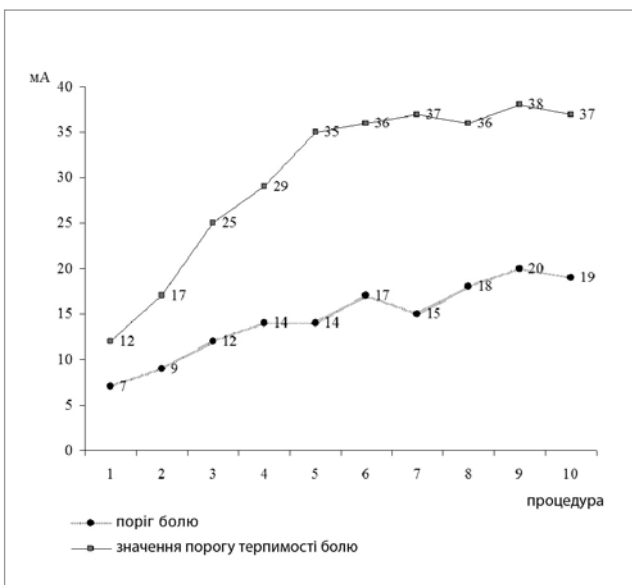


Рис. 1. Значення болювого порогу у динаміці проведення ТЕС (виміри значень до процедури ТЕС)

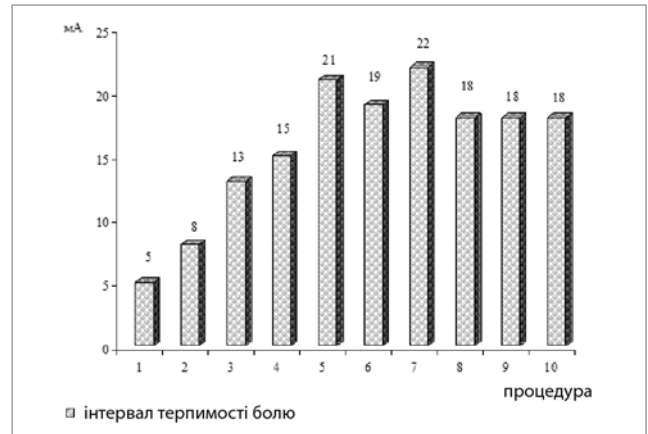


Рис. 2. Значення інтервалу больової терпимості в динаміці ТЕС

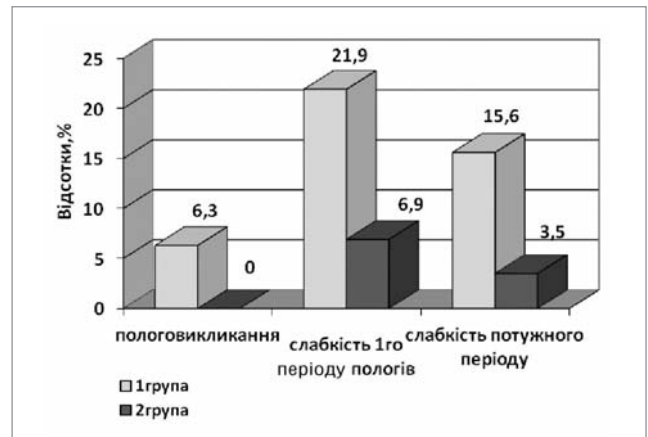


Рис. 3. Структура аномалій пологової діяльності в 1 та 2-й групах

Відповідно до змін величин ПБ суттєво зросли значення ІБП, який збільшився в 4,2 раза після четвертої процедури ТЕС (рис. 2).

Пологи розвинулися спонтанно у 30 (93,8 %) вагітних групи порівняння, натомість в основній групі всі пологи розвинулися самостійно: після третьої процедури ТЕС – у 2 (6,9 %) жінок; після четвертої та подальших електростимуляцій – у 27 (93,1 %) жінок.

Під час аналізу пологів двох груп жінок встановлено, що стимуляція пологів у 1-й групі використовувалася у 2 (6,3%) жінок, у 2-й групі – у жодної. Визначено, що пологопідсилення окситоцином у зв'язку зі слабкістю першого та другого періоду пологів у 1-й групі застосову-

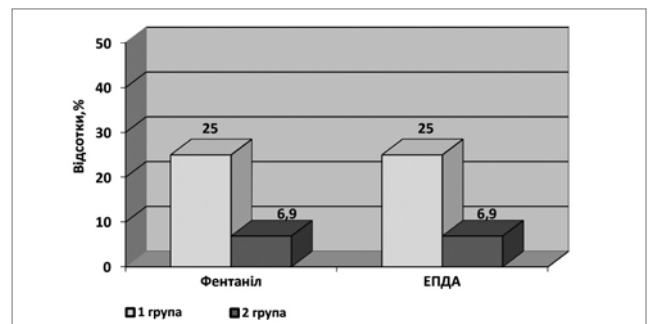


Рис. 4. Медикаментозне знеболення пологів в обстежених жінок

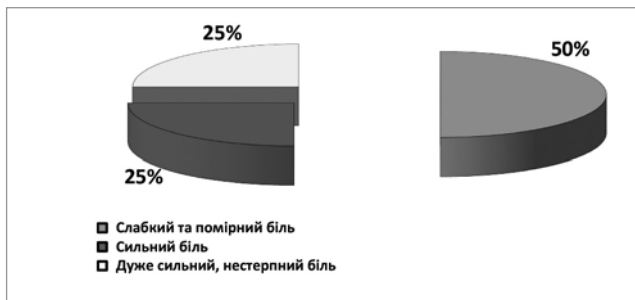


Рис. 5. Структура пологового болю в жінок групи порівняння за вербально-описовою шкалою оцінки болю (Verbal Descriptor Scale, 1990)

Слабкий та помірний біль (0–4 бали) – 16 (50 %) жінок. Сильний біль (4–6 балів) – 8 (25 %) жінок. Дуже сильний, нестерпний біль (6–10 балів) – 8 (25 %) жінок.

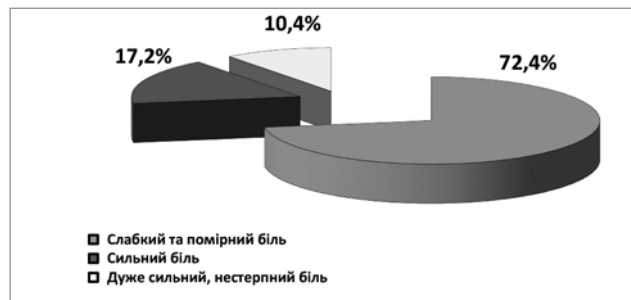


Рис. 6. Структура пологового болю в жінок основної групи за вербально-описовою шкалою оцінки болю (Verbal Descriptor Scale, 1990)

Слабкий та помірний біль (0–4 бали) – 16 (50 %) жінок. Сильний біль (4–6 балів) – 8 (25 %) жінок. Дуже сильний, нестерпний біль (6–10 балів) – 8 (25 %) жінок.

валосся в 7 (21,9%) жінок, а у 2-й групі – лише у 2 (6,9%) жінок, ($p < 0,05$), з них слабкість потуг відмічалася відповідно у 5 (15,6%) та в 1 (3,5%) жінок, ($p < 0,05$).

У разі партнерських пологів у групі із застосуванням ТЕС частота медикаментозного знеболення пологів була меншою, а самі методи більш щадними. Медикаментозне знеболення пологів у 1 та 2-й групі за вимогою жінок проводилося методом монотерапії фентанілом у 8 (25 %) та 6 (20,6 %) жінок відповідно, так як і ЕПДА – у 8 (25 %) та 2 (6,9 %) жінок ($p < 0,05$).

Операцію кесаревого розтину в ургентному порядку провели в 1-ї групі в 1 (3,13 %) жінки, а накладання вакуум-екстрактора – у 4 (12,5 %)

жінок, у 2-й групі – відповідно у жодної та в 1 (3,45 %) жінки.

Висновки

З наведених характеристик перебігу пологів можна зробити висновок, що ТЕС у комплексній допологовій підготовці до партнерських пологів дає змогу досягти та підтримувати стійку психоемоційну адаптацію вагітних і підвищити толерантність роділь до пологового болю без додаткового медикаментозного навантаження, а це сприяє фізіологічному перебігу пологів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Бойко ВІ, Кобилецька НА. (2015). Профілактика аномалій пологової діяльності та перинатальній патології з використанням партнерських пологів здорових жінок. *Здоровье женщины*. 7: 34–36.
- Вдовиченко СЮ. (2017). Профілактика акушерської та пренатальної патології при використанні родинно-орієнтованих технологій під час вагітності та пологів. *Здоровье женщины*. 2: 78–82.
- Грамастикова ОА. (2004). Эффективность транскраниальной электростимуляции для подготовки беременных с перенашиванием к родам. *Материалы 36-го конгресса медицинского сообщества по изучению психофизиологии беременности*. 2: 60–61.
- Жабченко ІА, Корнієць НГ, Тартична СВ. (2018). Особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у вагітних – переміщених осіб (ретроспективний аналіз). *Здоровье женщины*. 3: 83–86.
- Качалина ТС, Лохина ЕВ. (2013). Применение новых методов психологического сопровождения беременности и психологической подготовке к родам. *Медицинский альманах*. 6 (30): 37–41.
- Ласая Е. (2011). Искусство быть беременной. *Журнал практикующего психолога*. 5: 47–53.
- Лебедев ВП. (1998). Разработка и обоснование применения транскраниальной электростимуляции защитных механизмов мозга с использованием принципов доказательной медицины. *Транскраниальная электростимуляция*: Сб. науч. ст. Санкт-Петербург: 11–68.
- Пупышев АГ. (2002). Применение транскраниальной электростимуляции головного мозга для обезболивания родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград.
- Темкина АА. (2014). Мидикализация репродукции и родов: борьба за контроль. *Журнал исследований социополитики*. 12 (3): 312–316.
- Ткаченко РО. (2007). Вплив регіональної анестезії на перебіг пологів. *Відповіді на гострі питання. Репродуктивне здоров'я жінки*. 1 (30): 52–56.
- Щербатых ЮВ. (2006). Психология стресса и методы коррекции. Питер: 256.
- Arahm V, Hallgren A, Hogberg H et al. (2002). Plasma oxytocin levels in women during labor with or without epidural analgesia: A prospective study. *Acta obstet. Gynecol. scand.* 81: 1033–1039.
- Gaston-Johansson F, Albert M et al. (1990). Similarities in pain descriptors of four different ethnic-cultural groups. *Journal of pain and symptom. Management*. 5: 94–100.
- Reynolds RM, Labad J, Buss C, Ghaemmaghami P. (2013, Sep.). Transmitting biological effects of stressin utero: implications for mother and offspring. *Psychoneuro endocrinology*. 38: 1843.
- Romanzi LJ. (2014, Oct.). Natural Childbirth a global perspective. *virtual Mentor*. 1.16 (10): 835–844. doi.10.1001/virtualmentor.16.10.opedi — 1410.
- Simkin P, Bolding A. (2004). Update on nonpharmacologic approaches to relieve labor pain and prevent suffering. *Journal of m: dwifery&womens Health*. 49 (6): 489–504.

Сведения об авторах:

Скрипченко Наталья Яковлевна — д.мед.н., зав. отделения для беременных с акушерской патологией, руководитель отделения внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; (044) 483-80-59.
Невишна Юлия Витальевна — врач акушер-гинеколог отделения для беременных с акушерской патологией ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Карпенко Александр Петрович — к.мед.н., врач анестезиолог отделения анестезиологии с палатами для реанимации и интенсивной терапии для беременных ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 24.08.2018 г.; принята в печать 11.12.2018 г.

T. Ghi, T. Eggebo, C. Lees, K. Kalache, P. Rozenberg,
A. Youssef, L. J. Salomon, B. Tutschek
**ISUOG Practice Guidelines:
intrapartum ultrasound**

First published: 04 July 2018

<https://doi.org/10.1002/uog.19072>

Published: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52: 128-139.

Abstract

Purpose and scope

The purpose of these Guidelines is to review the published techniques of ultrasound in labor and their practical applications, to summarize the level of evidence regarding the use of ultrasound in labor and to provide guidance to practitioners on when ultrasound in labor is clinically indicated and how the sonographic findings may affect labor management. We do not imply or suggest that ultrasound in labor is a necessary standard of care.

Clinical Standards Committee

The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) is a scientific organization that encourages sound clinical practice and high-quality teaching and research related to diagnostic imaging in women's healthcare. The ISUOG Clinical Standards Committee (CSC) has a remit to develop Practice Guidelines and Consensus Statements as educational recommendations that provide healthcare practitioners with a consensus-based approach, from experts, for diagnostic imaging. They are intended to reflect what is considered by ISUOG to be the best practice at the time at which they were issued. Although ISUOG has made every effort to ensure that Guidelines are accurate when issued, neither the Society nor any of its employees or members accepts any liability for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinions or statements issued by the CSC. The ISUOG CSC documents are not intended to establish a legal standard of care, because interpretation of the evidence that underpins the Guidelines may be influenced by individual circumstances, local protocol and available resources. Approved Guidelines can be distributed freely with the permission of ISUOG (info@isuog.org).

Purpose and scope

The purpose of these Guidelines is to review the published techniques of ultrasound in labor

and their practical applications, to summarize the level of evidence regarding the use of ultrasound in labor and to provide guidance to practitioners on when ultrasound in labor is clinically indicated and how the sonographic findings may affect labor management. We do not imply or suggest that ultrasound in labor is a necessary standard of care.

Background and introduction

Traditionally, the assessment and management of a woman in labor is based upon clinical findings [1–7]. The diagnosis of arrest of labor and decisions regarding the timing or type of intervention rely mostly on digital evaluation of cervical dilatation and fetal head station and position [8–17]. However, clinical examination of head station and position is inaccurate and subjective [18–25], especially when caput succedaneum impairs palpation of the sutures and fontanelles.

The use of ultrasound has been proposed to aid in the management of labor. Several studies have demonstrated that ultrasound examination is more accurate and reproducible than clinical examination in the diagnosis of fetal head position and station [9–33] and in the prediction of arrest of labor [34–42]. Ultrasound examination can, to some extent, distinguish those women destined for spontaneous vaginal delivery and those destined for operative delivery [43–47]. Furthermore, there is growing evidence that ultrasound in labor may predict the outcome of instrumental vaginal delivery [44–48].

Ultrasound in labor can be performed using a transabdominal approach, mainly to determine head and spine position [49], or a transperineal approach, for assessment of head station and position at low stations. Several quantitative sonographic parameters have been proposed to assess head station [30–32, 34, 35, 40, 42, 43, 50, 51]. Currently, there is no consensus regarding when in labor ultrasound should be performed, which parameter(s) should be obtained and how the sonographic findings should be integrated into clinical

practice in order to improve management of the patient.

Identification and assessment of evidence

The Cochrane Library and Cochrane Register of Controlled Trials were searched for relevant randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analyses. A search of Medline from 1966 to 2017 was also carried out. The date of the last search was 30 September 2017. In addition, relevant conference proceedings and abstracts were searched. Searches used the relevant MeSH terms, including all subheadings. This was combined with a keyword search, including: 'labor ultrasound', 'transperineal ultrasound', 'fetal head station', 'fetal occiput position' and 'instrumental vaginal delivery'. When possible, recommendations in these Guidelines are based on, and explicitly linked to, supporting evidence. Details of the grades of recommendation and levels of evidence used in these Guidelines are given in Appendix 1.

Guidelines

Aims of ultrasound in the labor ward

These Guidelines address exclusively the use of ultrasound in labor to determine fetal head station, position and attitude. All other applications of ultrasound in the labor ward, such as assessment of cervical length or dilatation and fetal Doppler studies, are not covered. For the time being, ultrasound should be used as an adjunctive method and not as a substitute for clinically indicated digital vaginal examination.

Assessment of fetal head position

Precise knowledge of fetal occiput position in labor is of paramount importance.

- Persistent occiput-posterior position is associated with higher risk of operative delivery [52] and maternal and perinatal morbidity [53, 54].
- Correct determination of head position is crucial before instrumental delivery. An error in evaluation of head position may result in inappropriate vacuum or forceps placement, increasing the potential for fetal injury and the failure rate of the procedure [55–58]. Failed instrumental delivery followed by Cesarean section is associated with an increased decision-to-delivery interval [59] and an increased risk of maternal [60, 61] and fetal [62–65] trauma.

Traditionally, clinicians determine fetal head position by palpating the sagittal suture and the anterior and posterior fontanelles. Several studies have evaluated the accuracy of clinical diagnosis of fetal head position, using ultrasound [19–28]

or position-tracking technology systems [66] as reference; digital palpation was found to be subjective. Studies show consistently that digital examination to determine head position is inaccurate, with a rate of error ranging from 20% to 70%, when considering ultrasound as the standard [19] (**Level of evidence: 1-**).

Clinical evaluation by palpation tends to be even less accurate in cases of abnormal head position, such as occiput posterior or transverse, when medical intervention is more likely to be needed [19, 20, 22, 23] (**Level of evidence: 2++**).

This inaccuracy may be exaggerated by the presence of caput succedaneum and asynclitism, both of which are frequently associated with obstructed labor. Several studies have failed to demonstrate a significant difference in accuracy between experienced and inexperienced obstetricians [19, 21, 22], although this finding has been questioned by others [20] (**Level of evidence: 2+**).

Various studies have demonstrated the superiority of ultrasound alone or in combination with digital examination in the precise determination of fetal head rotation as compared with traditional digital examination alone [19–28, 66] (**Level of evidence: 1-**).

Assessment of fetal head station

The fetal head station is the level of the fetal head in the birth canal relative to the plane of the maternal ischial spines (non-cephalic presentation is not considered in these Guidelines). The term 'head engagement' is used when the widest part of the head passes into the pelvic inlet or two-fifths or less of the fetal head is palpable abdominally, corresponding to descent of the biparietal plane of the fetal head to a level below that of the pelvic inlet [67]. On digital vaginal examination, the fetal head is considered engaged when the leading part of the skull has reached the imaginary line or plane between the maternal ischial spines. This head station is referred to as station 0. Higher or lower head stations are expressed in centimeters above (negative) or below (positive) this reference plane, respectively.

The subjectivity of transvaginal digital assessment of fetal head station was demonstrated by Dupuis et al. [18] (**Level of evidence: 2+**). Using a birth simulator equipped with a sensor, they placed a fetal head mannequin at defined stations according to the American College of Obstetricians and Gynecologists, and a group of examiners of various levels of experience used palpation to classify the fetal head station as high, mid-pelvis, low or outlet. The mean 'category'

error was 30% for residents and 34% for obstetricians. More importantly, the incorrect diagnosis of a mid-pelvic station rather than a true high-pelvic station accounted for the majority of errors (88% and 67% by residents and obstetricians, respectively). In clinical practice, such misclassification may impact adversely on the management of labor.

Ultrasound examination documents objectively and precisely the fetal head station in the birth canal [29-33, 35, 47, 68] (**Level of evidence: 2+**).

A series of sonographic parameters have been suggested to describe the fetal head station; these have been demonstrated to have high intra- and interobserver agreement [69-71] (**Level of evidence: 2+**).

Assessment of fetal head descent (progression)

Some observational studies [36, 37, 39, 72, 73] have suggested that repeat ultrasound examinations to assess the change of head station over time ('progression') performs better than does digital examination in documenting fetal head descent and in demonstrating slow labor or lack of progress in both the first and second stages (**Level of evidence: 2+**).

Assessment of fetal head attitude

The fetal head attitude is the relationship of the fetal head to spine. Ultrasound has proved helpful in visual assessment of fetal head attitude [74, 75] (**Level of evidence: 2-**) and in the objective diagnosis of fetal head malpresentation in labor [76-80] (**Level of evidence: 3**).

Technique

Ultrasound assessment in labor may be performed using a transabdominal or transperineal approach, depending on the parameter that is the aim of the examination (mainly position and station) and on the clinical indication. A two-dimensional ultrasound machine equipped with a convex probe, such as that used for transabdominal fetal ultrasound for biometry and assessment of anatomy, is used. Suggested requirements of equipment for use in the labor ward are that it is quick to start up, and has batteries with a long life and that are quick to recharge. A wide-sector, low-frequency (< 4 MHz) insonation is best suited to ultrasound in labor.

Assessment of fetal head position

Sonographic assessment of fetal head position is best performed by transabdominal imaging in axial and sagittal planes [81]. Placing the ultrasound probe transversely on the maternal abdomen, an axial view of the fetal trunk is obtained at the level of the fetal upper abdomen or chest. The position of the fetal spine may then be deter-

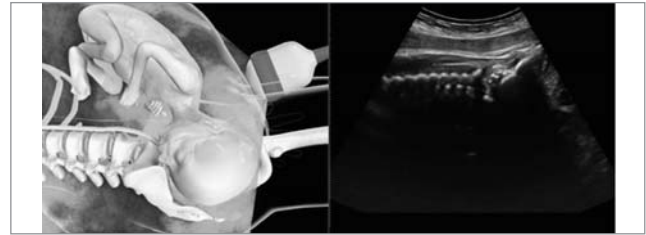


Fig. 1. Transabdominal ultrasound imaging (sagittal plane) in fetus with occiput-anterior position. (Reproduced from Youssef et al. [81])

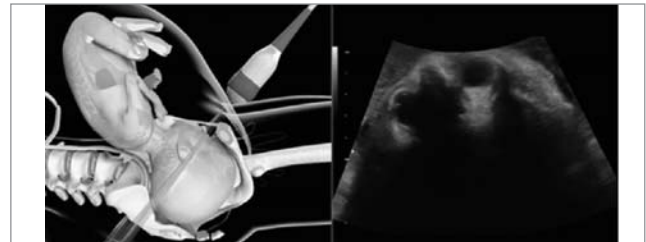


Fig. 2. Transabdominal ultrasound imaging (transverse plane) in fetus with occiput-posterior position. (Reproduced from Youssef et al. [81])

mined. The ultrasound transducer is then moved downwards until it reaches the maternal suprapubic region, visualizing the fetal head. The landmarks depicting fetal occiput position are the two fetal orbits for occiput posterior, the midline cerebral echo for occiput transverse, and the occiput itself and the cervical spine for occiput-anterior position [81] (Fig. 1, 2). The choroid plexus, which diverges towards the occiput, can be helpful in determining fetal head position [47].

The midline structures in the fetal head may be difficult to visualize on transabdominal imaging at low fetal head stations. Combining a transabdominal with a transperineal ultrasound approach may be recommended in these cases for precise determination of position.

Position can be described by depicting a circle, like a clock (Fig. 3): positions $\geq 02.30h$ and $\leq 03.30h$ should be recorded as left occiput transverse (LOT); positions $\geq 08.30h$ and $\leq 09.30h$ as

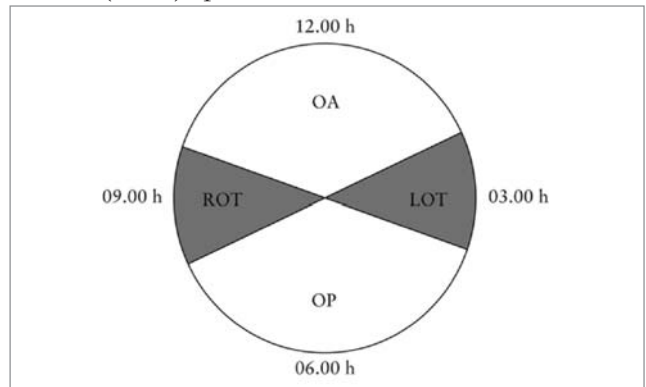


Fig. 3. Classification of fetal occiput position based on positions of hour hand on a clock face: positions $\geq 02.30h$ and $\leq 03.30h$ should be recorded as left occiput transverse (LOT) and positions $\geq 08.30h$ and $\leq 09.30h$ as right occiput transverse (ROT). Positions $> 03.30h$ and $< 08.30h$ are occiput posterior (OP) and positions $> 09.30h$ and $< 02.30h$ are occiput anterior (OA) [92, 93].

right occiput transverse (ROT); positions > 03.30h and < 08.30h should be recorded as occiput posterior; and positions > 09.30h and < 02.30h as occiput anterior [25].

Assessment of fetal head station

Sonographic assessment of fetal head station is best performed by transperineal ultrasound in the midsagittal or axial plane. The probe is placed between the two labia majora or more caudally, at the level of the fourchette, with the woman in a semirecumbent position, with legs flexed at the hips and knees at 45° and 90° degrees, respectively. It is essential that her bladder is empty. In the midsagittal plane, the following anatomical landmarks are clearly depicted:

- pubic symphysis joint, as an oblong, irregular, echogenic structure; ideally displayed in a horizontal position;
- fetal skull, with anterior and posterior tabula.

The traditional reference plane of vaginal palpation, the level of the ischial spines, cannot be seen in this view. However, there is a fixed anatomical relationship between the lower end of the pubic symphysis and the interischial plane: the 'infrapubic line' is an imaginary line originating from the caudal end of the symphysis pubis, perpendicular to its long axis, extending to the dorsal part of the birth canal. In three-dimensional reconstructions of computed tomographic data from a normal female bony pelvis, the infrapubic line has been shown to be 3 cm above the plane of the ischial spines [42, 82-84].

On transperineal imaging in the midsagittal plane, several parameters have been proposed that use the pubic symphysis as landmark and reference point for quantitative measurements. Three indicate head station directly: the angle of progression (AoP), also called the 'angle of descent' [40, 43]; the progression distance (PD) [30]; and the transperineal ultrasound head station [41]. Others indicate it indirectly: the head-symphysis distance (HSD) is an indirect parameter that changes with descent [51]; and the head direction indicates the direction of the longest recognizable axis of the fetal head with respect to the long axis of the pubic symphysis [42].

With simple clockwise rotation of the transducer by 90°, an axial plane is obtained, in which two additional parameters can be evaluated and measured: the head-perineum distance (HPD) [34], as a marker of head station; and the midline angle (MLA) [31], which assesses rotation of the head.

Angle of progression (AoP)/angle of descent

The AoP is the angle between the long axis of the pubic bone and a line from the lowest edge

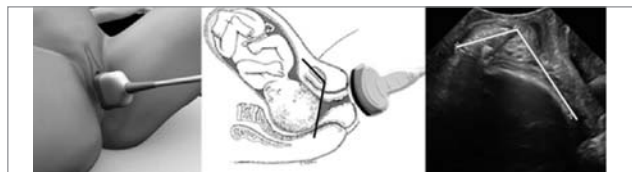


Fig. 4. Measurement of angle of progression, showing placement of transducer and how angle is measured (images courtesy of A. Youssef, E. A. Torkildsen and T.M. Eggebo)

of the pubis drawn tangential to the deepest bony part of the fetal skull (Fig. 4). It was first described in 2009 [40, 43] and has been found to be an accurate and reproducible parameter for assessment of fetal head descent [40, 41, 69, 70] (**Level of evidence: 2+**). Duckelmann et al. [72] demonstrated that measurement of AoP can be learned easily, regardless of the clinician's level of ultrasound experience (**Level of evidence: 2+**). In their investigation of several different parameters, Tutschek et al. [41] compared AoP and transperineal ultrasound head station, finding that fetal head station 0 corresponds to an AoP of 116 (Table 1).

- Adapted from Tutschek et al. [41].
- TPU head station calculated using formula obtained by regression of head station over angle of progression (TPU head station (cm) = AoP (°) x 0.0937 – 10.911).

Fetal head direction

Head direction, an indirect marker of head station, was first described by Henrich et al. [42], as the angle between the longest recognizable axis of the fetal head and the long axis of the pubic symphysis, measured in a midsagittal transperineal view (- Fig. 5). It was classified categorically as 'head down' (angle < 0°), 'horizontal' (angle 0°-30°) and 'head up' (angle > 30°). The authors noted an easily recognizable change in head direction as it descends towards the pelvic floor, from downward to horizontal to upward. Head up immediately before operative vaginal delivery (OVD) correlated with a successful and relatively easy (few tractions) procedure.

Sonographic head station

The transperineal ultrasound head station expresses head station on the scale conventionally

Table 1

Conversion between angle of progression (AoP) and transperineal ultrasound (TPU) head station

AoP (°)	Head station (cm)	AoP (°)	Head station (cm)
84	-3.0	132	1.5
90	-2.5	138	2.0
95	-2.0	143	2.5
100	-1.5	148	3.0
106	-1.0	154	3.5
111	-0.5	159	4.0
116	0.0	164	4.5
122	0.5	170	5.0
127	1.0		

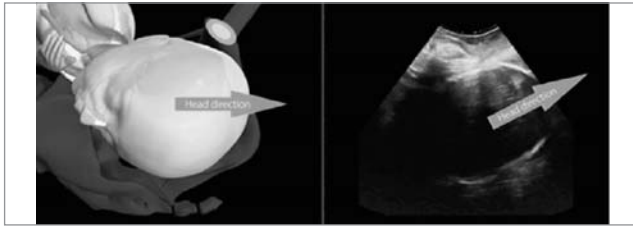


Fig. 5. Fetal head direction: horizontal (left) and head up (right)

lly used for palpatory assessment of progress of labor (cm above or below the ischial spine plane) and incorporates the curvature of the birth canal. It requires assessment of: (i) the head direction (see above) and (ii) the distance between the infrapubic plane (which is 3 cm above the ischial plane) and the deepest presenting bony part along the line of head direction (Fig. 6). Transperineal ultrasound head station has been compared with other parameters of fetal head station. While it is more complex to measure (requiring both angle and distance measurements), it was found to correlate linearly with the easily measurable AoP: the relationship between these two parameters thus allows direct conversion of AoP measurements into centimeters on the conventional palpation scale (Table 1).

Head-perineum distance (HPD)

HPD was first described by Eggebo et al. [34] (Fig. 7). The transducer should be placed between the labia majora (in the posterior fourchette), and the soft tissue compressed completely against the pubic bone. The transducer should be angled until the skull contour is as clear as possible, indicating that the ultrasound beam is perpendicular to the fetal skull. HPD is measured in a frontal transperineal scan as the shortest distance from the outer bony limit of the fetal skull to the perineum. This distance represents the part of the birth canal yet to be passed by the fetus.

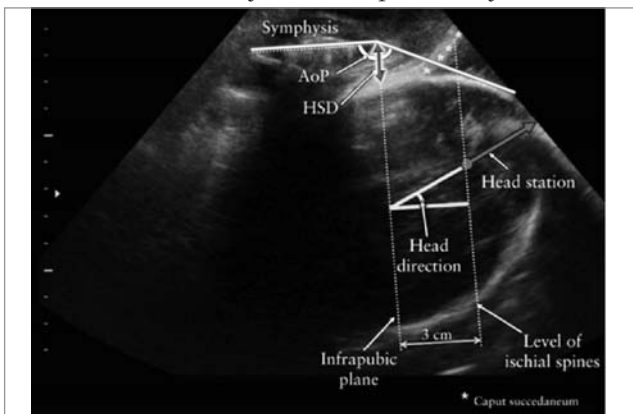


Fig. 6. Transperineal ultrasound head station should be measured along line of head direction. Angle of progression (AoP), head-symphysis distance (HSD), and, as reference planes, measurable infrapubic plane and inferred ischial plane, are also shown (modified from Tutschek et al. [32])

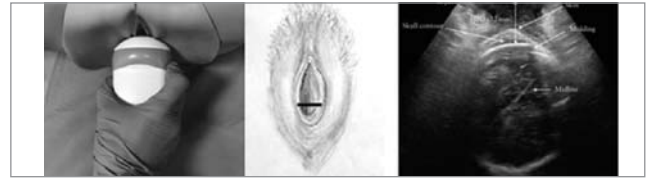


Fig. 7. Measurement of head-perineum distance (HPD), showing placement of transducer and how distance is measured (images courtesy of S. Benediktsdottir, I. Froysa and J. K. Iversen).

Women do not find this compression of the soft tissue to be painful [36].

HPD cannot be compared directly with the clinical assessment of fetal head station (from -5 to +5) because HPD does not follow the curve of the birth canal [36]. Tutschek et al. [32] found head station 0 to correspond to a HPD of 36 mm, Kahrs et al. [47] found head station 0 to correspond to a HPD of 35 mm and Maticot-Baptista et al. [85] found a HPD of 38 mm to correspond to midcavity. Limits of agreement for interobserver measurement variation were reported as -8.5 to +12.3 mm [34].

Midline angle (MLA)

MLA differs from the other parameters as it utilizes the angle of head rotation as an indicator of birth progress. First described by Ghi et al. [31], it is measured in the axial plane using a transperineal approach: the echogenic line interposed between the two cerebral hemispheres (midline) is identified, and MLA is the angle between this line and the anteroposterior axis of the maternal pelvis (Fig. 8). They found a significant correlation between head station assessed clinically and rotation as represented by MLA. After excluding occiput posterior cases, they found a rotation $\geq 45^\circ$ to correspond to a head station of $\leq +2$ cm in 70/71 (98.6%) cases and a rotation $< 45^\circ$ to correspond to a head station of $\geq +3$ cm in 41/49 (83.7%) cases ($P < 0.001$) (Level of evidence: 2+). Although MLA was originally described as an angle in relation to the maternal pelvis, head position can be represented using positions on a clock face in the same way as described for transabdominal imaging.

Additional parameters to assess fetal head station

Two further parameters have been proposed to measure the fetal head station in labor: progression distance (PD) and head-symphysis distance (HSD). However, they have not been applied widely in research studies and their clinical usefulness is less well established than that of the other parameters.

PD was first described as an objective measurement of fetal head engagement, taken before onset of labor, by Dietz and Lanzarone [30]. It is defined as the minimum distance between the 'infrapubic line' and the presenting part (defined as the most

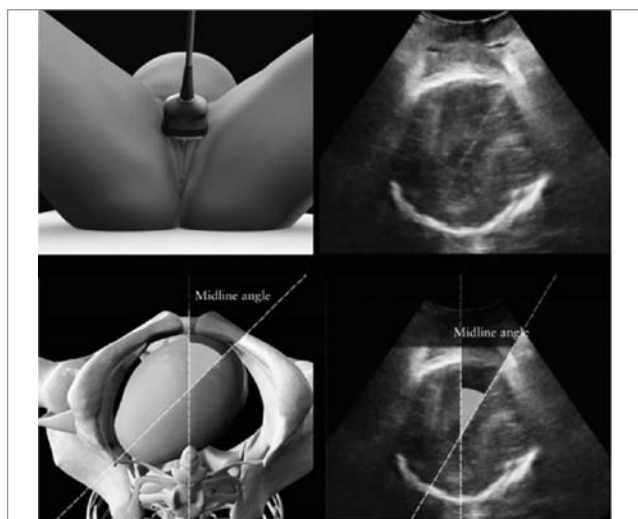


Fig. 8. Measurement of midline angle, showing placement of transducer and how angle is measured

distal part of the hyperechogenic curvature signifying the fetal skull) (Fig. 9). Because AoP is easier to measure than PD and accounts for the curved nature of the birth canal, which PD does not, the former should be preferred as a measure of head station.

HSD is the distance between the lower edge of the maternal symphysis pubis and the fetal skull, along the infrapubic line (Fig. 10). As the palpable space between the fetal skull and the maternal symphysis pubis is used widely in clinical practice as a proxy for fetal head station, the HSD has been proposed by Youssef et al. [51] as an indirect marker of fetal head descent. In a cohort of occiput-anterior fetuses this parameter has been proved reproducible [51], showing a linear negative correlation with the palpated station and becoming progressively shorter as the head descends towards the pelvic floor (**Level of evidence: 2+**). Furthermore, HSD has been shown to correlate with the other sonographic measurements of fetal head station; it is correlated positively with HPD and negatively with AoP [32] (Fig. 11). It can be measured only at stations below the infrapubic line (i.e. ≥ -3 cm).

Indications for ultrasound evaluation in labor

- Slow progress or arrest of labor in the first stage

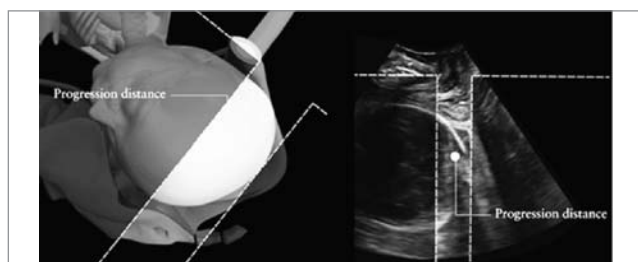


Fig. 9. Measurement of progression distance

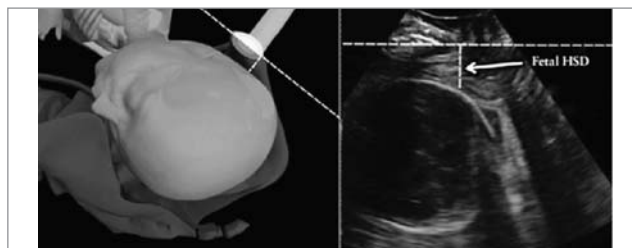


Fig. 10. Measurement of head-symphysis distance (HSD), showing placement of transducer and how distance is measured. (Reproduced from Youssef et al. [51])

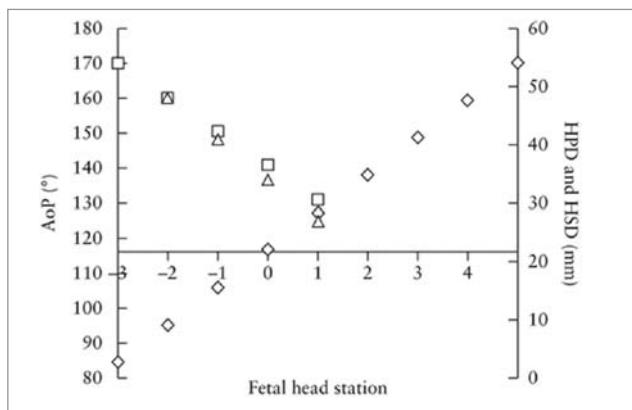


Fig. 11. Correlation of transperineal ultrasound (TPU) parameters representative of fetal head station: angle of progression (AoP; ◇); head-perineum distance (HPD; □); and head-symphysis distance (HSD; △). TPU head station is in cm above or below level of ischial spines. Data are from Tutschek et al. [32]

- Slow progress or arrest of labor in the second stage
- Ascertainment of fetal head position and station before considering or performing instrumental vaginal delivery
- Objective assessment of fetal head malpresentation

One study failed to demonstrate a benefit of routine use of ultrasound in labor for determination of head position (head station was not measured by ultrasound in this study) among low-risk patients, in whom its use was associated with a higher risk of Cesarean delivery [86] (**Level of evidence: 1-, grade of recommendation: A**).

Although ultrasound has been demonstrated to be more accurate and reproducible than digital examination in the determination of fetal head position and station in labor, knowledge of these findings has not been shown to improve the management of labor and delivery. Because of the rarity of adverse perinatal and maternal outcomes during labor, very large randomized studies would be necessary to prove a clinical benefit of intrapartum sonography for the fetus or the mother with respect to severe perinatal or maternal morbidity. However, intrapartum ultrasound allows more precise determination of position

and station and is more acceptable to women than digital examination [72]. Its use may be endorsed under the following circumstances as an adjunct to clinical examination.

Slow progress or arrest of labor in the first stage

Some consecutive studies have shown that HPD and AoP are more accurate than digital examination in predicting vaginal delivery in nulliparous women with prolonged first stage of labor [36, 39] (**Level of evidence: 2+, grade of recommendation: B**). In the largest multicenter trial, conducted on 150 women [39], if HPD was < 40 mm, the likelihood of Cesarean delivery was 7%, whereas it went up to 82% if HPD was > 50 mm. In the same study, if AoP was $> 110^\circ$, the likelihood of Cesarean delivery was 12%, whereas this rose to 62% if AoP was $< 100^\circ$.

In a study of the same population of 150 women with prolonged first stage of labor [37], the authors showed that occiput-posterior position, compared with non-occiput-posterior position, was significantly associated with the risk of Cesarean section (38% vs 17%, $P = 0.01$) (**Level of evidence: 2+, grade of recommendation: B**).

Several case reports or small series [76-80] have shown that, in patients with prolonged first stage of labor, transabdominal or transperineal ultrasound may identify as a cause of labor arrest different types of head malpresentation, including deflexed presentation (brow or face) or asynclitism (**Level of evidence: 3, grade of recommendation: C**).

Slow progress or arrest of labor in the second stage

There is a paucity of studies addressing specifically the usefulness of ultrasound in predicting the chance of spontaneous vaginal delivery compared with that of abdominal delivery or OVD in patients with prolonged second stage. In 62 women with prolonged second stage examined by transperineal ultrasound, Masturzo et al. [73] found that a favorable head direction (head up) was associated with spontaneous vaginal delivery in the majority (16/20; 80%) of cases, in contrast to downward (4/20; 20%) or horizontal (9/22; 41%) head direction (**Level of evidence: 2+, grade of recommendation: B**).

Ascertainment of fetal head position and station before instrumental vaginal delivery

In a recent randomized controlled trial [28], it was demonstrated that ultrasound assessment in addition to digital examination prior to instrumental vaginal delivery is significantly more accurate compared with digital examination alone

in the diagnosis of fetal head position (ultrasound diagnosis incorrect in 1.6% of cases, compared with 20.2% in digital examination group) (**Level of evidence: 1-, grade of recommendation: A**). While the study did not show significant differences in maternal or fetal morbidity, the main outcome was the accuracy of determining fetal position, and the study was not powered to detect differences in the occurrence of adverse events [87].

In their randomized controlled trial, Wong et al. [88] demonstrated that when fetal head position is determined by ultrasound compared with by palpation, placement of the suction cup was significantly closer to the flexion point (**Level of evidence: 1-, grade of recommendation: A**).

Head direction predicts the outcome of instrumental vaginal delivery [42]. When evaluated before vacuum extraction in protracted labor, the head-up sign is a positive predictor of success. Among 11 women with fetal head up and an occiput-anterior position, all had successful simple (5/11) or moderately difficult (6/11) vacuum extraction. In contrast, among the six cases with occiput-anterior fetus with head horizontal or down, only one vacuum extraction was simple, and the only case of failed extraction was observed in this group. The value of the head-up sign for prediction of vaginal delivery as well as its good intra- and interobserver agreement were subsequently confirmed by others [41] (**Level of evidence: 3, grade of recommendation: C**).

AoP was investigated as a predictor of successful vacuum delivery in 41 fetuses in occiput-anterior position. A cut-off value of 120° was found to predict an easy and successful vacuum extraction in 90% of cases [43] (**Level of evidence: 2+, grade of recommendation: B**).

In 52 women with occiput-anterior fetus undergoing vacuum delivery, the combination of head-up sign, MLA $< 45^\circ$ and AoP $> 120^\circ$ were found to be significant sonographic predictors of a successful procedure [45].

Cuerva et al. [46] assessed the role of ultrasound in predicting the outcome of forceps delivery in 30 non-occiput-posterior fetuses. They found that the smaller the AoP and the shorter the PD, the higher the risk of failure. AoP $< 138^\circ$ and PD < 4.8 cm were the strongest predictors of the nine complicated procedures (defined as requiring more than three tractions, failed procedure, or maternal or neonatal trauma) (**Level of evidence: 2+, grade of recommendation: B**).

A recent large study [44] investigated the relationship between vacuum extraction failure rate and AoP (immediately prior to application of the instru-

ment) in 235 women. In 30 (12%), the vacuum extraction failed, while in the remaining 205 it was successful. Failed vacuum delivery was associated with a significantly smaller median AoP (136.6° vs 145.9°); interestingly, the palpated head station did not differ between the two groups (2 vs 2 cm) (**Level of evidence: 2+, Level of evidence: B**).

In a European prospective study [47], transperineal ultrasound and the duration of vacuum extraction in a cohort of women with slow progress in the second stage of labor were assessed. Among the 222 women included, the duration of the extraction procedure was significantly shorter in women with HPD \leq 25 mm. The rate of Cesarean delivery was significantly lower among cases with HPD \leq 35 mm compared with those with HPD $>$ 35 mm (3.9% vs 22.0%, $P < 0.01$) and, if HPD $>$ 35 mm was combined with occiput-posterior position, the rate of Cesarean delivery was 35%. Furthermore, the incidence of umbilical artery pH $<$ 7.1 was significantly higher in the infants which underwent vacuum delivery with HPD $>$ 35 mm.

In a prospective cohort study including 659 women, the HPD (in this study referred to as the perineum-skull distance) was measured prior to OVD [48]. After adjustment for parity, presentation type and fetal macrosomia, HPD \geq 40 mm was significantly associated with the occurrence of a difficult extraction (odds ratio, 2.38; 95% CI, 1.51-3.74; $P = 0.0002$). Based on receiver-operating characteristics curve analysis, perineum-skull distance on ultrasound was a more accurate predictor of difficult OVD than was digital vaginal examination ($P = 0.036$).

Visual confirmation of fetal head malpresentation

Deflexed cephalic presentation or asynclitism is a major cause of obstructed labor [13, 14], estimated to account for one-third of Cesarean deliveries for arrest of labor [4-6, 8-10, 15-17]. In these cases the diagnosis is based traditionally upon digital examination in labor [89-91], although the use of ultrasound to support the clinical diagnosis has been reported recently [76-80] (**Level of evidence: 3, grade of recommendation: C**).

Summary

Ultrasound in active labor is not yet used widely, even though studies have shown that it is more precise and reproducible than clinical examination. Ultrasound allows objective measurement and precise documentation of findings obtained during the examination. Several sonographic parameters can be used during labor to assess mainly head station and position.

1. Head station can be measured objectively, for example by AoP or HPD, to assess current status and as a baseline for longitudinal measurements. It can also help to predict whether OVD is likely to be successful. Head station should be assessed transperineally, not transabdominally. HPD is straightforward to measure and is reproducible. AoP (in degrees) is equivalent to head station expressed in centimeters, from -3 cm to +5 cm (direct conversion is possible), and has the potential to link ultrasound data to traditional assessment by palpation. HPD and AoP/head station correlate linearly (for high station, i.e. higher than 0 to +1).

2. Head (and spine) position is assessed more accurately by transabdominal ultrasound than by digital palpation. Knowledge of head position in suspected delay or arrest of labor is important. Before OVD, knowledge of head position is essential.

3. MLA is assessed by transverse transperineal ultrasound and may help to decide whether OVD can be attempted safely.

4. Head direction is assessed by transperineal ultrasound and may help to decide whether OVD can be attempted safely.

There are two main situations in which ultrasound assessment is likely to be of particular use in labor.

1. Suspected delay or arrest of first or second stage. We recommend measurement of either AoP or HPD transperineally and assessment of head position transabdominally.

2. Potential need for performance of OVD. We recommend assessment of head position by transabdominal ultrasound and suggest measurement of fetal head station by transperineal ultrasound. The most reliable sonographic parameters to predict outcome of the procedure are HPD and AoP. MLA and/or head direction may also be useful to predict further the likelihood of success of the extraction.

What we know and what we don't

- We know that ultrasound allows more precise examination of fetal position and station than clinical examination.
- We know that women prefer ultrasound to digital examination in labor.
- We know that transabdominal ultrasound is used most commonly for fetal lie and position, and transperineal ultrasound can be used for head station.
- We don't know how this knowledge impacts on management of labor and maternal and neonatal outcomes.

Reporting

If an ultrasound examination is performed in labor, its results should be added to the clinical notes of the patient. For each sonographic evaluation, the following data should be noted:

- Fetal viability and heart rate
- Presentation of the fetus (cephalic, transverse, breech, oblique)
- Whether any part of the placenta is seen between presenting part and cervix
- Occiput and spine position

Based upon the judgement of the clinician, the following transperineal ultrasound parameters can be added in the second stage, especially before OVD (at rest or during contraction with maternal pushing; this should be noted):

- Angle of progression (AoP)
- Head-perineum distance (HPD)
- Head direction with respect to pubic symphysis
- Midline angle (MLA)

Guideline authors

These Guidelines were produced on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) by the following authors, and peer reviewed by the Clinical Standards Committee.

T. Ghi, Obstetrics and Gynecology, University of Parma, Parma, Italy

T. Eggebo, National Center for Fetal Medicine, Trondheim University Hospital (St Olavs Hospital), Trondheim, Norway; Department of Obstetrics and Gynecology, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway

C. Lees, Centre for Fetal Care, Queen Charlottes and Chelsea Hospital, London, UK

K. Kalache, Sidra Medical and Research Center, Doha, Qatar

P. Rozenberg, Centre Hospitalier Poissy Saint Germain, Obstetrics & Gynaecology, Paris, France

A. Youssef, Obstetrics and Gynecology, S. Orsola Malpighi Hospital, Bologna, Italy

L. J. Salomon, Hopital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP, Universite Paris Descartes, Maternite, Paris, France; Societe Francaise pour l'Amelioration des Pratiques Echographiques, SFAPE

B. Tutschek, Prenatal Zurich, Heinrich-Heine-University, Medical Faculty, Zurich, Switzerland

Guideline external reviewers were V. Berghella, O. Dupuis and W. Lau. The final version

Levels of evidence and grades of recommendation used in these Guidelines

Classification of evidence levels	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with very low risk of confounding, bias or chance and high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with low risk of confounding, bias or chance and moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with high risk of confounding, bias or chance and significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion
Grades of recommendation	
A	At least one meta-analysis, systematic review or randomized controlled trial rated as 1++ and applicable directly to the target population; or systematic review of randomized controlled trials or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Body of evidence including studies rated as 2++ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	Body of evidence including studies rated as 2+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++

is the responsibility of the Clinical Standards Committee of ISUOG. The guideline review process will commence in 2023 unless evidence requires earlier review.

Citation

These Guidelines should be cited as: 'Ghi T, Eggebo T, Lees C, Kalache K, Rozenberg P, Youssef A, Salomon LJ, Tutschek B. ISUOG Practice Guidelines: intrapartum ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 128-139.'

References

https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.19072-elq_mid=28630&elq_cid=2070070#.Wz9RGF2V IJw.email

УДК 616.36-008.5-053.31:612.353.131

А. Доброванов^{1,2}, К. Кралинский^{1,3,4}

Свободный билирубин как предиктор нейротоксичности: вопрос будущего?

¹Третья детская клиника Словацкого медицинского университета, больница общего профиля с поликлиникой, г. Лученец, Словакия²Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, г. Братислава, Словакия³Вторая детская клиника Словацкого медицинского университета, детская факультативная больница с поликлиникой, г. Банская Быстрица, Словакия⁴Факультет здравоохранения Словацкого медицинского университета в Братиславе, г. Банская Быстрица, Словакия

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):67-73; doi 10.15574/PP.2018.76.67

Свободный билирубин является относительно новым маркером, который более информативен при оценке риска нейротоксичности билирубина. Этот маркер в будущем может быть полезным для менеджмента желтухи новорожденных, а также использоваться в качестве одного из критериев для операции заместительного переливания крови. Он представляет собой фракцию билирубина в сыворотке или плазме, которая не связана с белками и лучше проходит через гематоэнцефалический барьер. В ближайшем будущем вероятно изменятся взгляды на интерпретацию некоторых биохимических параметров, и для оценки риска нейротоксичности будет недостаточно использовать только показатель общего билирубина, особенно у недоношенных новорожденных. Самым большим препятствием для использования и введения этого маркера в клиническую практику является необходимость адаптации метода для повседневного использования. Результаты клинических исследований и накопленные данные позволяют предположить ускоренную интеграцию этого параметра в рутинный протокол менеджмента желтухи новорожденных.

Ключевые слова: свободный билирубин, желтуха, менеджмент, новорожденный, окислительный стресс, фототерапия.

Unbound bilirubin as a predictor of neurotoxicity – the question of the future?

O. Dobrovanov^{1,2}, K. Kralinsky^{1,3,4}¹3rd Children's Clinic of Slovak Medical University, General hospital with Polyclinic, Lucenec, Slovakia²St. Elizabeth University of Health and Social sciences, Bratislava, Slovakia³2nd Children's Clinic of Slovak Medical University, Children faculty hospital with polyclinic, Banska Bystrica, Slovakia⁴Faculty of Health Care of Slovak Medical University in Bratislava, based in Banska Bystrica, Slovakia

Unbound bilirubin is a relatively new biochemical parameter that is more informative in assessing the risk of bilirubin-induced neurological dysfunction, respectively of kernicter, can also be one of the indication criteria for transsanguine transfusion. It is a fraction of bilirubin in serum or plasma that is not bound to proteins and better passes through the blood-brain barrier. It may happen that in the near future there will be a change of opinion on the measurement of serum unconjugated bilirubin, especially in risk groups of newborns and management of neonatal jaundice. The greatest obstacle to the routine use of this parameter is a method that should be adapted for routine use in clinical practice. Increasing evidence based on clinical trials, clinical experience, and research into the neurotoxicity of bilirubin supports the effort to accelerate the incorporation of unbound bilirubin into the routine evaluation of neonatal jaundice.

Key words: jaundice, management, newborn, oxidative stress, phototherapy, unbound bilirubin

Вільний білірубін як предиктор нейротоксичності: питання майбутнього?

O. Доброванов^{1,2}, К. Кралинський^{1,3,4}¹Третья дитяча клініка Словацького медичного університету, лікарня загального профілю з поліклінікою (некомерційна організація), м. Лученець²Університет здоров'я і соціальних наук Святої Єлизавети, м. Братислава, Словаччина³Друга дитяча клініка Словацького медичного університету, дитяча факультативна лікарня з поліклінікою, м. Банська Бистриця, Словаччина⁴Факультет охорони здоров'я Словацького медичного університету в Братиславі, м. Банська Бистриця, Словаччина

Вільний білірубін є відносно новим маркером, який більш інформативний при оцінці ризику нейротоксичності білірубину. Цей маркер у майбутньому може бути корисним для менеджменту жовтяниці новонароджених, а також використовуватися як один з критеріїв для операції замінного переливання крові. Він являє собою фракцію білірубину у сироватці або плазмі, яка не зв'язана з білками і краще проходить через гематоенцефалічний бар'єр. У найближчому майбутньому імовірно зміняться погляди на інтерпретацію деяких біохімічних параметрів, і для оцінки ризику нейротоксичності буде недостатньо використовувати лише показник загального білірубину, особливо у недоношених новонароджених. Найбільшою перешкодою для використання і введення цього маркера у клінічну практику є необхідність адаптації методу для повсякденного використання. Результати клінічних досліджень та накоплені дані дозволяють прогнозувати прискорену інтеграцію цього параметра в рутинний протокол менеджменту жовтяниці новонароджених.

Ключові слова: вільний білірубін, жовтяниця, менеджмент, новонароджений, окислювальний стрес, фототерапія.

Метаболізм билирубина

Билирубин является продуктом катаболизма гема, возникающего ежедневно в процессе распада различных гемопroteинов, особенно при распаде эритроцитов — из гемоглобина (80–90%).

Продукция билирубина у зрелых новорожденных составляет от 3 до 4 мг/кг/день [13]. Гемоглобин, после распада эритроцитов,

утилизации железа и переработки клетками моноцитофагоцитарной системы, трансформируется в билирубин, который является нерастворимым в воде. Большая часть билирубина соединяется с альбумином (неконъюгированный билирубин), но некоторое количество остается свободным. В печени билирубин отсоединяется от альбумина, а затем в гепатоцитах происходит его дальнейшая переработка:

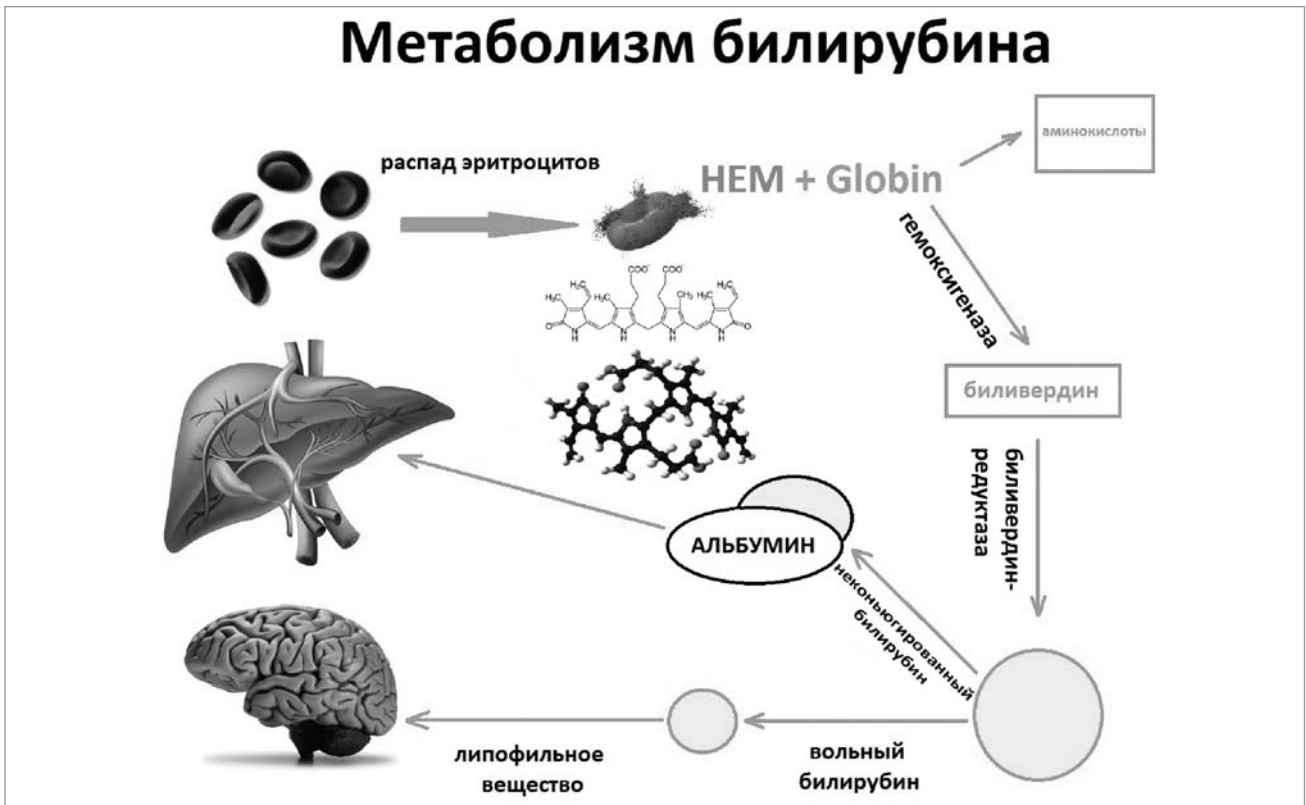


Рис. Метаболизм билирубина

происходит конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой, вследствие чего билирубин из жирорастворимого становится водорастворимым и, следовательно, может выводиться из организма с желчью и мочой. Конъюгация билирубина происходит при помощи глюкуронилтрансферазы. Источником глюкуроновой кислоты является уридиндифосфоглюкуроновая кислота. Конъюгация приводит к образованию моноглюкуронидов и диглюкуронидов. Они выводятся в желчные протоки и далее в кишечник путем активного переноса против градиента концентрации. Желчь попадает в двенадцатиперстную кишку, а оттуда — в нижние отделы кишечника. Небольшое количество выводится из организма с калом, частично всасывается через стенку кишечника и участвует в энтерогепатальной циркуляции (в слизистой оболочке кишечника новорожденного присутствует бета-глюкуронидаза, которая деконъюгирует конъюгированный билирубин) (рис.). Остальной билирубин под действием кишечных бактерий преобразовывается в уробилиноген, который частично абсорбируется и выводится мочой, где окисляется до уробилина. Окончательным метаболитом уробилиногена в кишечнике является

бесцветный стеркобилиноген, который на воздухе окисляется до стеркобилина. При дисбалансе кишечной микрофлоры может образовываться биливердин, который придает зеленоватую окраску стулу. При рождении желудочно-кишечный тракт ребенка стерилен [40].

Эти изменения имеют большое патофизиологическое значение, поскольку при помощи обнаружения отдельных метаболитов билирубина можно определить причину различных заболеваний.

У доношенных новорожденных количество образуемого билирубина в 2–3 раза выше, чем у взрослых. В эмбриональном периоде билирубин перемещается через плаценту, печень менее активна. После рождения концентрация билирубина быстро возрастает вследствие более короткого срока жизни эритроцитов, большего объема крови, минимального пассажа желудочно-кишечным трактом, повышенной реабсорбции конъюгированного билирубина из кишечника и повышенной активности бета-глюкуронидазы. Конъюгационная система печени является незрелой, также снижена ее элиминационная способность (особенно снижена концентрация уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы) [36,40].

Свободный билирубин (Vf)

Как было отмечено выше, билирубин, как правило, находится в связанной с альбумином форме [27]. Связывание билирубина и альбумина зависит от их концентрации и прочности связей. Небольшое количество билирубина все же остается в кровотоке, интраваскулярно, не связано с альбумином — это и есть свободный билирубин. Концентрация несвязанного билирубина (свободный (unbound/free) билирубин, Vf) значительно возрастает, когда концентрация билирубина превышает связывающую способность альбумина (1 г альбумина связывает приблизительно 8 мг билирубина), а также в случае сниженной чувствительности альбумина к билирину [31]. Прочность связывания (афинность) может быть снижена при сепсисе, ацидозе, гипоксии, присутствии в крови свободных жирных кислот и различных веществ, связывающих альбумин. Билирубин также может быть вытеснен некоторыми веществами (например, салицилатами) [7]. Согласно давно известных и описанных патофизиологических механизмов, Vf способен преодолевать интактный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и впоследствии вызывать повреждение нейронов, поскольку является липофильным (растворимым в жирах) и проникает в клетки мозговой ткани путем пассивной диффузии [11,12,28,37].

Согласно этой теории, количество Vf напрямую указывает на распределение билирубина между тканями и сосудистым пространством и поэтому непосредственно коррелирует с риском нейротоксичности [10,33]. В поддержку этой теории существует множество клинических доказательств. Результаты исследований показали, что риск развития билирубин-индуцированной неврологической дисфункции (БИНД) лучше коррелирует с концентрациями Vf, чем с концентрацией общего билирубина (TSB) [1,4,26]. Поэтому в настоящее время TSB, традиционный параметр для менеджмента желтухи новорожденных, не считается чувствительным и специфическим предиктором неврологических осложнений, что не вызывает удивления при знании биохимических и патофизиологических процессов [31].

Несмотря на то, что многие исследования подтверждают важность определения этого параметра при лечении новорожденных высокого риска с гипербилирубинемией, в настоящее время не существует универсаль-

ного общедоступного метода для измерения концентрации Vf. Из-за потенциальной важности этого параметра для улучшения менеджмента гипербилирубинемии, постоянно растет интерес к разработке точных и быстрых методов измерения Vf [6].

В настоящее время измерение этого параметра успешно применяется в клинической практике некоторых стран. Например, в 2017 году в Японии были разработаны новые критерии лечения гипербилирубинемии. Для определения концентрации Vf использовался УВ-анализатор [23]. Результаты многочисленных клинических исследований и накопленные данные в этой области позволяют рассматривать вопрос о включении этого параметра в стандартный протокол менеджмента желтухи новорожденных [2,18,29]. Новые методы определения концентрации Vf все еще находятся в стадии разработки [18]. Клиническими исследованиями неоднократно подтвердилась связь между патологической гипербилирубинемией и билирубин-индуцированной неврологической дисфункцией, включая слуховую нейропатию и нейросенсорную потерю слуха. Также подтвердилась связь между концентрацией Vf и возникновением хронической слуховой дисфункции у незрелых новорожденных [5]. Некоторые исследования подтвердили квадратичную зависимость между концентрацией билирубина, измеренной при помощи неинвазивного метода (транскутанный билирубин, TcB) и концентрацией Vf [20].

Нейротоксичность, связанная с гипербилирубинемией

Как отмечалось выше, нейротоксичность у новорожденных связана с высокой концентрацией общего билирубина, количеством свободного билирубина и незрелостью ГЭБ [24,41]. Недоношенные новорожденные подвержены гораздо более высокому риску нейротоксичности из-за анатомических и патофизиологических различий.

Высокая концентрация билирубина плазмы (TSB > 428 мкмоль/л) связана с повышенным риском развития БИНД, которая развивается после перехода билирубина через ГЭБ и его связывания с мозговой тканью [13,40].

Нейротоксичность, вызванная билирубином, может приводить к таким последствиям, как слуховая нейропатия, атетонидный церебральный паралич, супрануклеарный полиомиелит, нейросенсорная тугоухость, апноэ [31,39].

Таблица

Клинические признаки острой билирубиновой энцефалопатии [13]

Фаза	1 (1 и 2 день)	2 (3–7 день)	3 (>7 дней)
Степень	умеренная	средняя	тяжелая
Поведение	сонливость, летаргия, плохой аппетит	средний ступор и/или раздраженность, очень плохой аппетит, судороги, гипертермия, рвота	глубокий ступор — кома и/или экстремальная возбужденность, апноэ, судороги, гипертермия, смерть
Мышечный тонус	умеренная гипотония	средний гипо-/гипертонус, опистотонус	тяжелый гипо-/гипертонус, выраженный опистотонус
Плач	оттенок высокого тона	острый, высокий, проникающий	неумный / очень слабый, плач только при стимуляции
Прогноз	обратимый	необратимый	необратимый

Острая билирубиновая энцефалопатия (ОБЭ) развивается у 1 из 10 000 новорожденных [32]. Ее проявления перечислены в таблице.

У некоторых новорожденных ОБЭ может прогрессировать до ядерной желтухи [14]. В острой фазе ядерная желтуха проявляется изменением мышечной силы — вялостью или, наоборот, гипертонусом, судорогами. Иногда появляются лихорадка, эпилептические судороги, возможен летальный исход.

Хроническая ядерная желтуха характеризуется пожизненным повреждением головного мозга вследствие гипербилирубинемии. У пациентов наблюдается умственная отсталость, сенсорные нарушения (глухота, нарушение зрения), двигательные расстройства, напоминающие некоторые формы церебрального паралича, склонность к эпилептическим припадкам.

Методы измерения Vf

В связи с увеличением спроса и интереса к этому параметру, кроме переоценки старых методов, разрабатывается ряд новых перспективных методов для чувствительного, точного и быстрого измерения концентрации Vf. Перед использованием в клинической практике эти инновационные методы, безусловно, должны быть проверены и стандартизированы [31].

Большинство старых и новых методов определения Vf основаны на подробно изученных и известных свойствах билирубина. Зная эти закономерности, исследователи пришли к выводу, что концентрация Vf зависит, в основном, от аффинности с альбумином. Другие факторы незначительно влияют на концентрацию Vf. Это означает, что баланс между билирубином и альбумином можно представить в виде следующей формулы:



где R — концентрация альбумина с пустыми специфическими местами и высокой аффинно-

стью или, другими словами, резервная связывающая способность альбумина;

B — концентрация альбумина, связанного с билирубином.

Общая связывающая способность альбумина C представляет собой общее количество альбумина, способного соединиться с билирубином (R+B). Таким образом, уравнение можно записать в виде:

$$K = \frac{B}{Bf \times R},$$

где K — коэффициент связывания со специфическими местами.

Тогда:

$$Bf = \left(\frac{B}{R}\right) \left(\frac{1}{K}\right).$$

Это уравнение показывает линейную зависимость между Vf и B/R, которая фактически и наблюдается [8].

Конечное уравнение, которое используется в различных приборах, прямо измеряющих концентрацию Vf, выглядит следующим образом:

$$K = \frac{TSB - Bf}{Bf ((\text{Albumin}) - TSB + Bf)}.$$

Следует также отметить, что фотоизомеры билирубина, которые образуются и могут присутствовать в концентрациях, близких к 20% TSB во время фототерапии, теоретически могут приводить к ошибкам измерений концентрации Vf [22]. Но пока еще не было доказано, что эти отклонения значительно снижают точность измерений и их клиническое значение [31].

При помощи вышеописанных уравнений было разработано несколько методов для измерения общей и резервной связывающей способности билирубина, концентрации Vf [31]. Ниже представлены некоторые из них:

1. **Hematofluorometria** (флуорометрический метод) — метод определения концентрации вещества при помощи интенсивности флуоресценции в результате облучения вещества

монохроматическим светом, используется естественная флуоресценция билирубина [8].

2. **Bilirubin oxidase method** был разработан с использованием конъюгата билирубин-оксидазы и других вспомогательных веществ [8]. Используя флуоресценцию модифицированного фермента при 487 и 520 нм, можно различать билирубин в зависимости от его типа и концентрации. Этот метод требует индивидуальной калибровки для «типа» билирубина.

3. **Modified Peroxidase Method Using UB Analyzer** (модифицированный пероксидазный метод с использованием UB-анализатора). Этот метод в настоящее время является наиболее часто используемым и считается «золотым стандартом». Он обеспечивает измерение Bf так называемым «пероксидазным методом» [17]. Стандартизованный специализированный спектрофотометр для измерения Bf с использованием пероксидазного метода — анализатор UB (UB-A1, Arrows Co. LTD, Osaka, Japan) — был одобрен для использования организацией FDA (Food and Drug Administration) [35].

4. **Peroxidase Method Using Zone Fluidics** (пероксидазный метод с использованием жидкостных зон). Анализатор Zone Fluidics (Global FIA mini-FloPro) выполняет тест HRP/GO (пероксидаза/глюкозооксидаза) для измерения концентрации Bf в сыворотке [3].

5. **Fluorometric test** (флуорометрический тест). Этот метод находится в стадии разработки, используется эффект флуоресценции помеченных жирных кислот (BL22) и белков, которые обладают высокой специфичностью и чувствительностью к Bf. Для этого теста FFA Sciences (San Diego, CA) был разработан ручной флуорометр FFAu Meter [31].

6. **Metal-Enhanced Fluorescence** (металлом усиленная флуоресценция). Флуоресценция, усиленная металлом (используются наночастицы серебра), основывается на феномене, при котором металлические частицы значительно увеличивают эффект флуоресценции [19].

7. **High-performance liquid chromatography with thermal lens spectrometric detection** — HPLC-TLS (высокоэффективная жидкостная хроматография). Этот метод позволяет провести разделение всех трех структурных изомеров билирубина (XIII-a, IX-a и III-a) и соответствующих продуктов разложения в изократическом режиме менее чем за 7 минут [21].

Дискуссия

Наиболее распространенным заболеванием новорожденных является физиологическая и

патологическая желтуха. За последние десятилетия неонатология, как наука, интенсивно развивалась, открылось много неизвестных фактов, появились новые данные и результаты исследований. Так, например, оказалось, что билирубин, считавшийся в прошлом опасным, является в умеренных концентрациях мощным антиоксидантом, а физиологическая желтуха новорожденных считается защитной реакцией организма против окислительного стресса. Некоторые исследователи экспериментально доказали, что концентрация общего билирубина до 340 мкмоль/л в некоторых случаях является физиологической. Превышение этого значения увеличивает концентрацию маркеров окислительного стресса [9,34]. Однако наиболее важными являются клинические наблюдения, свидетельствующие о связи между повышенной концентрацией билирубина (например, при синдроме Жильбера) и более низкой частотой заболеваний, связанных с окислительным стрессом, к которым относятся большинство так называемых «болезней цивилизации». К ним относятся ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, ожирение и т. д. [15,25,38,42]. Высокая концентрация билирубина связана с нейротоксичностью.

Кроме того, самым распространенным методом лечения желтухи новорожденных была и остается фототерапия (в 2018 году — ровно 60 лет от ее открытия). За прошедшее время многие исследователи подтвердили, что и у фототерапии есть побочные эффекты [30]. К ним относятся нарушение контакта между матерью и ребенком, гипертермия, дегидратация, гипокальциемия, bronze baby синдром, колебания артериального давления, нарушения циркадного ритма сна, повреждение ДНК, развитие опухолевых заболеваний (например, миелоидной лейкемии), риск развития аллергических заболеваний и т. д.

Зная об антиоксидантных свойствах билирубина, побочных эффектах фототерапии, а также патофизиологических и биохимических процессах, тяжело определить границу, за которой билирубин приносит вред, а не пользу. Ориентиром в данном случае является Bf.

Заключение

Билирубин является мощным эндогенным антиоксидантом. Умеренные концентрации билирубина нейтрализуют реактивные формы кислорода, предотвращают развитие окислительного стресса. Физиологическая желтуха

новорожденных в настоящее время рассматривается как защитный механизм против реактивных форм кислорода. Высокие концентрации билирубина могут быть нейротоксичны. Свободный билирубин является предиктором нейротоксичности, и на основании его концентрации можно принять решение о дальнейшем алгоритме лечения. Фототерапия, учитывая ее побочные действия, должна использоваться только по строгим показаниям, после оценки всех факторов риска, в соответствии с актуальными мировыми рекомендациями.

Используя современные знания и накопленный опыт, можно с уверенностью

сказать, что главной целью лечения гипербилирубинемии является предотвращение повреждения мозговой ткани, вызванное нейротоксичностью билирубина, а не снижение концентрации билирубина. В большей мере это утверждение касается незрелых новорожденных, у которых повышена проницаемость ГЭБ.

Новые клинические данные свидетельствуют о том, что измерение концентрации V_f может внести существенный вклад в достижение этой цели.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahlfors CE, Amin SB, Parker AE. (2009). Unbound bilirubin predicts abnormal automated auditory brainstem response in a diverse newborn population. *J Perinatol.* 29:305–309.
- Ahlfors CE, Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK. (2018, Jul 2). Bilirubin binding in jaundiced newborns: from bench to bedside? *Pediatr Res.* doi 10.1038/s41390-018-0010-3.
- Ahlfors CE, Marshall GD, Wolcott DK, Olson DC, Van Overmeire B. (2006). Measurement of unbound bilirubin by the peroxidase test using Zone Fluidics. *Clin Chim Acta.* 365(1–2):78–85.
- Amin SB, Charafeddine L, Guillet R. (2005). Transient bilirubin encephalopathy and apnea of prematurity in 28 to 32 weeks gestational age infants. *J Perinatol.* 25(6):386–390.
- Amin SB, Saluja S, Saili A, et al. (2017). Chronic Auditory Toxicity in Late Preterm and Term Infants With Significant Hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 140(4). doi 10.1542/peds.2016–4009.
- Amin SB, Wang H. (2018). Bilirubin Albumin Binding and Unbound Unconjugated Hyperbilirubinemia in Premature Infants. *J Pediatr.* 192:47–52.
- Amin SB. (2004). Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Semin Perinatol.* 28(5):340–347.
- Andreu Y, Ostra M, Ubide C, Galban J, de Marcos S, Castillo JR. (2002). Study of a fluorometric enzymatic method for bilirubin based on chemically modified bilirubin-oxidase and multivariate calibration. *Talanta.* 57(2):343–353.
- Basu S, DE, D, Dev Khanna H, et al. (2014, Jul). Lipid peroxidation, DNA damage and total antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol.* 34(7):519–23. doi 10.1038/jp.2014.45 [Epub ahead of print]
- Bratlid D. (1990). How bilirubin gets into the brain. *Clin Perinatol.* 17(2):449–465.
- Calligaris SD, Bellarosa C, Giraudi P, Wennberg RP, Ostrow JD, Tiribelli C. (2007). Cytotoxicity is predicted by unbound and not total bilirubin concentration. *Pediatr Res.* 62(5):576–580.
- Daneman R. (2012). The blood-brain barrier in health and disease. *Ann Neurol.* 72(5):648–672.
- Demova K, Fussiova M, Kovacsova M. (2017). Novorodenecka zltacka. *Pediatr prax.* 18(2):51–58.
- Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I et al. (2011). Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 128(4):e925–e931.
- Gupta N, Singh T, Chaudhary R et al. (2016). Bilirubin in coronary artery disease: Cytotoxic or protective? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 7(4):469–476.
- Hegyí T, Kleinfeld A, Huber A et al. (2018, Mar. 12). Unbound bilirubin measurements by a novel probe in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med:* 1–6. doi 10.1080/14767058.2018.1448380
- Jacobsen J, Wennberg RP. (1974). Determination of unbound bilirubin in the serum of newborns. *Clin Chem.* 20(7):783.
- Jon F. Watchko. (2016). Measurement of Circulating Unbound Bilirubin: Will It Ever Be a Part of Routine Neonatal Care? *The Journal of Pediatrics.* 173:6–7.
- Lakowicz JR. (2001). Radiative decay engineering: biophysical and biomedical applications. *Anal Biochem.* 298(1):1–24.
- Letamendia-Richard E, Ammar RB, Tridente A, De Luca D. (2016). Relationship between transcutaneous bilirubin and circulating unbound bilirubin in jaundiced neonates. *Early Hum Dev.* 103:235–239.
- Martelanca M, Zibera L, Passamonti S, Franko M. (2014). Direct determination of free bilirubin in serum at sub-nanomolar levels. *Analytica Chimica Acta.* 809:174–182.
- McDonagh AF, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. (2009). Photosensitizers: obfuscating factors in clinical peroxidase measurements of unbound bilirubin? *Pediatrics.* 123(1):67–76.
- Morioka I. (2018). Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: New treatment criteria. *Pediatrics International.* 60:684–690.
- Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. (2014). The neurovascular unit — concept review. *Acta Physiol (Oxf).* 210(4):790–798.
- Nag N, Halder S, Chaudhuri R et al. (2009). Role of bilirubin as antioxidant in neonatal jaundice and effect of ethanolic extract of sweet lime peel on experimentally induced jaundice in rat. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics.* 46:73–78.
- Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, Funato M, Lee Y. (1992). Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birthweight infants. *Acta Paediatr Jpn.* 34(6):642–647.
- Ostrow JD, Mukerjee P, Tiribelli C. (1994). Structure and binding of unconjugated bilirubin: relevance for physiological and pathophysiological function. *J Lipid Res.* 35(10):1715–1737.
- Pi'ha J. (2014). Bariery nervoveho systemu za fyziologických a patologických stavu. *Cesk Slov Neurol.* 77;110(5): 553–559.
- Raye-Ann deRegnier. (2018). The uncomfortable problem of unbound bilirubin in extremely preterm infants. *The Journal of Pediatrics.* 192:1.
- Ruud Hansen TW. (2015). Phototherapy for neonatal jaundice — therapeutic effects on more than one level? *Semin Perinatol.* 34(3):231–234.
- Sanjiv B, Amin MD et al. (2011). Newborn Jaundice Technologies: Unbound Bilirubin and Bilirubin Binding Capacity In Neonates. *Semin Perinatol.* 35(3):134–140.

32. Sgro M, Campbell D, Shah V. (2006). Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*. 175(6):587—590.
33. Shapiro SM. (2003). Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol*. 29(5):410—421.
34. Shekeeb Shahab M, Kumar P et al. (2008). Evaluation of oxidant and antioxidant status in term neonates: A plausible protective role of bilirubin. *Mol Cell Biochem*. 317(1—2):51—59.
35. Shimabuku R, Nakamura H. (1982). Total and unbound bilirubin determination using an automated peroxidase micromethod. *Kobe J Med Sci*. 28(2):91—104.
36. Stark AM, Bhutani VK. (2017). Neonatal hyperbilirubinemia. In: Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins:335—352.
37. Tilling T, Engelbertz C, Decker S, Korte D, Huwel S, Galla HJ. (2002). Expression and adhesive properties of basement membrane proteins in cerebral capillary endothelial cell cultures. *Cell Tissue Res*. 310(1):19—29.
38. Vitek L, Jirsa Jr M, Brodanova M et al. (2002). Gilbert Syndrome and Ischemic Heart Disease: A Protective Effect of Elevated Bilirubin Levels. *Atherosclerosis*. 160(2):449—456.
39. Volpe J. (2001). Bilirubin and brain injury. In: *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier:619—651.
40. Wang X, Chowdhury JR et al. (2006). Bilirubin metabolism: Applied physiology Current. *Paediatrics*. 16:70—74.
41. Wong AD, Ye M, Levy AF, Rothstein JD, Bergles DE, Searson PC. (2013). The blood-brain barrier: an engineering perspective. *Front Neuroeng*. 6:7.
42. Ziberna L, Martelanc M et al. (2016). Bilirubin is an Endogenous Antioxidant in Human Vascular Endothelial Cells, *Scientific Reports*. 6:29240.

Сведения об авторах:

Доброванов Александр Евгеньевич — врач-педиатр, неонатолог, зав. третьей детской клиники Словацкого медицинского университета в г. Лученец, докторант Высшей школы здравоохранения и социальных дисциплин святой Елизаветы в Братиславе, MBA — Master of Business Administration. Адрес: Словакия, г. Лученец, III Детская клиника, ул. Площадь республики, 2373/15; тел.: +421(047)4311263;

Карол Кралинский — врач-педиатр, неонатолог, детский анестезиолог, д.мед.н. (philosophiae doctor), профессор педиатрии, ведущий педиатр банскобыстрицкого края, ведущий педиатр второй детской клиники факультативной больницы с поликлиникой в Банской Быстрице (Словакия), профессор на факультете здравоохранения Словацкого медицинского университета в Братиславе с филиалом в г. Банская Быстрица. Адрес: Словакия, г. Банская Быстрица, II Детская клиника, ул. Площадь Ludvika Svobodu, 6818/4; тел.: +421(048)4726580.

Статья поступила в редакцию 12.08.2018 г.; принята в печать 12.11.2018 г.

НОВОСТИ

Вчені виявили три гени, відповідальні за міхурцевий занесок Scientists identify three genes responsible for recurrent molar pregnancies

Reviewed by Alina Shrourou
BScNov 20 2018

Група вчених Науково-дослідного інституту медичного центру Університету Макгілла (RI-MUHC) визначила три гени, відповідальні за рецидив вагітності з міхурцевим занеском — рідкісним ускладненням, що виникає при нежиттєздатній вагітності без ембріонів у матці. Результати цього дослідження є надважливими, оскільки дотепер мало відомо про генетичні причини всіх форм втрати плода. Дослідження нещодавно опубліковане в Американському журналі про генетику людини.

У Квебеку пухирцевий занесок зустрічається приблизно в 1 випадку на 600 вагітностей, а половина з них характеризується повною відсутністю материнських хромосом. Через дисбаланс у кількості хромосом, що надходять від матері та батька, тканина плаценти аномально росте і утворює пухлину, що призводить до злоякісного новоутворення приблизно в 15–20% випадків. Міхурцевий занесок є найпоширенішою формою всіх захворювань плаценти (або трофобластичних захворювань).

«Наші результати додали три нові гени до списку мутацій, що призводять до втрати плода, і дали змогу проводити більше ДНК-тестування для пацієнтів, щоб запобігти рецидиву та забезпечити краще генетичне консультування для пар», — зазначає автор дослідження Ріма Слім, дослідник програми «Здоров'я дитини та людського розвитку», а також доцент кафедри генетики людини, акушерства і гінекології в Університеті Макгілла.

Проте клініцисти і вчені досі не встановили причину міхурцевого занеску.

Виявлено три нові гени.

У новому дослідженні доктор Слім і його колеги виявили мутації в MEI1, TOP6BL / C11orf80 і REC114 у пацієнтів, які мали міхурцеві занески, без хромосом матері і звичного невиношування. Вони дослідили вплив мутації Me1 на мишах, щоб зрозуміти, як втрачаються хромосоми матері.

Мета дослідження — з'ясувати, чи виробляють Me1-дефіцитні ооцити, які не мають материнських хромосом, а також коли та як ці ооцити втрачають хромосоми — питання, які залишилися без відповіді.

Дослідники стежили за розвитком ооцитів у мишей з видаленим геном Me1. У деяких цих тварин відсутність гена викликала концепцію з ненормальним числом хромосом матері, і вагітність не пережила імплантацію в матці, що призвело до непліддя. В інших — деякі ооцити втратили всі хромосоми перед заплідненням; запліднення цих яєць було ще можливим.

Об'єднання досвіду в послідовності поколінь мишиних моделей

Це відкриття стало можливим завдяки співпраці з командою д-ра Яцека Маєвського в Університеті МакГілла та Інноваційному центрі Genome Quebec, який контролював секвенування у 68 пацієнтів і допомагав команді доктора Сліма визначити три нові гени у восьми пацієнтів. Співробітники досліджень з Registre des maladies trophoblastiques du Quebec та з Індії, Туреччини, США включили пацієнтів у дослідження.

«Мишині моделі були дуже важливі для розуміння того, як ці аномальні вагітності відбувалися без материнських хромосом, — зазначає співавтор дослідження Доктор Теруко Такето, дослідник програми CHHD RI-MUHC, — це дозволило команді дослідників спостерігати за розвитком ооцитів Me1-дефіцитних мишей, як вони культивували in vitro».

Підготував к.мед.н. Огородник А.А.

В.М. Дудник, В.М. Жмурчук

Зміни еритроцитарних індексів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості захворювання та рівня контролю

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):74-77; doi 10.15574/PP.2018.76.74

Мета — визначити зміни еритроцитарних індексів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості захворювання та рівня контролю.

Пацієнти та методи. Обстежено 144 дитини віком від 6 до 17 років, хворі на бронхіальну астму. В усіх дітей визначено кількість гемоглобіну, проведено підрахунок еритроцитів, досліджено їх морфологію, швидкість осідання еритроцитів та рівень сироваткового заліза. Аналіз морфометричних параметрів червоних клітин периферичної крові (MCV, MCH, MCHC, RBC, RDW, HCT) здійснено за допомогою гематологічного аналізатора Gobas Micros 18. Кількість заліза в сироватці крові визначено колориметричним методом за реакцією з ферозиним.

Результати та висновки. Під час дослідження цитометричних показників еритроцитів MCV виявлено, що всі діти, хворі на бронхіальну астму, мали достовірно ($p < 0,01$) нижчі показники MCV на 15,32 % порівняно з практично здоровими дітьми. Залежно від показників MCV мікроцитоз зустрічався при персистуючому тяжкому перебігу захворювання втричі частіше за нормоцитоз відносно групи із персистуючою легкою та середньотяжкою бронхіальною астмою. Відповідно до рівнів контролю бронхіальної астми, мікроцитоз при неконтрольованому перебігу захворювання зустрічався удвічі частіше, ніж у пацієнтів із контрольованим перебігом. А це підкреслює неможливість досягнення контролю бронхіальної астми при зниженні вмісту заліза в сироватці крові.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, еритроцити.

Changes of erythrocyte indices in children with bronchial asthma, depending on severity of diseases and control level

V.M. Dudnyk, V.M. Zhmurchuk

Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

Purpose — to define changes of erythrocyte indices in children with bronchial asthma, depending on severity of diseases and control level.

Patients and methods. 144 children with bronchial asthma were examined. In all children was evaluated number of hemoglobin, amount of erythrocytes and its morphology, erythrocyte sedimentation rate and level of serum iron. The analysis of morphometric parameters of peripheral blood red cells (MCV, MCH, MCHC, RBC, RDW, HCT) was performed with the Gobas Micros 18 hematologic analyzer. The amount of serum iron was determined by colorimetric method by reaction with ferrosine.

Results and conclusions. In the study of cytometric parameters of erythrocytes MCV, we found that all children with asthma had a significant ($p < 0,01$) lower values of MCV by 15.32 % compared to almost healthy children. Depending on MCV, microcytosis was found three times more frequently in patients with persistent severe asthma, than normocytosis in patients with persistent mild and moderate asthma. Microcytosis in patients with poorly controlled asthma was encountered 2 times more often in the group of patients with controlled asthma, which emphasizes the inability to achieve control of the disease in reducing the iron content of serum.

Key words: bronchial asthma, erythrocytes, children.

Изменения эритроцитарных индексов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести и уровня контроля

В.М. Дудник, В.М. Жмурчук

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Цель — определить изменения эритроцитарных индексов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от степени заболевания и уровня контроля.

Пациенты и методы. Обследовано 144 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет, больных бронхиальной астмой. У всех детей определен уровень гемоглобина, проведен подсчет эритроцитов, исследованы их морфология, скорость оседания эритроцитов и уровень сывороточного железа. Анализ морфометрических параметров красных клеток периферической крови (MCV, MCH, MCHC, RBC, RDW, HCT) осуществлен с помощью гематологического анализатора Gobas Micros 18. Количество железа в сыворотке крови определено колориметрическим методом по реакции с ферозиним.

Результаты и выводы. При исследовании цитометрических показателей эритроцитов MCV обнаружено, что все дети с бронхиальной астмой имели достоверно ($p < 0,01$) ниже показатели MCV на 15,32% в сравнении с практически здоровыми детьми. В зависимости от показателей MCV, микроцитоз встречался при персистирующем тяжелом течении заболевания втрое чаще, чем нормоцитоз в группе детей с персистирующей легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой. Микроцитоз при неконтролируемом течении заболевания встречался в 2 раза чаще по сравнению с группой с контролируемым течением. Это подчеркивает невозможность достижения контроля заболевания при сниженном содержании железа в сыворотке крови.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, эритроциты.

Вступ

На сучасному етапі виділяють декілька груп факторів, що впливають на формування бронхіальної астми (БА) та наступні її загострення. Відомо, що в патогенезі розвитку та підтримки запальної реакції при БА бере участь значна кількість клітин, серед яких особливе місце посідають еритроцити, структурно-функціональні зміни яких впливають на реологічні властивості крові, транспорт

кисню, транскapілярний обмін, метаболізм у тканинах та їх стійкість до патогенних впливів, визначаючи тяжкість перебігу захворювання [2].

Численними дослідженнями визначено, що залізо відіграє неоднозначну роль у патогенезі захворювань дихальних шляхів та впливає на їх функціонування, за рахунок того, що залізо є складовою клітинних ферментів із дихальною функцією, гемоглобіну і міоглобіну, а його

дефіцит ідентифікований як тригер для активації тучних клітин, пов'язаний з виробленням IL-10 в експерименті на мишах [5].

Останнім часом науковці вказують на відносно часту анемію, що дещо неочікувано, оскільки для лікарів більш звичним є поєднання БА з еритроцитозом [3]. Підвищений вміст еритроцитів у крові та підвищення гематокриту у хворих на БА пояснюється розвитком дихальної недостатності і розцінюється як компенсаторна реакція еритропоезу у відповідь на хронічну гіпоксію. При гіпоксії підвищується продукція фактора, індукованого гіпоксією (HIF), що пов'язано з підвищенням еритропоетичної активності та вмісту заліза в організмі. Продемонстровано, що спостерігається поступове підвищення фактора, індукованого гіпоксією, еритропоетину і еритропоетичної активності кісткового мозку, яке, своєю чергою, призводить до швидкої мобілізації запасів заліза із макрофагальних клітин і використання його для синтезу гемоглобіну [4]. Водночас у деяких дослідженнях показано, що еритроцитоз при БА виявляється не постійно, а в деяких хворих показники гемоглобіну навіть нижчі за норму, незважаючи на високий рівень еритропоетину в крові. Не вирішені питання щодо зміни еритроцитарних індексів у дітей, хворих на БА, залежно від ступеня тяжкості та рівнів контролю БА в дітей.

Мета дослідження — визначити зміни еритроцитарних індексів у дітей, хворих на БА, залежно від ступеня тяжкості захворювання та рівня контролю.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 144 дитини віком від 6 до 17 років, хворі на БА. Середній вік обстежених хворих — $9,87 \pm 0,22$ року. Діагноз БА встановлено відповідно до МКХ 10-го перегляду та наказу МОЗ України від 08.10.2013 № 868 з рекомендаціями «Глобальної ініціативи з бронхіальної астми» (GINA, 2017). Оцінку контролю бронхіальної астми проведено з використанням АСТ-тесту (Астма Контроль Тест, Quality Metric Incorporated, 2002). Загальноклінічні, рентгенологічні, мікроскопічний аналіз мокротиння і периферичної крові здійснено за загально визначеними методами.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Під час клінічного дослідження крові визначено кількість гемоглобіну за Салі, проведено підрахунок еритроцитів, досліджено їх морфологію, швидкість осідання еритроцитів за Панченковим. При залізодефіцитній анемії в аналізах периферичної крові ще до зниження показників гемоглобіну і числа еритроцитів з'являються ознаки анізоцитозу (які виявляються морфологічно або реєструються за збільшенням RDW (red cell distribution width) — показника ширини розподілу еритроцитів понад 14,5 %) за рахунок мікроцитозу (зниження показника MCV (mean cell volume) — середнього об'єму еритроцитів менше 80 фл). Потім знижується показник MCH (mean cell hemoglobin) — середнього вмісту гемоглобіну — менше 27 пг [1]. Аналіз морфометричних параметрів червоних клітин периферичної крові (MCV, MCH, MCHC, RBC, RDW, HCT) здійснено за допомогою гематологічного аналізатора Gobas Micros 18.

Кількість заліза в сироватці крові визначено колориметричним методом за реакцією з ферозином із використанням набору реактивів «Железо» (REF № HP012.01, ТОВ-НВП «Філісіт-Діагностика», Україна) відповідно до інструкції фірми-виробника. Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Розраховано середню арифметичну величину (M) та стандартну помилку показників (m). У разі якісних ознак розраховано частоту прояву (%) та її стандартну помилку (m%). Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконано за допомогою критерію Шапіро—Вілка. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначено за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, для даних, поданих у відсотках, — точний метод Фішера, а в інших випадках — за допомогою U-критерію Манна—Уїтні. Достовірними прийнято значення $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Залежно від показників MCV, мікроцитоз зустрічався при персистуючому тяжкому перебігу БА втричі частіше за нормоцитоз відносно групи з персистуючою легкою та середньотяжкою БА ($p < 0,05$), (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від середнього діаметра еритроцитів та ступеня тяжкості захворювання

Діти, хворі на БА, n=144		персистуюча легка		
		персистуюча легка	персистуюча середньотяжка	персистуюча тяжка
Нормоцитарна, n=29	n	13	10	6
	%	9,03±3,17	6,94±3,66	4,17±2,19
Мікроцитарна, n=115	n	45	50	20
	%	31,25±1,48	34,72±1,37	13,89±2,49*

Примітка: * – p<0,05 вірогідні відмінності відносно групи дітей із персистуючою легкою та середньотяжкою БА.

Таблиця 2

Розподіл обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від середнього діаметра еритроцитів та рівня контролю захворювання

Діти, хворі на БА, з анемією, n=144		Рівень контролю БА	
		контрольований перебіг	неконтрольований перебіг
Нормоцитарна, n=29	n	21	8
	%	14,59±2,42	5,56±2,03*
Мікроцитарна, n=115	n	77	38
	%	53,47±0,93	26,39±1,67*

Примітка: * – p<0,05 вірогідні відмінності відносно групи дітей з контрольованою БА.

Таблиця 3

Цитометричні показники гемопоезу в обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від статі

Група дітей, хворих на БА	MCV, фл M±m	Розмір еритроцитів	
		нормоцитоз, MCV 80–100 фл	мікроцитоз, MCV <80 фл
Усі діти, хворі на БА, n=144	82,07±2,69*	29	115
Хлопчики, n=118	82,07±2,61*	22	94
Дівчатка, n=26	82,05±2,84*	7	19
Практично здорові діти, n=40	96,9±0,74	40	–

Примітка: * – p<0,01 вірогідні відмінності відносно групи здорових дітей.

Відповідно до рівнів контролю БА, мікроцитоз при неконтрольованому перебігу зустрічався в 2 рази частіше відносно групи хворих із контрольованою БА (p<0,05), (табл. 2).

Під час дослідження цитометричних показників еритроцитів, зокрема MCV середнього об'єму еритроцита, виявлено, що всі діти, хворі на БА, мали достовірно (p<0,01) нижчі показники MCV на 15,32 %, рівнозначно як у хлопчиків, так і в дівчаток, порівняно з практично здоровими дітьми (табл. 3).

Під час розподілу дітей за рівнем MCV залежно від віку встановлено, що зниження середнього об'єму еритроцита спостерігалось у всіх вікових групах, але найбільш значущі порушення виявлялися в групі 12–17 років, на 15,67 % нижчі порівняно з практично здоровими дітьми (табл. 4).

Усім дітям, як основної, так і контрольної груп, проведено розгорнутий загальний аналіз крові, де вказано рівень гемоглобіну, еритроцитів, MCV – середній об'єм еритроцита, MCH – середній вміст гемоглобіну в еритроциті.

Як видно з таблиці 5, у дітей, хворих на БА, із нормальним вмістом заліза рівень гемоглобіну був достовірно (p<0,05) вищим на 8,5 %, ніж у групі здорових дітей. Крім того, показник MCV у групі з латентним дефіцитом заліза був на 14,57 % нижчим порівняно зі здоровими дітьми.

Таблиця 4

Цитометричні показники гемопоезу в обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від віку

Група дітей, хворих на БА	MCV, фл M±m	Розмір еритроцитів	
		нормоцитоз, MCV 80–100 фл	мікроцитоз, MCV <80 фл
Усі діти, хворі на БА	82,07±2,69*	29	115
6–11 років, n=96	82,26±2,58*	22	94
12–17 років, n=48	81,71±2,74*	7	19
Практично здорові діти, n=40	96,9±0,74	40	–

Примітка: * – p<0,01 вірогідні відмінності відносно групи здорових дітей.

Таблиця 5

Показники гемопоезу в обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від вмісту сироваткового залізу (M m)

Група дітей	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, 10 ¹² /л	MCV, фл	MCH, пг/еритр.
Нормальний вміст заліза, n=57	139,23±5,69*	4,04±0,31	84,31±2,89	31,9±1,83
Латентний дефіцит заліза, n=70	128,43±7,37	3,87±0,29	82,78±4,17	30,82±2,3
Дефіцит заліза, n=17	128,71±10,91	3,84±0,8	83,67±3,81	31,49±2,25
Здорові діти, n=40	127,5±1,34	3,94±0,04	96,9±0,74	32,5±0,41

Примітка: * – p<0,05 вірогідні відмінності відносно групи здорових дітей.

Таблиця 6

Розподіл обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, за розміром еритроцитів та вмістом заліза у периферичній крові

Діти, хворі на БА	Розмір еритроцитів	
	нормоцитоз, MCV 80–100 фл	мікроцитоз, MCV <80 фл
Всі обстежені діти, хворі на БА, n=144	n	115
	%	79,86±6,84*
Нормальний вміст заліза, n=57	n	3
	%	5,26±0,50*
Латентний дефіцит заліза, n=70	n	47
	%	67,36±2,29*
Дефіцит заліза, n=17	n	14
	%	90,28±0,58*

Примітка: * – p<0,05 вірогідні відмінності відносно пацієнтів із нормоцитозом.

Під час розподілу дітей, хворих на БА, залежно від розмірів еритроцитів, виявлено, що мікроцитоз зустрічався в 2 рази частіше в групі латентного дефіциту заліза та в 9 разів частіше в групі дефіциту заліза відносно пацієнтів із нормоцитозом (табл. 6).

Висновки

Виявлено, що всі обстежені діти, хворі на БА, мали нижчі на 15,32 % показники MCV порівняно з групою контролю. Мікроцитоз зустрічався при персистуючому тяжкому перебігу БА втричі частіше за нормоцитоз відносно групи із персистуючим легким і середньотяжким перебігом захворювання.

Встановлено, що залежно від віку, зниження MCV спостерігалось у всіх вікових групах, та найбільш значущі порушення виявлялися в групі 12–17 років, де показники MCV були на 15,67 % нижчі порівняно з практично здоровими дітьми.

Відповідно до рівнів контролю БА, мікроцитоз при неконтрольованому перебігу зустрічався удвічі частіше, ніж у пацієнтів із контрольованим перебігом БА. Це підкреслює неможливість досягнення контролю захворювання при зниженні вмісту заліза в сироватці крові.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко ЮІ, Назаренко КВ, Курик ЛМ. (2016). Структурно-функціональні зміни еритроцитів крові у хворих на бронхіальну астму на фоні стандартного базового лікування при тривалому динамічному спостереженні. Астма та алергія. 1: 14–20.
2. Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. (2016). Association between atopic disease and anemia in US children. JAMA pediatrics, 170 (1): 29–34.
3. Elsayed WA, Essa E. (2017). Iron deficiency anemia, serum iron in children with bronchial asthma. Zagazig University Medical Journal, 23 (1).
4. Fida NM, Kamfar HZ. (2013). Is Iron Deficiency Anemia a Risk Factor in Asthmatic Children? Journal of King Abdulaziz University, 20 (1): 3.
5. Maazi H, Shirinbak S, Bloksma N, Nawijn MC, van Oosterhout AJM. (2011). Iron administration reduces airway hyperreactivity and eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. Clinical & Experimental Immunology, 166 (1): 80–86.

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д. мед. н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені Н.І. Пирогова. Адреса: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.
Жмурчук Васильй Николаевич — ассистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені Н.І. Пирогова. Адреса: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.

Статья поступила в редакцию 04.08.2018 г.; принята в печать 29.11.2018 г.

Г.О. Слабкий¹, С.В. Дудник²

До питання сучасного стану деяких соціально-економічних детермінант дитячої смертності в Україні

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна²ДУ «Український інститут стратегічних досліджень Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):78-86; doi 10.15574/PP.2018.76.78

Мета — вивчити, проаналізувати та визначити сучасний стан деяких провідних соціально-економічних детермінант дитячої смертності в Україні та їх тенденції за даними вибіркового опитування та вибіркового дослідження домогосподарств із дітьми на підставі самооцінки та різних соціально-економічних і соціально-демографічних ознак, притаманних цим домогосподарствам.

Пацієнти та методи. Дослідження деяких провідних соціально-економічних детермінант проведено за статистичними даними Державної служби статистики України «Самооцінка домогосподарств України рівня своїх доходів» (за даними вибіркового опитування домогосподарств), «Витрати і ресурси домогосподарств України» (за даними вибіркового дослідження домогосподарств України), «Соціально-демографічні характеристики домогосподарств України» (за даними вибіркового обстеження умов життя домогосподарств) за 2011–2016 рр. Дані отримано з урахуванням вимог міжнародних стандартів, методологічних вимог із дотриманням усіх основних принципів формування вибірки та екстраполяції (поширення) даних вибіркового дослідження на генеральну сукупність. Використано такі методи: аналітичний, статистичний, порівняльний аналіз, системний підхід.

Результати та висновки. Вивчено та проаналізовано сучасний стан деяких провідних соціально-економічних детермінант (доходи, витрати, ресурси за різними соціально-економічними ознаками, соціально-демографічні характеристики домогосподарств із дітьми, матеріальна забезпеченість, житлові умови тощо) дитячого здоров'я та смертності дітей. З урахуванням даних аналізу соціально-економічного стану домогосподарств із дітьми та його тенденцій встановлено необхідність щодо адекватного соціально-економічного захисту дитячого населення країни через відповідні програми на державному рівні.

Ключові слова: соціально-економічні детермінанти, домогосподарства, опитування, дитяча смертність, здоров'я дітей.

On the current state of some socio-economic determinants of child mortality in Ukraine

G.O. Slabkiy¹, S.V. Dudnyk²¹SHEE «Uzhgorod National University», Ukraine²SE «Ukrainian institute of strategic researches of Ministry of Public Health of Ukraine», Kyiv

Purpose — to study, analyze and determine the current state of some of the leading socio-economic determinants of child mortality in Ukraine and its tendencies according to the data of a sample survey of households with children on the basis of self-assessment and a determination of the various socio-economic and socio-demographic characteristics of households.

Patients and methods. The study of the leading social and economic determinants was carried out on the basis of the use of the statistical data of the State Statistics Service of Ukraine «Ukraine Households Self-Perceived of Their Income» (according to the sample household survey), «Expenditures and resources of households in Ukraine» (according to the sample survey of living conditions of households in Ukraine), «Social and Demographic Characteristics of Households of Ukraine» (according to a sample survey of living conditions of households of Ukraine) for the period 2011–2016. Data acquisition took place in accordance with the requirements of international standards, methodological requirements, observing main principles to design the sample and extrapolation (dissemination) of the sample survey data over the total population — all households of Ukraine. The following methods are used: analytical, statistical, comparative analysis, system approach.

Results and conclusions. During the study, the current state of some of the main socio-economic determinants (incomes, expenditures, resources for different socio-economic characteristics, socio-demographic characteristics of households with children, material security, housing conditions, etc.) of children's health and child mortality has been studied and analyzed.

Taking into account the analysis of socio-economic status of households with children and its tendencies, the need for adequate social and economic protection of the child population of the country through appropriate state programs has been established.

Key words: socio-economic determinants, households, interviewing, child mortality, children's health.

К вопросу о современном состоянии некоторых социально-экономических детерминант детской смертности в Украине

Г.А. Слабкий¹, С.В. Дудник²¹ГВУУ «Ужгородский национальный университет», Украина²ГУ «Украинский институт стратегических исследований Министерства здравоохранения Украины», г. Киев

Цель — изучить, проанализировать и определить современное состояние некоторых ведущих социально-экономических детерминант детской смертности в Украине и их тенденции по данным выборочного опроса и выборочного исследования домохозяйств с детьми на основании самооценки и различных социально-экономических и социально-демографических характеристик, присущих этим домохозяйствам.

Пациенты и методы. Исследование основных социально-экономических детерминант проведено на основе статистических данных Государственной службы статистики Украины «Самооценка домохозяйствами Украины уровня своих доходов» (по данным выборочного опроса домохозяйств), «Расходы и ресурсы домохозяйств Украины» (по данным выборочного исследования домохозяйств Украины), «Социально-демографические характеристики домохозяйств Украины» (по данным выборочного обследования условий жизни домохозяйств) за 2011–2016 гг. Данные получены в соответствии с требованиями международных стандартов, методологических требований с соблюдением всех основных принципов формирования выборки и экстраполяции (распространения) данных выборочного исследования на генеральную совокупность. Использованы следующие методы: аналитический, статистический, сравнительный анализ, системный подход.

Результаты и выводы. Изучено и проанализировано современное состояние некоторых основных социально-экономических детерминант (доходы, расходы, ресурсы по разным социально-экономическим признакам, социально-демографические характеристики домохозяйств с детьми, материальная обеспеченность, жилищные условия и т.д.) детского здоровья и смертности детей. С учетом данных анализа социально-экономического состояния домохозяйств с детьми и их тенденций установлена необходимость адекватной социально-экономической защиты детского населения страны через соответствующие программы.

Ключевые слова: социально-экономические детерминанты, домохозяйства, опрос, детская смертность, здоровье детей.

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сучасному етапі розвитку суспільства смерть дитини може бути пов'язана значною мірою з низкою соціально-економічних детермінант, сформованих під впливом різноманітних факторів — економіки, соціальних умов, політики. Саме показники дитячої смертності є ступенем вимірювання глобальних нерівностей стосовно здоров'я, що дуже чітко відображають соціально-економічні умови, в яких перебуває дитина і у формуванні яких основну роль відіграє політика не галузі охорони здоров'я, а інших секторів відносно соціально-економічного становища, та соціально-економічна політика держави в цілому. Політика, що проводиться за межами сектора охорони здоров'я, не впливає на здоров'я сама по собі, а через складний синергізм структурних, соціально-культурних, поведінкових і біологічних детермінант. Дослідження останніх років на глобальному рівні показують, що сімейний дохід є важливою первинною детермінантою дитячої смертності. Загальновідомо, що незаможні люди в усьому світі мають найгірший стан здоров'я, а фактичні дані свідчать про те, що усередині країн чим нижче соціально-економічне становище людини, тим гірший стан її здоров'я. Тобто спостерігається так званий глобальний феномен — соціальний градієнт здоров'я, який проходить через увесь соціально-економічний спектр зверху вниз у країнах із різними рівнями доходу. Так, у показниках смертності дітей віком до 5 років залежно від рівнів сімейного достатку, усередині країн зв'язок між соціально-економічним становищем і здоров'ям має градацію, найвищі показники смертності дітей віком до 5 років спостерігаються в найбідніших сім'ях [2–11].

Соціально-економічні детермінанти в сучасних умовах відіграють пріоритетну роль у формуванні дитячого здоров'я і мають чітку тенденцію до збільшення їх частки в загальній сукупності детермінант, що визначають здоров'я, за різними даними, приблизно на 40 %. При цьому питома вага соціально-економічних детермінант може змінюватися залежно від території. Поліпшення доходу зумовлює такі структурні й поведінкові фактори, як поліпшення забезпеченості житлом і житлових умов, продовольча безпека, доступ до чистої води і належної санітарії, до медико-санітарної допомоги, догляд за дітьми грудного віку та практичні методики годування, що впливають на

безпосередні чинники ризику дитячої смертності — недостатність харчування, діарею і гострі респіраторні інфекції. У 2010 р. комісія ВООЗ із соціальних детермінант здоров'я у своїй доповіді висвітлила концептуальні основи низки детермінант — від біологічних і поведінкових факторів ризику до більш віддалених соціально-культурних та економічних факторів, а також до факторів політики (в області охорони здоров'я і соціальної сфері), керівництва та соціально-політичного контексту, до того ж, теорії соціальної епідеміології підкріплюють концепцію, відповідно до якої, детермінанти здоров'я взаємопов'язані [2–11].

На сучасному етапі дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ) закликає створити такі умови, за яких кожна дитина мала би право на здоровий розвиток і безпечне дитинство від народження з усіма можливостями в майбутньому для продуктивного життя, але, на жаль, мільйони дітей незалежно від країни позбавлені цього права, і суспільства стикаються з циклами депривації, що визначають життя наступних поколінь, посилюють нерівність і є загрозою для будь-якого суспільства. За даними ЮНІСЕФ, діти становлять 34 % населення країн із низьким і середнім рівнями доходу, проте 46 % населення цих країн мають менш ніж на 1,90 дол. США на добу, понад 300 млн дітей у світі проживають у районах, що надзвичайно часто піддаються повеням і де більшість населення має дохід менше 3,10 дол. США на добу. При цьому в понад третини країн не проводять оцінку рівня дитячої бідності, а в тих країнах, де її проводять (приблизно 50 %), роблять це нерегулярно. У 2014 р. у 41 найбагатшій країні світу приблизно 77 млн дітей проживали в злиднях. Також у світі лише третина дітей із найбідніших сімей народжується в присутності кваліфікованого акушера, діти з таких сімей в 1,9 раза частіше помирають у віці до 5 років, у них у 2,1 раза вірогідніше відмічається затримання у рості. Діти, народжені в сільській місцевості, в 1,7 раза частіше помирають у віці до 5 років порівняно з однолітками — мешканцями міст. У 2015 р. приблизно 1 млн дітей померли протягом першої доби від народження. Протидіяти вищезазначеним явищам до 2030 р., застосовуючи глобальні зусилля, покликані деякі Цілі сталого розвитку (ЦСР), що мають на меті через уряди країн зберегти і посилити прогрес, досягнутий Цілями розвитку тисячоліття (ЦРТ). Як приклад досягнутого прогресу: діти, народжені сьогодні, мають знач-

но меншу імовірність зростати в злиднях порівняно з народженими на початку нового тисячоліття і на 40 % більше шансів дожити до 5 років та піти до школи. Однак, незважаючи на прогрес ЦРТ, мільйони дітей у світі живуть і помирають у незадовільних умовах. За оцінками ВООЗ, у 2015 р. 5,9 млн дітей померли у віці до 5 років переважно внаслідок хвороб, профілактика і лікування яких не пов'язані з труднощами і високими витратами; мільйони дітей не мають доступу до освіти, тому що батьки бідні або є членами групи, яка піддається стигматизації; на теперішній час діти становлять майже 50 % населення світу, яке проживає в умовах крайньої бідності, і ще більше дітей стикаються з множинними аспектами бідності. Експерти заявляють, що приблизно 124 млн дітей не мають змоги отримувати шкільну освіту, і з 2011 р. кількість таких дітей зростає; 75 млн дітей віком 3–18 років у 35 країнах украї потребують освіти, з них 17 млн біженців, внутрішньо переміщених осіб або окремих представників груп населення; 150 млн дітей віком до 14 років залучені до праці приблизно. За оцінками ВООЗ, аби досягти поставлених ЦСР до 2030 р. стосовно протидії дитячій смертності та щодо поліпшення дитячого здоров'я, слід прискорити прогрес у наступні 15 років порівняно з прогресом у виконанні ЦРТ. Якщо тенденції протягом останніх 15 років збережуться в подальшому п'ятнадцятиріччі, то до 2030 р. в умовах крайньої бідності зростатимуть 167 млн дітей, у 2016–2030 рр. помруть приблизно 69 млн дітей до 5 років, при цьому 3,6 млн дітей можуть померти лише в 2030 р. переважно внаслідок захворювань, яким можна запобігти, понад 60 млн дітей молодшого шкільного віку не отримають освіти. Уряди всіх країн світу взяли на себе зобов'язання досягти 17 цілей і виконати 169 пов'язаних із ними завдань універсального характеру, невиконання яких може призвести до катастрофічних наслідків. Отже, сучасні існуючі дані свідчать про чіткі тенденції до зростання ролі соціально-економічних детермінант серед інших у формуванні як дитячого здоров'я, так і дитячої смертності, що потребує більш детального вивчення їх структури, механізму дії, динамічного спостереження (моніторинг) та прогнозування [1–11].

Мета дослідження — вивчити, проаналізувати та визначити сучасний стан деяких провідних соціально-економічних детермінант дитячої смертності в Україні та їх тенденції

за даними вибіркового опитування та вибіркового дослідження домогосподарств із дітьми з визначенням різних соціально-економічних і соціально-демографічних ознак, притаманних цим домогосподарствам.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження деяких провідних соціально-економічних детермінант проведено за статистичними даними Державної служби статистики України «Самооцінка домогосподарствами України рівня своїх доходів» (за даними вибіркового опитування домогосподарств), «Витрати і ресурси домогосподарств України» (за даними вибіркового дослідження домогосподарств України), «Соціально-демографічні характеристики домогосподарств України» (за даними вибіркового обстеження умов життя домогосподарств) щодо суб'єктивного визначення рівня матеріальної забезпеченості домогосподарств, достатності рівня доходів, консенсусного позбавлення, а також вибіркового дослідження інших соціально-економічних і соціально-демографічних характеристик за 2011–2016 рр. Дані вибірових досліджень поширені на генеральну сукупність (усі домогосподарства), тобто вибірка сукупність досліджених домогосподарств репрезентує все населення України. Дані отримані відповідно до вимог міжнародних стандартів, методологічних вимог із дотриманням усіх основних принципів формування вибірки та екстраполяції (поширення) даних вибіркового дослідження на генеральну сукупність.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Використано такі методи: аналітичний, статистичний, порівняльний аналіз, системний підхід.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними Державної служби статистики України, кількість домогосподарств в Україні у 2016 р. зменшилася на 11,7 % порівняно з 2011 р. Частка домогосподарств із дітьми в загальній кількості домогосподарств у 2011–2014 рр. становила 37,9 %, у 2015–2016 рр. — 38,2 %. У 2016 р. серед домогосподарств із дітьми переважна більшість мала 1 дитину — 76,4 %, 2 дитини — 20,7 %, 3 дитини і більше —

2,9 %. При цьому в середньому домогосподарства в Євросоюзі (за даними вибіркового дослідження умов життя) у 2013 р. склалися з 2,3 осіб, у 2014 р. – 2,4 осіб, тоді як в Україні – 2,6 осіб, як у 2013 р., так і в 2014 р. (табл.). У переважній більшості домогосподарств із дітьми без батька зростали у 2016 р. 95,5 % дітей, у 2011 р. – 93,6 %, без матері – відповідно 3,1 % і 3,4 %, без обох батьків (мешкали в родичів) – відповідно 1,4 % та 3,0 % дітей. За віком діти, які зростали без одного чи обох батьків, розподілилися таким чином: до 7 років – 34,9 % (2015 р.) і 35,2 % (2011 р.); 7–13 років – відповідно 46 % і 42,3 %; 14–17 років – 27,6 % і 30,1 %. Найчастіше серед домогосподарств із дітьми, які не зростали без одного чи обох батьків, були домогосподарства з 1 дитиною (2015 р. – 85,3 %, 2011 р. – 84,8 %), з 2 дітьми – відповідно 12,9 % і 12,6 %, із 3 дітьми – 1,8 % і 2,6 %.

За даними дослідження 2011–2015 рр. (за 2015 р. подано дані опитування, проведеного в січні 2016 р.), усі домогосподарства (у тому числі з дітьми) за оцінкою власного доходу протягом року розподілилися таким чином. Дохід вважали достатнім і робили заощадження у 2015 р. 6,2 % домогосподарств, частка таких домогосподарств із 2012 р. знизилася на 41 % (2012 р. – 10,5 %, 2013 р. – 10,4 %, 2014 р. – 8,0 %); частка домогосподарств, які вважали дохід достатнім, але не робили заощаджень, із 2013 р. знизилася на 10,2 % (2011 р. – 48,4 %, 2012 р. – 49,0 %, 2013 р. – 50,9 %, 2014 р. – 46,9 %, 2015 р. – 45,7 %); частка домогосподарств, що постійно відмовлялися від необхідного, крім харчування, за 2011–2013 рр. зменшилася (2011 р. – 39,0 %, 2012 р. – 37,6 %, 2013 р. – 35,8 %), але у 2014 р. почала зростати (2014 р. – 41,4 %), а у 2015 р. досягла 43,2 %, а у 2015 р. досягла 43,2 %, а у 2015 р. досягла 43,2 %, а у 2015 р. досягла 43,2 %.

Таблиця

Характеристика домогосподарств за 2011–2016 рр.

Показник	Рік					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Усі домогосподарства						
Кількість домогосподарств (тис.)	17022,7	16984,1	16958,7	16076,3	15073,7	15033,4
Середня кількість осіб у домогосподарствах	2,59	2,58	2,58	2,58	2,59	2,58
Склад домогосподарств (%): діти до 3 років	3,4	3,5	3,8	3,6	3,7	3,5
3–6 років	4,2	4,3	4,5	4,7	4,8	4,7
7–13 років	6,4	6,4	6,3	6,7	6,4	7,0
14–15 років	2,3	2,2	1,8	1,8	1,9	1,8
16–17 років	2,4	2,3	2,1	2,0	2,0	1,8
Частка домогосподарств із дітьми до 18 років (%)	37,9	37,9	37,9	37,9	38,2	38,2
Домогосподарства з дітьми						
Кількість домогосподарств із дітьми (тис.)	6450,5	6439,5	6429,4	6418,6	5751,8	5744,1
Середня кількість осіб у домогосподарствах із дітьми (осіб)	3,69	3,69	3,69	3,69	3,65	3,64
Частка (%) домогосподарств із дітьми віком:						
до 3 років	22,5	23,0	25,2	23,4	24,2	23,3
3–6 років	27,6	27,8	29,2	30,2	30,8	30,3
7–13 років	39,9	39,9	39,5	42,2	39,9	43,7
14–15 років	15,1	14,8	12,4	12,3	12,9	12,0
16–17 років	16,3	15,4	14,1	13,0	13,3	11,6
Розподіл домогосподарств із дітьми (%) за кількістю дітей у їх складі:						
одна дитина	75,3	76,0	75,6	75,9	75,6	76,4
дві дитини	22,1	21,2	22,1	20,9	21,4	20,7
три дитини	2,1	2,4	2,0	2,9	2,4	2,6
чотири дитини	0,3	0,3	0,2	0,2	0,5	0,2
п'ять дітей і більше	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Розподіл домогосподарств із дітьми (%) за кількістю дорослих осіб в їх складі:						
одна особа	10,6	9,9	9,7	9,3	10,9	7,8
дві особи	54,3	54,7	55,8	54,4	56,4	58,6
три особи і більше	35,1	35,4	34,5	35,3	32,7	33,6
Розподіл домогосподарств з однією дорослою особою (%) за кількістю дітей у їх складі:						
одна дитина	85,0	85,6	83,4	87,0	84,4	76,2
дві дитини	13,2	11,6	14,9	11,3	13,9	19,7
три дитини і більше	1,8	2,8	1,7	1,7	1,7	4,1

тобто у 2015 р. зросла майже на 21 % відносно 2013 р.; частка домогосподарств, яким не вдалося забезпечити навіть нормального харчування, зросла з 2,5 % у 2011 р. до 4,9 % у 2015 р. — на 96 %, тобто майже удвічі (2012 р. — 2,9 %, 2013 р. — 3,3 %, 2014 р. — 3,7 %), при чому в сільській місцевості частка таких домогосподарств (2015 р. — 5,5 %) була вищою за аналогічну в структурі міських поселень (2015 р. — 4,7 %).

Важливою умовою здорового розвитку людини, а особливо дитини, є її раціональне, збалансоване харчування. Загальна кількість домогосподарств країни, рівень доходів яких протягом останнього року не дав змоги забезпечити навіть достатнього харчування, становила у 2015 р. 738,1 тис. домогосподарств (у 2014 р. — 528,3 тис. домогосподарств), при цьому в міських поселеннях у 2015 р. їх було 467,6 тис., кількість таких домогосподарств зросла порівняно з 2014 р. на 27,3 %, у сільській місцевості — 270,5 тис. домогосподарств, порівняно з 2014 р. більше на 68 %. З вищезазначеної кількості домогосподарств у 2015 р. 166,2 тис. повідомили, що не мали змоги давати власним дітям фрукти (або соки), кількість таких домогосподарств зросла на 38,5 % порівняно з 2014 р. (120,0 тис. домогосподарств). Не мали можливості давати дітям їжу або гроші на харчування в школі 39,0 тис. домогосподарств, їх кількість у 2015 р. зросла на 35 % порівняно з 2014 р. (28,9 тис. домогосподарств), найбільше таких домогосподарств у містах (2015 р. — 29,8 тис. домогосподарств), ніж у сільській місцевості (2015 р. — 9,2 тис. домогосподарств); не отримували ласощів хоча б раз на тиждень 84,6 тис. домогосподарств, їх кількість зросла на 16 % у 2015 р. порівняно з 2014 р. (72,9 тис. домогосподарств). Таким чином, у країні збільшується кількість домогосподарств, де діти недостатньо отримують фрукти, їжу, ласощі. У структурі грошових витрат домогосподарств із дітьми на харчування (продукти харчування, безалкогольні напої становлять 96,2 %) переважна більшість коштів витрачається саме на м'ясо та м'ясні вироби (20,6 %), хліб та хлібобулочні вироби (17,1 %), молоко, сир, яйця (12,6 %), овочі (7,2 %, з них 1,5 % становить картопля), фрукти (6,5 %), рибу (5,7 %), при цьому слід зауважити, що чим більше дітей у домогосподарствах, тим менше витрат на вищезазначені продукти, крім хліба та хлібобулочних виробів, частка яких зростає зі збільшенням кількості дітей у домогосподарствах

(до 30,5 % грошових витрат на хліб і хлібобулочні вироби у домогосподарствах із 5 дітей і більше). Енергетична цінність спожитих продуктів харчування в домогосподарствах із дітьми становила у 2015 р. 2584 ккал у середньому на добу (у розрахунку на 1 особу), вміст поживних речовин відповідав 72 г білків, 116 г жирів, 318 г вуглеводів, що не є цілком збалансованим.

Слід зазначити, що, за умови значного збільшення доходу, частка домогосподарств (усі домогосподарств, у тому числі з дітьми) із загальної кількості тих, які повідомили, що спрямували б додаткові кошти на їжу, становила 26,2 %, одяг та взуття — 37,9 %, лікування — 48,1 % (у містах — 44,6 %, у селах — 55,4 %), побутову техніку — 31,8 %, відпочинок — 51,5 %. При цьому зросла частка домогосподарств, готових спрямувати додаткові кошти на їжу (на 15,4 %), одяг та взуття (на 14,2 %), лікування (на 1,3 %) та побутову техніку (на 0,95 %), та знизилася питома вага домогосподарств, готових спрямувати кошти на відпочинок (53,1 % — у 2014 р., 51,5 % — у 2015 р.), придбання автомобілю (15,9 % — у 2014 р., 14,0 % — у 2015 р.), житла (41,4 % — у 2014 р., 39,7 % — у 2015 р.), накопичення та навіть освіти для себе і власних дітей (17,4 % — у 2014 р., 15,1 % — у 2015 р.). При цьому, за суб'єктивною оцінкою домогосподарств України власного матеріального добробуту, у січні 2016 р. заможними себе не вважав ніхто, представниками середнього класу визнали себе 0,7 % домогосподарств (ця частка нижча, ніж у попередні роки), небідними, але ще не представниками середнього класу, — 27,0 % (ця частка теж нижча порівняно з попередніми роками), бідними — 72,3 % (ця частка вища порівняно з попередніми роками).

За оцінкою власних доходів, частка домогосподарств, які вказали, що доходи були достатніми, і робили заощадження, знизилася на 49,1 % (з 11,6 % у 2011 р. до 5,9 % у 2015 р.); доходи були достатніми, але заощаджень не робили — 50,3 % домогосподарств із дітьми (2015 р.); постійно відмовлялися собі в необхідному, крім харчування, — 39,7 % домогосподарств із дітьми, ця частка домогосподарств зросла у 2015 р. на 6 % відносно 2011 р. (37,5 %); не могли забезпечити навіть достатнього харчування — 4,1 % домогосподарств із дітьми, і частка цих домогосподарств зросла на 32,3 % відносно 2011 р. (3,1 %). При цьому частка домогосподарств з 1 дитиною, де не вдалося

забезпечити навіть достатнього харчування, у 2015 р. становила 3,4 % (2011 р. — 4,7 %), тоді як частка домогосподарств із 2 дітьми, де не вдалося забезпечити навіть достатнього харчування, зросла з 2,9 % у 2011 р. до 5,0 % у 2015 р., із 3 дітьми — відповідно з 2,5 % до 14,0 %, з 4 дітьми — з 2,0 % до 15,8 %, з 5 дітьми та більше — з 3,3 % до 7,8 %. Серед домогосподарств із дітьми, які не мали одного чи обох батьків, у 2015 р. 4,2 % оцінили власні доходи як достатні і мали можливість робити заощадження, 43,1 % зазначили, що їхні доходи були достатніми, але не мали змоги робити заощадження, 45,3 % постійно відмовлялися собі в необхідному, крім харчування, а 7,4 % домогосподарств не мали змоги забезпечити навіть харчування, при цьому 48 % домогосподарств із 3 дітьми і більше, які не мали одного чи обох батьків, не могли забезпечити навіть харчування, 14,9 % домогосподарств із 2 дітьми також не мали змоги забезпечити навіть харчування.

Із загальної кількості домогосподарств із дітьми 57,3 % (2015 р.) вказали, що при значному збільшенні доходів вони б спрямували додаткові кошти передусім на відпочинок (при чому чим більше дітей, тим менше готові спрямувати на відпочинок: 1 дитина — 58,4 %, 2 дитини — 55,8 %, 3 дитини — 41,2 %, 4 дитини — 43,3 %, 5 дітей і більше — 39,9 %); 44,4 % домогосподарств із дітьми — на одяг і взуття (залежно від кількості дітей — відповідно 44,3 %, 44,6 %, 42,4 %, 66,1 %, 78,3 %); 20,9 % домогосподарств із дітьми — на їжу (відповідно 19,6 %, 24,0 %, 30,4 %, 33,9 %, 30,6 %); 43,2 % усіх домогосподарств із дітьми — на житло (відповідно 43,2 %, 42,0 %, 46,8 %, 52,0 %, 40,0 %, 21,5 %), лише 25 % домогосподарств із дітьми — на лікування (відповідно 25,7 %, 21,3 %, 36,6 %, 15,0 %, 20,8 %), 29,1 % домогосподарств із дітьми — на (відповідно 28,0 %, 32,0 %, 37,0 %, 40,1 %, 20,2 %).

З оцінки матеріального добробуту встановлено, що жодне домогосподарство з дітьми не вважає себе заможним, 0,9 % визнають себе представниками середнього класу, 31,0 % відносять себе до небідних, але ще не до середнього класу, 68,1 % — до бідних. При цьому бідними вважають себе 81,6 % домогосподарств із 5 дітьми і більше, 76,8 % із 4 дітьми, 78,3 % із 3 дітьми, 63,4 % із 2 дітьми, 68,9 % з 1 дитиною.

Переважає більшість (67,2 %) домогосподарств із дітьми зазначила, що за їхній добробут мають нести відповідальність як держава,

так і вони самі (залежно від кількості дітей: 1 дитина — 65,8 %, 2 дитини — 70,8 %, 3 дитини — 78,9 %, 4 дитини — 63,3 %, 5 дітей і більше — 49,3 %); 13,6 % — це має бути переважно держава (за кількістю дітей — відповідно 14,4 %, 10,8 %, 8,7 %, 24,4 %, 30,0 %), 6,3 % — тільки держава (за кількістю дітей — відповідно 6,3 %, 6,5 %, 6,8 %, 7,2 %, 20,7 %), 10,1 % — переважно самі домогосподарства (за кількістю дітей — відповідно 10,4 %, 10,05 %, 2,5 %, 3,5 %, при цьому в домогосподарствах із 5 дітьми і більше так ніхто не вважає), і тільки 2,8 % визнали, що саме вони відповідальні за власний добробут (за кількістю дітей — відповідно 3,1 %, 1,9 %, 3,1 %, 1,6 %, а в домогосподарствах із 5 дітьми і більше ніхто так не вважає).

За суб'єктивною оцінкою власного матеріального становища станом на 2016 р. виявлено, що матеріальне становище поліпшилося у 1,2 % домогосподарств із дітьми, скоріше поліпшилося — у 4,7 %, залишилося без змін — у 31,7 %, скоріше погіршилося — у 31,5 %, погіршилося — у 30,9 %. Найбільше погіршилося матеріальне становище в домогосподарствах із 5 дітьми і більше: скоріше погіршилося — у 50,4 %, погіршилося — у 29,6 %.

За типом житла домогосподарства з дітьми розподілилися таким чином: в окремих квартирах мешкають 45,9 %, у комунальних — 0,7 %, у власних будинках — 47,8 %, у частині власного будинку — 2,2 %, у гуртожитку — 3,4 %, в орендованому помешканні — 4 % домогосподарств із дітьми. У цілому по Україні серед 15 033,4 тис. домогосподарств у 2016 р. житловими умовами вкрай не задоволені 3,4 %, незадоволені — 11,2 %, не дуже задоволені — 29,0 %, задоволені — 53,6 %, дуже задоволені — лише 2,0 %. Серед домогосподарств із дітьми вкрай не задоволені житловими умовами 4,5 %, незадоволені житловими умовами — 11,5 %, не дуже задоволені — 29,4 %, задоволені — 52,7 %, дуже задоволені — 1,9 %, тобто в цілому по країні незадоволені житловими умовами 45 % домогосподарств із дітьми. Якщо розглянути структури задоволеності домогосподарств із дітьми житловими умовами за типом поселення, то в містах частка вкрай не задоволених житловими умовами у 2016 р. становила 4,4 %, і це більше ніж у 2015 р. (3,7 %), але менше, ніж у сільській місцевості (4,9 %). У 2016 р. частка незадоволених житловими умовами у містах дорівнювала 10,0 %, а в сільській місцевості — 15,2 %, не дуже задоволених житловими умовами — відповідно 27,3 % і 34,1 %, задо-

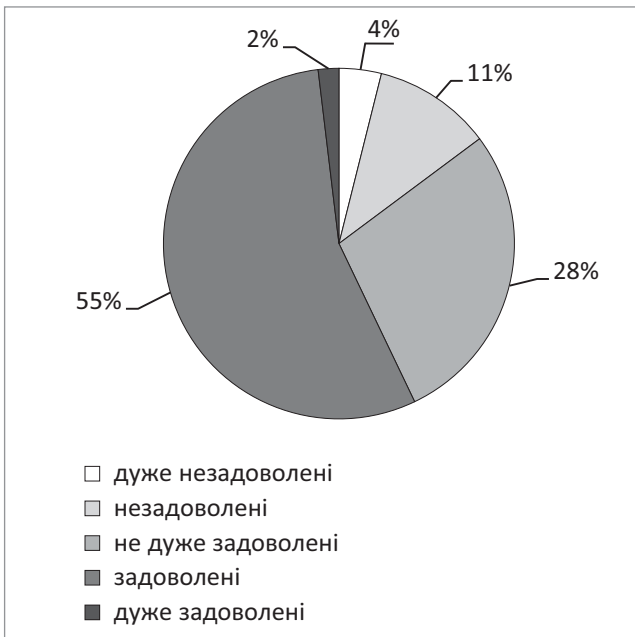


Рис. 1. Ставлення домогосподарств (частка, %) з однією дитиною до власних житлових умов (4386,7 тис. домогосподарств, 2016 р.)



Рис. 3. Ставлення домогосподарств (частка, %) з трьома і більше дітьми до власних житлових умов (168,2 тис. домогосподарств, 2016 р.)



Рис. 2. Ставлення домогосподарств (частка, %) з двома дітьми до власних житлових умов (1189,2 тис. домогосподарств, 2016 р.)

воленних житловими умовами у містах більше — 56,7 % проти 43,1 % у селі, при цьому частка дуже задоволених житловими умовами домогосподарств з дітьми вища у селі (2,7 %), ніж у таких домогосподарств, що мешкають у містах (1,6 %). У цілому по Україні у 2016 р. частка домогосподарств із дітьми вкрай не задоволених, незадоволених та не дуже задоволених житловими умовами у містах становила 41,7 %, у сільській місцевості — 54,2 %. Також простежується тенденція зростання частки незадоволених житловими умовами зі збіль-

шенням кількості дітей у домогосподарствах з дітьми, і навпаки, зниження частки задоволених зі збільшенням кількості дітей. Так, частка вкрай не задоволених житловими умовами у випадку з 1 дитиною в домогосподарстві становила 3,9 %, 2 дітьми — 6,6 %, 3 і більше дітьми — 7,2 %; частка незадоволених з 1 дитиною в домогосподарстві — 10,9 %, 2 дітьми — 13,5%, 3 і більше дітьми — 13,1 %; питома вага в структурі не дуже задоволених з 1 дитиною склала 28,1 %, 2 дітьми — 33,7 %, 3 і більше дітьми — 30,9 %; задоволених житловими умовами з 1 дитиною — 55,2 %, 2 дітьми — 44,1 %, 3 і більше дітьми — 47,8 %; частка дуже задоволених домогосподарств з 1 дитиною — 1,9 %, 2 дітьми — 2,1 %, 3 і більше дітьми — 1,0 % (рис. 1, рис. 2, рис. 3).

Переважні витрати (за структурою грошових витрат, у відсотках) домогосподарств із дітьми у 2015 р. спрямовувалися на продукти харчування 49,6 % (2014 р. — 47,8 %), на житло та електроенергію тощо — 11,5 % (2014 р. — 9,9 %). Грошові витрати домогосподарств із дітьми на охорону здоров'я у 2015 р. становили 3,2 %, або 176,86 грн у середньому на особу (у тому числі на медичні товари 1,9 %, або 104,51 грн у середньому на одну особу, медичні послуги — 1,3 %, або 72,35 грн у середньому на одну особу), на освіту — 1,9 %, або 102,7 грн у середньому на особу.

Важливою складовою для існування домогосподарств з дітьми є грошовий дохід, що

в переважній більшості забезпечується в таких домогосподарствах за рахунок оплати праці дорослих, частка якої в структурі грошового доходу домогосподарств із дітьми у 2016 р. становила 61,9 %, частка пенсій — 9,7 %, частка доходу від підприємницької діяльності — 8,1 %, частка допомоги (пільги, субсидії) — 7,0 %, частка грошової допомоги від родичів — 6,6 %, частка доходу від сільськогосподарської продукції — 3,6 %, частка доходу від власності — 0,7 %, частка аліментів — 0,6 %, частка стипендій — 0,5 %. Зі збільшенням кількості дітей у домогосподарствах зменшувалася частка доходу «оплата праці» (з 64,6 % у домогосподарствах з 1 дитиною до 26,1 % у домогосподарствах із 5 дітьми і більше, у домогосподарствах із 2 дітьми частка цього доходу становила 57,2 %, 3 дітьми — 41,2 %, з 4 дітьми — 24,0%); зростала частка соціальної допомоги, пільг та субсидій (у домогосподарствах з 1 дитиною — 4,1 %, 2 дітьми — 12,6 %, 3 дітьми — 25,3 %, 4 дітьми — 56,2 %, 5 дітьми і більше — 48,7 %), збільшувалася частка такого доходу, як продаж сільськогосподарської продукції, — з 3,5 % у домогосподарствах з 1 дитиною до 12,0 % у домогосподарствах із 5 дітьми і більше, а також грошова допомога від родичів у домогосподарствах із 5 дітьми і більше, частка якої становила 9,0 % від грошового доходу таких домогосподарств.

Важливим є рівень середньодушового еквіваленту грошового доходу домогосподарств із дітьми (5751,8 тис. домогосподарств) у середньому на місяць. У 2016 р. мали рівень, нижчий за прожитковий мінімум (1227,33 грн на 1 особу на місяць), 15,3 % домогосподарств із дітьми, при чому частка домогосподарств із дітьми, при чому частка домогосподарств із дітьми, нижчим за прожитковий мінімум, зростала зі збільшенням кількості дітей у сім'ї. Так, частка домогосподарств з 1 дитиною становила 12,3 %, 2 дітьми — 22,9 %, 3 дітьми — 34,3 %, 4 дітьми — 36,0 %, 5 дітьми та більше — 47,0 % (у структурі розподілу домогосподарств за рівнем середньодушового еквівалентного грошового доходу з урахуванням кількості дітей у сім'ї частка домогосподарств з 1 дитиною, які мали у 2016 р. дохід до 480 грн, становила 0,2 %, 2 дітьми — 0,7 %, 3 дітьми — 0,5 %, 5 дітьми і більше — 7,2 %; дохід 480,1–840,0 грн — відповідно 2,7 %, 5,0 %, 8,7 %, 21,9 %, 19,9 %; дохід 840,1–1200,0 — відповідно 8,2 %, 14,6 %, 21,7 %, 14,1 %, 19,9 %). Середньодушовий еквівалентний грошовий дохід 1560,1–1920,0 грн

на місяць (грн) на 1 особу мали 20,6 % домогосподарств із дітьми, 1200,1–1560,0 грн — 19,6 %, 1920,1–2280,0 грн — 15,8 %, 2280,1–2640,0 грн — 11,7 %, 840,1–1200,0 грн — 10 %, 2640,1–3000,0 грн — 7,3 %, 3000,1–3360,0 грн — 4,3 %, 3360,1–3720,0 грн — 2,6 %, понад 3720,0 грн — 4,3 %. У домогосподарствах з 1 дитиною найвища частка середньодушового еквівалентного грошового доходу на місяць відповідала 1560,1–1920,0 грн (20,8 %), 2 дітьми — 1200,1–1560,0 грн (24,5 %), 3 дітьми — 1200,0–1560,0 грн (30,8 %), 4 дітьми — 1560,1–1920,0 грн (35,3 %), 5 дітьми та більше — 1200,1–1560,0 грн (42,3 %). Слід відмітити, що домогосподарства з 4 та 5 дітьми і більше абсолютно виключили наявність у себе середньодушового еквівалентного грошового доходу понад 1920,0 грн на 1 особу на місяць.

Висновки

За результатами дослідження домогосподарств вивчено та проаналізовано сучасний стан деяких соціально-економічних детермінант дитячого здоров'я та смертності дітей (доходи, витрати, ресурси за різними соціально-економічними ознаками, соціально-демографічні характеристики домогосподарств із дітьми, матеріальна забезпеченість, житлові умови тощо). З урахуванням даних аналізу соціально-економічного стану домогосподарств із дітьми та його тенденцій встановлено необхідність адекватного соціально-економічного захисту дитячого населення країни через відповідні державні програми, що сприятиме зменшенню дитячої бідності, проявів деривації, соціальної ізоляції дітей, забезпеченню принципів справедливості та підвищенню інвестування для збереження здоров'я дітей та протидії дитячої смертності, а також матиме важливі соціальні наслідки у формуванні чисельності поколінь, перспективному зростанні чисельності працездатного населення і подовженні тривалості життя.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому слід провести динамічні поглиблені дослідження детермінант дитячої смертності, особливо соціально-економічних, а також здійснити на підставі вищезазначених досліджень подальший аналіз з отриманням кількісних і якісних даних щодо результатів динамічної взаємодії детермінант, через які можливий вплив державної політики (за межами галузі охорони здоров'я) на стан

здоров'я і смертності дитячого населення країни. Це сприятиме достовірним фактичним даним і розробці відповідних ефективних політичних стратегій щодо поліпшення стану здо-

ров'я дитячого населення, а також протидії дитячої смертності в Україні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Положение детей в мире, 2016 год: справедливые возможности для каждого ребенка. https://www.unicef.org/eca/ru/SOWC_2016_Russian.pdf.
2. Bircher J, Kuruvilla S. (2014). Defining health by addressing individual, social, and environmental determinants: new opportunities for health care and public health. *Journal of Public Health Policy*. 35: 363–386.
3. Bourgeois-Pichat J. (1952). An analysis of infant mortality. *Popul Bull UN*. 2: 1–14.
4. Every Newborn: the professional organisations' perspective. (2014, 12 July). *Lancet*. 384, 9938: 189–205. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140—6736\(14\)60496—7.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140—6736(14)60496—7.pdf).
5. Graham H. (2007). *Unequal lives: health and socio-economic inequalities*. Maidenhead: Open University Press.
6. Marmot MG, Wilkinson RG, Brunner E. (2006). *Social determinants of health*. New York: Oxford University Press.
7. Millennium Development Goals Report. (2015). New York: United Nations.
8. The High-Level Task Force for the International Conference on Population and Development (ICPD). (2015). *Smart investments for financing the post-2015 development agenda*. Policy brief. <http://icpdtaskforce.org/wp-content/uploads/2015/01/FinancingBriefSmartInvestments2015.pdf>.
9. The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, WHO, World Bank et al. (2015). *Success Factors for Women's and Children's Health study series: journal articles and reports*. Geneva: WHO. <http://www.who.int/pmnch/successfactors/en>.
10. The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, WHO. (2014). *A policy guide for implementing essential interventions for reproductive, maternal, newborn and child health (RMNCH): a multisectoral policy compendium*. Geneva: WHO.
11. UNICEF. (2015). *Committing to child survival: A Promise Renewed - progress report 2014*. New York: UNICEF.

Сведения об авторах:

Слабкий Геннадий Алексеевич — д. мед. н., проф., зав. каф. общественного здоровья факультета последипломного образования и доуниверситетской подготовки. ГБУЗ «Ужгородский национальный университет». Адрес: г. Ужгород, ул. Собранецкая, 150.

Дудник Светлана Валерьевна — к. мед. н., учений секретарь ГУ «Украинский институт стратегических исследований МОЗ Украины». Адрес: г. Киев, пер. Волго-Донский, 3.

Статья поступила в редакцию 27.08.2018 г.; принята в печать 10.12.2018 г.

Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49-53.

Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.

УДК 616.36-008.5-053.31-073.4

**І.С. Лук'янова, Г.Ф. Медведенко,
Б.А. Тарасюк, О.В. Головченко, В.В. Солодущенко**
**Жовтяниці новонароджених:
особливості ехографічних проявів**

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):87-92; doi 10.15574/PP.2018.76.87

Мета — визначити основні ультразвукові симптоми жовтяниці залежно від етіологічних факторів виникнення патології, частоти та особливостей проявів у неонатальному періоді.

Пацієнти та методи. Протягом 2013–2018 рр. обстежено 328 новонароджених із жовтяницею. Усім пацієнтам проведено поглиблене клініко-лабораторне обстеження. Ехографію виконано за загальноприйнятими протоколами на приладах експертного класу. За результатами обстеження новонароджені розподілені на чотири групи: I — з ознаками кон'югаційної жовтяниці, обумовленої незрілістю ферментативних систем (138 новонароджених); II — з ізоімунними конфліктами, обумовленими резус- або груповою несумісністю (54 дитини); III — із паренхіматозними жовтяницями інфекційного генезу (108 малюків); IV — з ознаками механічної жовтяниці (28 дітей).

Результати та висновки. Виявлено, що найчастішими були жовтяниці, обумовлені дифузним ураженням печінки, унаслідок впливу внутрішньоутробного інфікування, а також розвитку ізоімунних конфліктів. Механічні жовтяниці визначалися значно рідше і були обумовлені холестазом у глибоко недоношених дітей і біліарною атрезією. Особливості ультразвукової семіотики поєданого ураження потребували динамічного контролю до появи чітких ознак першої чи другої групи або за їх відсутності — додаткового обстеження (МР-холангіографія).

Ключові слова: жовтяниці, новонароджені, ультразвукове дослідження, неонатальний період.

The sonographic features of neonatal jaundice

I.S. Lukianova, G.F. Medvedenko, B.A. Tarasiuk, O.V. Golovchenko, V.V. Solodushchenko

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

Purpose — to determine the main ultrasound features of neonatal jaundice based on the etiological factors, frequency and peculiarities of manifestations.

Patients and methods. The sonograms of 328 neonates were analyzed over the period of 2013–2018. All patients had an in-depth clinical and laboratory examination. Sonography was carried out according to generally accepted protocols by state of the art equipment. All the cases were divided into four clinical groups, which demonstrated abnormal hepatic sonograms. 138 neonates were with the signs of conjugating jaundice due to immaturity of enzymatic systems (group I). Another 54 cases of isoimmune conflicts due to Rh or group incompatibility (group II). 108 newborns demonstrated signs of parenchymal jaundice of infectious genesis (group III). After all, 28 cases indicated obstructive jaundice (group IV).

Results and conclusions. Conducted studies have shown that the most frequent were jaundices conditioned by diffuse liver damage (caused by intrauterine infection) and as a result of the development of isoimmune conflicts. Obstructive jaundices were the most seldom. They were revealed in deeply preterm infants with cholestasis and biliary atresia. Follow-ups would be paramount in cases of the hepatic sonograms with combined lesions. While there appeared clear signs of either group I or group II. Additional examinations (such as MRCP) were required if it was not possible to distinguish one condition from another sonographically.

Key words: jaundice, newborn, ultrasound, neonatal period.

Неонатальные желтухи: особенности эхографических проявлений

И.С. Лукьянова, Г.Ф. Медведенко, Б.А. Тарасюк, О.В. Головченко, В.В. Солодущенко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — определить основные ультразвуковые симптомы желтухи в зависимости от этиологических факторов возникновения патологии, частоты и особенностей проявлений в неонатальном периоде.

Пациенты и методы. В течение 2013–2018 гг. обследованы 328 новорожденных с желтухой. Всем пациентам проведено углубленное клинико-лабораторное обследование. По результатам обследования новорожденные были распределены на четыре группы: I — с признаками конъюгационной желтухи, обусловленной незрелостью ферментативных систем (138 новорожденных) II — с исоиммунными конфликтами, обусловленными резус- или групповой несовместимостью (54 ребенка); III — с паренхиматозными желтухами инфекционного генеза (108 малышей); IV — с признаками механической желтухи (28 детей).

Результаты и выводы. Вывявлено, что наиболее частыми были желтухи, обусловленные диффузным поражением печени, вследствие влияния внутриутробного инфицирования, а также развития исоиммунных конфликтов. Механические желтухи определялись значительно реже и были обусловлены холестазом у глубоко недоношенных детей и билиарной атрезией. Особенности ультразвуковой семіотики сочетанного поражения требовали динамического контроля до появления четких признаков первой или второй группы, а при их отсутствии — дополнительного обследования (МР-холангиография).

Ключевые слова: желтухи, новорожденные, ультразвуковое исследование, неонатальный период.

Вступ

Жовтяниця — це візуальний прояв гіпербілірубінемії, що відмічається у доношених новонароджених при рівні білірубину 85 мкмоль/л, у недоношених — >120 мкмоль/л, і в малюковому віці є досить типовим явищем [3, 5, 7]. Проте залежно від інтенсивності та тривалості цей стан потребує уточнення. Жовтяниця, що упродовж 2 тижнів не зникає, а прогресує, може свідчити

про наявність патології гепатобіліарної системи [4, 6]. Існує низка захворювань біліарної системи, які потребують термінового хірургічного втручання (біліарна атрезія, кісти холедоха тощо). Синдромом жовтяниці супроводжуються також інфекційні та генетичні пошкодження паренхіми (вроджені TORCH-інфекції, муковісцидоз, альфа-1-трипсинова недостатність, тирозинемія, мітохондріальні порушення тощо) [6]. Слід зазначити,

Таблиця 1

Класифікація неонатальних жовтяниць (Шабалов Н.П., 2004)

Спадкові	Набуті
Підвищена продукція білірубіну	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Еритроцитарні мембранопатії (мікросфероцитоз, еліптоцитоз та ін.). 2. Еритроцитарні ензимodefіцити (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, піруваткінази та ін.). 3. Гемоглобінопатії — дефекти структури (хвороба Мінковського—Шоффара, М-гемоглобінемії та ін.) і синтезу гемоглобіну (таласемії), гема (вроджені еритропорфірії) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гемолітична хвороба новонароджених як наслідок аутоімунного конфлікту матері і плода. 2. Крововилив (кефалогематома, під апоневроз, у мозок, внутрішні органи), рясні пітєхії та екхімози тощо. 3. Синдром заковтнутої крові. 4. Поліцитемія. 5. Лікарський гемоліз (вітамін К, сульфаніаміди; окситоцин матері та ін.). 6. Підвищена ентерогепатогенна циркуляція білірубіну (пілоростеноз, жовтяниця від материнського молока, непрохідність кишечника та ін.). 7. Вітамін Е-дефіцитна анемія та неонатальний пікноцитоз
Знижений кліренс білірубіну (печінкові жовтяниці)	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Дефект захоплення білірубіну гепатоцитами (хвороба Жильбера). 2. Дефекти кон'югації білірубіну (синдроми Криглера—Найяра I і II типу, Люцея—Дрісколла). 3. Дефекти екскреції білірубіну з гепатоциту (синдроми Дабіна—Джонсона, Ротора). 4. Симптоматичні при гіпотиреозі, галактоземії, фруктоземії, гіперметіоніемії, гіперамоніемії та ін. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Дефіцит гормонів (гіпотиреоз, гіпопітуїтаризм), або їх надлишок (жовтяниця від материнського молока). 2. Інфекційні гепатити. 3. Токсичні гепатити (сепсис, отруєння та ін.). 4. Недоношеність. 5. Повне парентеральне харчування
Обструктивні (механічні) жовтяниці (обструктивна дитяча холангіопатія)	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Атрезія або гіпоплазії позапечінкових жовчовивідних шляхів фетального типу — синдромальні аномалії жовчних шляхів у поєднанні з іншими вадами розвитку (синдром Алажілля, «норвезький холестаза», трисомії по 13-й, 18-й, 21-й парах аутосом). 2. Сімейні, несиндромні холестази (Байлера, Мак—Елфреша та ін.). 3. Симптоматичні холестази при спадкових хворобах — муковісцидоз, дефіцит альфа-1-антитрипсину, гемохроматозі, гістіоцитозі X, хвороби Німана—Піка, глікогенній хворобі, печінково-цереброренальному синдромі з дефіцитом бетагідрооксистероїддегідрогенази. 4. Холестаза із розширенням жовчних шляхів (хвороба Каролі, поліцисна хвороба, природжений фіброз печінки) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Атрезія або гіпоплазії позапечінкових жовчних шляхів через перинатальний гепатит. 2. Внутрішньопечінкові атрезії та гіпоплазії жовчовивідних шляхів при перинатальному гепатиті різної етіології, а також при первинному міліарному цирозі, первинному склерозуючому холангіті, реакції «трансплантат — проти господаря», відторгнення пересащеної печінки. 3. Стеноз загальної жовчної протоки або його кіста. 4. Холелітіаз. 5. Здавлення пухлинами та іншими утвореннями. 6. Синдром згущення жовчі, синдром жовчної пробки
Жовтяниці змішаного генезу з домінуванням одного з компонентів	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Транзиторна жовтяниця новонароджених. 2. Неонатальна жовтяниця недоношених. 3. Сепсис. 4. Внутрішньоутробні інфекції (цитомегаловірус, токсоплазмоз, лістеріоз та ін.) 	

що клініко-лабораторні дослідження є основними у визначенні патології. Проте інструментальні методи дослідження суттєво доповнюють інформацію для встановлення діагнозу [8]. Ехографія дає змогу неінвазивно та без зайвого рентгенівського опромінення дослідити анатомо-фізіологічні особливості гепатобіліарної системи, їх відхилення від норми. Хоча ехографія є рутинним методом обстеження, у разі застосування високочастотних датчиків діагностична інформація поглиблюється, деталізується, особливо відносно будови тканин паренхіматозних органів [1].

У таблиці 1 наведено класифікацію неонатальних жовтяниць, яка відображає основні патогенетичні ланки виникнення синдрому.

Мета — визначити основні ультразвукові (УЗ) симптоми жовтяниці залежно від етіологічних факторів виникнення патології, частоти та особливостей проявів у неонатальному періоді.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено протягом 2013–2018 рр. 328 новонароджених із жовтяницею. Усім пацієнтам проведено поглиблене клініко-лабораторне обстеження. Ехографію виконано за загальноприйнятими протоколами на приладах експертного класу. Для обстеження органів черевної порожнини застосовано високочастотні датчики. На діаграмі показано розподілення пацієнтів залежно від виду жовтяниці. Найчастіше зустрічалася кон'югаційна жовтяниця

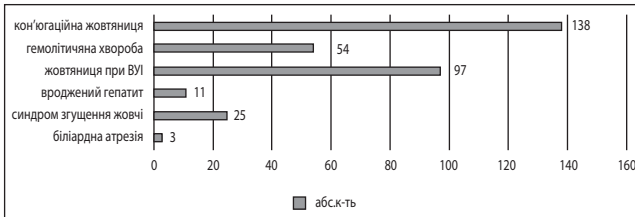


Рис. 1. Розподіл пацієнтів залежно від етіологічного фактора

змішаного генезу, оскільки спостерігалось порушення систем кон'югації білірубіну у зв'язку з морфо-функціональною незрілістю дітей, і перенесена перинатальна гіпоксія, також не виключалося і внутрішньоутробне інфікування – ВУІ (рис. 1).

Новонароджені були розподілені на чотири групи: I – з ознаками кон'югаційної жовтяниці, обумовленої незрілістю ферментативних систем (138 новонароджених); II – з ізоіммунними конфліктами, обумовленими резус- або груповою несумісністю (54 дитини); III – з паренхіматозними жовтяницями інфекційного генезу (108 малюків); IV – з ознаками механічної жовтяниці (28 дітей).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

У дітей I групи відмічалися ознаки непрямої гіпербілірубінемії, обумовлені порушенням кон'югації білірубіну (здебільшого цю групу становили передчасно народжені діти й діти, матері яких були з тяжкою екстрагенітальною патологією та отримували агресивну терапію). Суттєві ехоструктурні зміни гепатобіліарної системи в цій групі не виявлялися. Під час ехо-

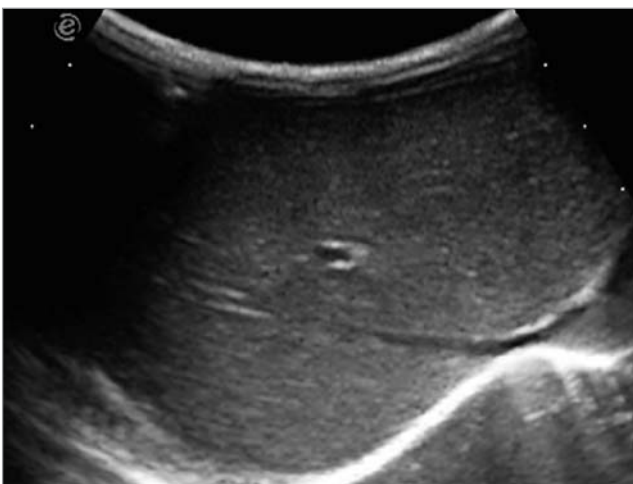


Рис. 2. Незмінена ехогенність структури паренхіми печінки

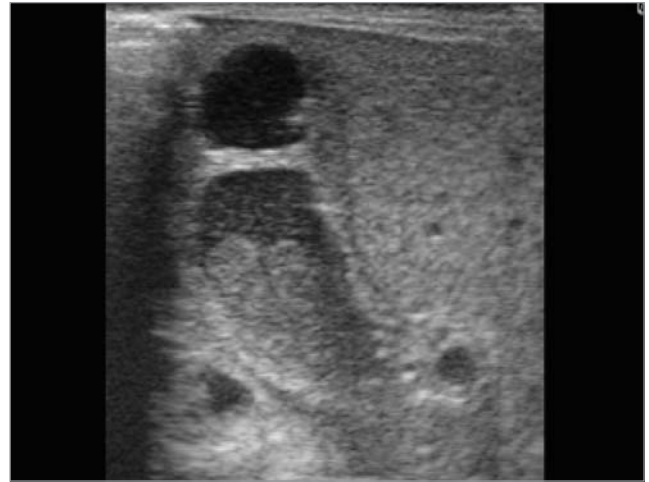


Рис. 3. Ехограма печінки при високочастотному УЗД, набрякова форма гемолітичної хвороби новонароджених. Дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, деформація, потовщення та гіпоехогенний обідок стінок жовчного міхура, згущення жовчі

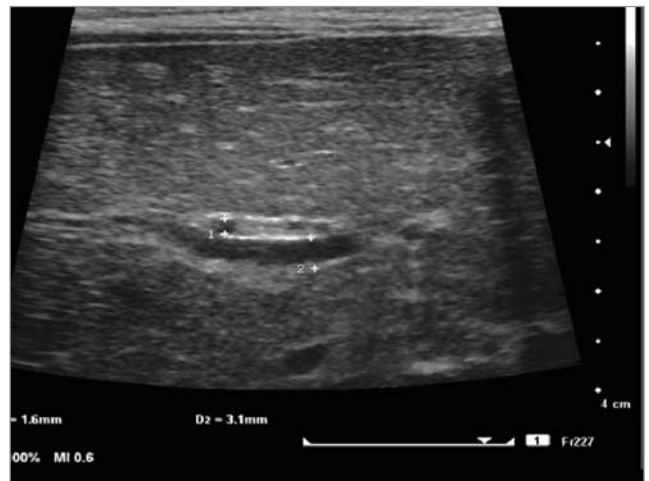


Рис. 4. Доношена дитина, 4-та доба. Внутрішньоутробна інфекція, жовтяниця, реактивні зміни паренхіми печінки

графічного дослідження не відмічалися такі прояви, як збільшення печінки і селезінки, а ехогенність і ехоструктура паренхіми печінки переважно не були змінені (рис. 2).

Оскільки в незрілих і недоношених дітей зазвичай важко встановити причину виникнення жовтяниці: незрілість системи кон'югації білірубіну чи серйозні патологічні процеси (внутрішньоутробний гепатит, сепсис тощо), дані ехографії є важливим доповненням до клініко-лабораторних досліджень у диференціальній діагностиці жовтяниць.

II групу становили малюки з гемолітичними жовтяницями з непрямою гіпербілірубінемією, обумовленими патологічним гемолізом еритроцитів. Причинами цього виду патології можуть бути: спадковий гемоліз (еритроцитарні мембранопатії, ферментопатії, гемоглобінопатії); набутий гемоліз (ізоіммунний – гемолітична

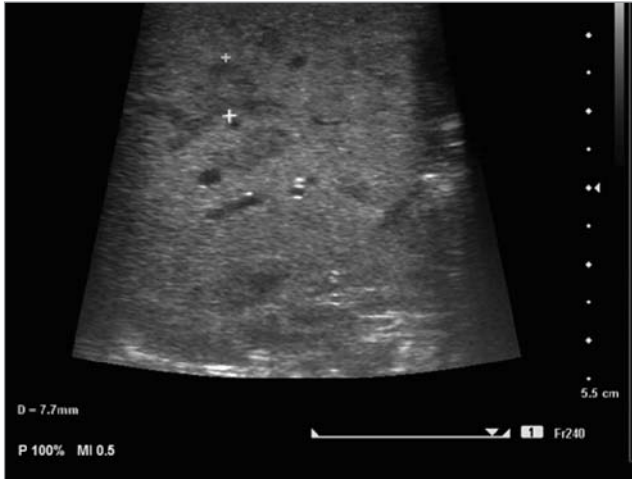


Рис. 5. Доношена дитина, 2-га доба. Внутрішньоутробна інфекція — цитомегаловірусна інфекція. Неоднорідність ехоструктури паренхіми з множинними вогнищами зниженої ехогенності

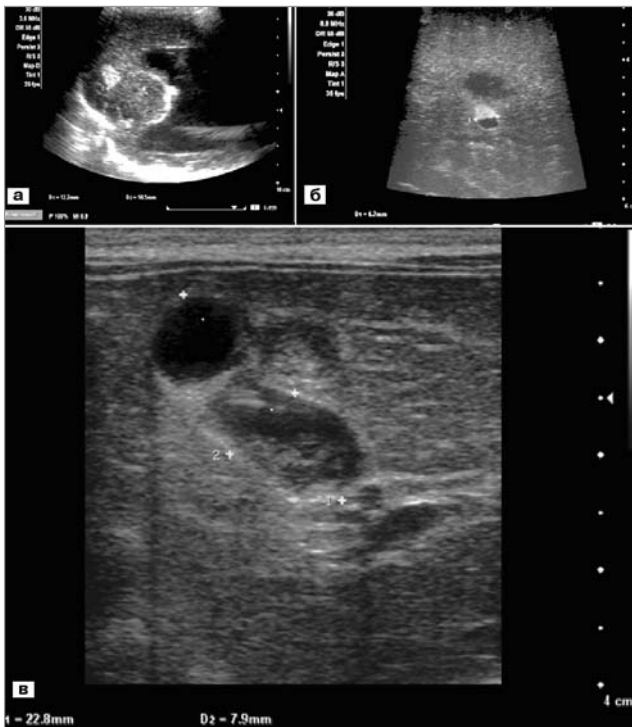


Рис. 6. Доношений новонароджений, 1-ша доба. Внутрішньоутробна інфекція — токсоплазмоз, ураження головного мозку, внутрішня гідроцефалія, гіперехогенні вогнища (стрілка) в паренхімі мозку (а, б). Підвищення ехогенності паренхіми печінки, деформація, осад у жовчному міхурі (в)

хвороба новонароджених; медикаментозний (застосування вікасолу, окситоцину, сульфаміламідів та ін.); інфекційний гемоліз (бактеріальний, TORCH, паразитарний); Е-вітаміндефіцитна анемія недоношених; крововиливи. У малюків II групи з гемолітичною жовтяницею, обумовленою непрямою гіпербілірубінемією, зміни прямо залежали від тяжкості перебігу ізоімунного конфлікту. Так, у 5 дітей з тяжкою формою гемолітичної хвороби (жовтянична форма) по Rh-фактору переважали ознаки гепа-

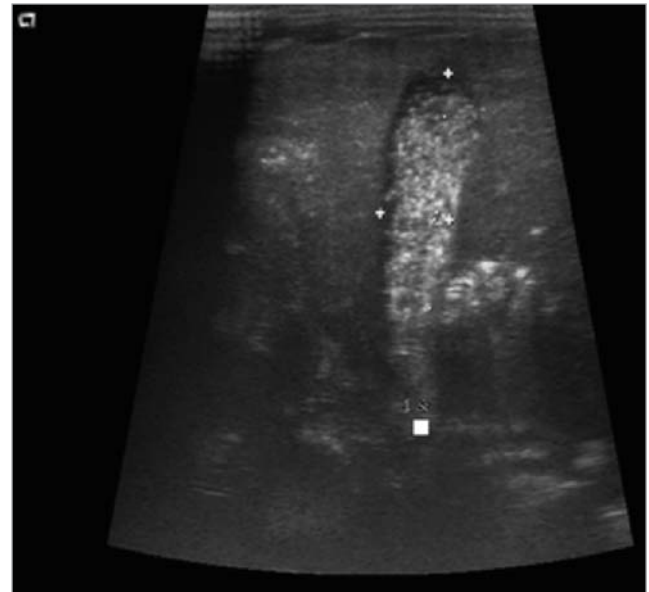


Рис. 7. Недоношена дитина, 28 тижнів гестації. Парентеральне харчування. Синдром згущення жовчі



Рис. 8. Доношена дитина, 3-тя доба. Діабетична фетопатія, дисхолія, дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки

тоспленомегалії, з дифузним підвищенням ехогенності паренхіми печінки, при цьому у 2 дітей вищезазначені зміни поєднувалися з дисхолією. Клінічними особливостями гемолітичної жовтяниці були: ранні прояви, блідо-жовтий колір шкіри, анемія, збільшення печінки й селезінки, гіперхолічний кал. Прогноз залежав від тяжкості основного захворювання. В однієї дитини спостерігалася набрякова форма гемолітичної хвороби. Ехографічними ознаками при набряковій формі гемолітичної хвороби новонароджених були: дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, деформація, потовщення та гіпоехогенний обідок стінок жовчного міхура, загущення жовчі (рис. 3).

До групи з паренхіматозними жовтяницями (III група) увійшли новонароджені з проявами

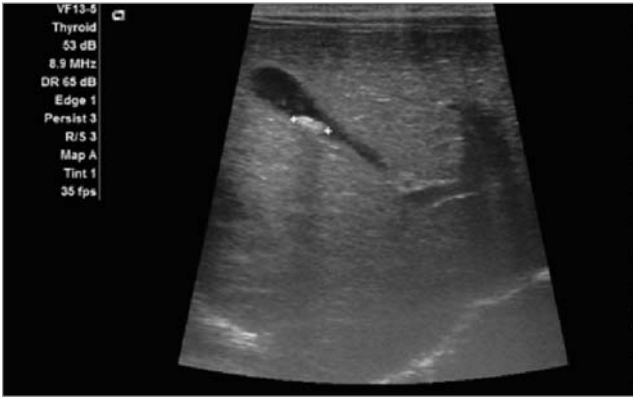


Рис. 9. Передчасно народжена дитина, 1 місяць. У жовчному міхурі гіперехогенне включення з акустичною тінню

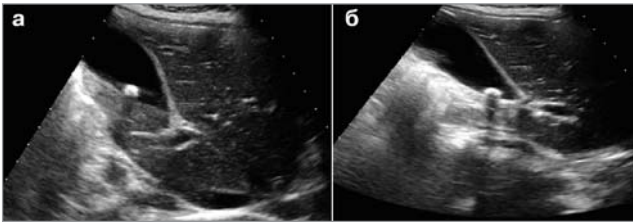


Рис. 10. Двійня, 8 років, конкременти в жовчному міхурі. Народилися в терміні гестації 28 тижнів із масою 1100 г і 1300 г, у неонатальному періоді — тривале парентеральне харчування



Рис. 11. Ехограма печінки плода. Жовчний міхур (+), заповнений дрібними конкрементами

ВУІ. Особливостями паренхіматозних жовтяниць були: гіпербілірубінемія з високим рівнем кон'югованої фракції; пізня візуалізація; шафраново-жовтий відтінок шкірних покривів; сеча темного кольору, ахолічний кал.

Перебіг і прогноз паренхіматозної жовтяниці залежав від ступеня пошкодження печінки та адекватності лікування основного захворювання.

У III групі у 34% новонароджених переважали УЗ-зміни у вигляді підвищення ехогенності стінок судин та жовчних ходів, а у 7% — вогнищеві зміни (рис. 4 та 5).

На рис. 6 наведено ехограми новонародженої дитини з проявами внутрішньоутробної

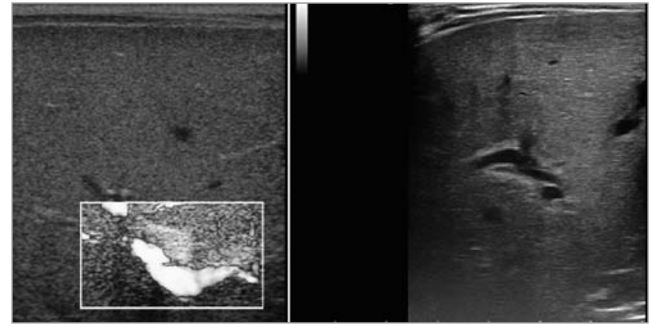


Рис. 12. Ехограми печінки при біліарній атрезії. У воротах візуалізується гіперехогенний тяж (симптом «трикутного рубця»)

ТОRCH-інфекції — токсоплазмозу з ураженням головного мозку (а, б) та гепатобілярної системи (в).

У 20 новонароджених, які увійшли до IV групи, механічна жовтяниця розвинулася на тлі глибокої недоношеності, тривалого парентерального харчування, розвитку синдрому згущення жовчі (рис. 7).

У 5 випадках синдром згущення жовчі відмічався як ускладнення при кефалогематомах великих розмірів, а також у дітей, які перенесли асфіксію під час пологів, особливо від матерів із цукровим діабетом (рис. 8). При цьому збільшення інтенсивності жовтяниці спостерігалось з кінця першого тижня життя, супроводжувалося збільшенням розмірів печінки, інколи — частковим знебарвленням випорожнення.

У недоношених дітей, які тривалий час знаходилися на парентеральному харчуванні, подібні явища виявлялися в більш пізні терміни — навіть у віці 1–1,5 місяця (рис. 9).

Слід зазначити, що діти вищезазначених категорій потребують ретельного катамнестичного спостереження за станом гепатобілярної системи. На рис. 10 наведено ехограми двійни у віці 8 років із конкрементами в жовчних міхурах.

Оскільки синдром згущення жовчі може бути одним із найбільш ранніх клінічних проявів муковісцидозу, особливо за умови поєднання з меконіальним ілеусом або ураженнями бронхолегеневої системи, встановити правильний діагноз у цьому випадку дав змогу ранній неонатальний скринінг, урахування пренатальні рекомендації (рис. 11), та детальне клініко-лабораторне обстеження дитини після народження. На ехограмі печінки плода зображено жовчний міхур, заповнений дрібними конкрементами.

Другою статистично значущою причиною механічної жовтяниці у новонароджених є атрезія зовнішньопечінкових жовчних протоків.

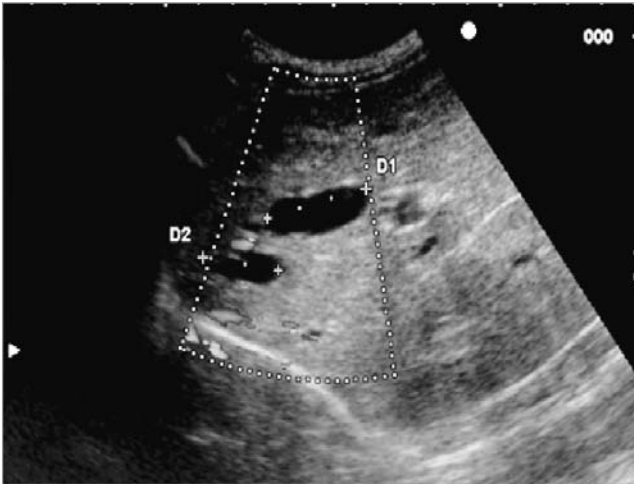


Рис. 13. Ехограма печінки в дитини віком 1 місяць. Кіста загальної жовчної протоки D1, яка здавлює протоку D2

Частота цього захворювання в різних регіонах становить від 1:3 500 до 1:20 000, у середньому — 1 випадок на 10 000 живонароджених. При атрезії жовчовивідних шляхів першою ознакою вади розвитку є жовтяниця, яка поступово посилюється, свербіж шкіри, неспокій та роздратованість дитини. Поступово збільшуються розміри і щільність печінки, змінюється характер випорожнення: стає частково або повністю знебарвлене. При тривалості холестазу понад 1,5–2 тижні відмічаються наслідки порушення всмоктування жирів і жиророзчинних вітамінів у вигляді недостатньої прибавки маси тіла, нейром'язових розладів, кровотеч зі шлунково-кишкового тракту тощо. У віці 4–6 місяців з'являються ознаки портальної гіпертензії, геморагічного синдрому. Без оперативного лікування такі пацієнти помирають у віці до 1–2 років життя [2].

ЛІТЕРАТУРА

1. Тарасюк БА, Лук'янова ІС, Медведенко ГФ, Гридина ТА, Жадан ЕД. (2013). Особенности эхокардиографических проявлений синдрома желтухи у детей. Лучевая диагностика. Лучевая терапия. 2—3: 17—23.
2. Baumann U, Ure B. (2012). Biliary atresia. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 36: 257—259.
3. Davis AR, Rosenthal P, Escobar GJ et al. (2011). Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns. J Pediatr. 158: 562—565.
4. Debra N. Pan, Yolanda Rivas (2017). Jaundice: Newborn to Age 2 Months. Pediatrics in Review. 38: 499.
5. Fawaz R et al. (2016). Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 64: 1—7.
6. Hodgson JM, van Someren VH, Smith C et al. (2017). Direct bilirubin levels observed in prolonged neonatal jaundice: a retrospective cohort study. BMJ Paediatrics Open 2018. 2:e000202. doi:10.1136/bmjpo-2018-000202.
7. Moyer V, Freese DK, Whittington PF et al. (2004). Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 39: 115—128.
8. NCC-WCH Guideline Development Group. Neonatal Jaundice — NICE Guideline. R. Coll. Obstet. Gynaecol 2010: 457—475.

Сведения об авторах:

Лук'янова Ирина Сергеевна — д. мед. н, проф., руководитель отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лук'яновой Е.М. НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-14-46.

Медведенко Галина Федоровна — к. мед. н., вед. н. с. отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лук'яновой Е.М. НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-14-46.

Тарасюк Борис Андреевич — д. мед. н, гл. н. с. отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лук'яновой Е.М. НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-14-46.

Головченко Олеся Владимировна — к. мед. н., зав. отделением ультразвуковой и функциональной диагностики ГУ «ИПАГ имени акад. Лук'яновой Е.М. НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-14-46.

Солодуценко Владимир Вячеславович — врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГУ «ИПАГ имени акад. Лук'яновой Е.М. НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-14-46.

Статья поступила в редакцию 09.09.2018 г.; принята в печать 14.12.2018 г.

У двох дітей IV групи діагностувалася біліарна атрезія у віці 2 тижнів (рис. 12), а в однієї дитини у віці 1 місяць — кіста холедоха (рис. 13).

Висновки

За результатами досліджень виявлено, що найбільш частими були жовтяниці, обумовлені дифузним ураженням печінки унаслідок впливу внутрішньоутробних інфекцій та розвитку ізоімунних конфліктів. Механічні жовтяниці визначалися значно рідше і були обумовлені холестазом у глибоко недоношених дітей чи біліарною атрезією. Особливості ультразвукової семіотики поєднаного ураження потребували динамічного контролю до появи чітких ознак першої чи другої групи, або за їх відсутності — додаткового обстеження (МР-холангіографія).

Велика різноманітність ультразвукової семіотики жовтяниці в дітей обумовлена значною кількістю етіологічних факторів виникнення синдрому жовтяниці. Діагностика гіпербілірубінемії в дітей можлива лише за умови застосування комплексного алгоритму, який включає результати лабораторних, імунологічних та морфологічних досліджень, в якому одне з провідних місць посідають методи візуалізації гепатобіліарної системи. Завдяки інформативності ехографія може бути не лише скринінгом при жовтяниці, але й методом встановлення остаточного діагнозу. Динамічне ультразвукове спостереження при гіпербілірубінеміях у дітей є важливою складовою контролю ефективності лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

УДК 616-053.2:616.4-616-03

В.М. Дудник, В.Г. Фурман, В.В. Демянишина
Антифосфоліпідний синдром у дітей

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):93-98; doi 10.15574/PP.2018.76.93

Наведено узагальнені сучасні відомості про поширеність антифосфоліпідного синдрому серед дітей. Проаналізовано особливості клінічного перебігу синдрому в дітей та уточнені лабораторні критерії діагностики захворювання. Обговорено проблеми ведення дітей з антифосфоліпідним синдромом та можливі шляхи вирішення цих проблем.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, діти.

Pediatric antiphospholipid syndrome**V.M. Dudnyk, V.G. Furman, V.V. Demianyshyna**

Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

The article presents modern data on the prevalence of antiphospholipid syndrome in children. The analysis of the clinical course of syndrome in children was provided and the laboratory criteria for the diagnosis of the disease are specified. Problems that arise in the management of children with antiphospholipid syndrome and possible ways of their solution are determined and discussed.

Key words: antiphospholipid syndrome, children.

Антифосфолипидный синдром у детей**В.М. Дудник, В.Г. Фурман, В.В. Демянишина**

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Приведены современные данные про распространенность антифосфолипидного синдрома у детей. Проведен анализ особенностей клинического течения синдрома детей и уточнены лабораторные критерии диагностики заболевания. Обсуждены проблемы ведения детей с антифосфолипидным синдромом и возможные пути их решения.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, дети.

Вступ

Однією з актуальних міждисциплінарних проблем сучасної педіатрії залишається вивчення механізмів розвитку, клінічного поліморфізму та підходів до діагностики й лікування антифосфоліпідного синдрому (АФС). Цей синдром належить до групи автоімунних тромбофілій, клінічними проявами якого є венозний або артеріальний тромбоз різної локалізації з високим титром антифосфоліпідних антитіл (aPLs), (антитіла до кардіоліпіну (aCL), вовчакового антикоагулянту (LAC), кофакторних білків – протромбіну, протеїну С, протеїну S, анексіну V, простацикліну та бета-2-глікопротеїну-1) [11]. Він виникає як окремих (первинний АФС) клінічний синдром або як прояв іншого захворювання (вторинний АФС), переважно при системному червоному вовчаку (СЧВ) [12] або інших захворюваннях, при яких уражується ендотелій судин. У дітей АФС може проявлятися в будь-якому віці – від періоду новонародженості (неонатальний АФС) до юності. Також у дітей може виникати катастрофічний АФС, що характеризується швидким розвитком поліорганного тромбозу та мікроангіопатією дрібних судин, рідше трапляється тромбоз великих судин [11].

На початку ХХ ст. у медичній літературі Вассерман описав АФС. У 1952 р. С. Conley та R. Hartman виявили вовчаковий антикоагулянт (ВА) у плазмі хворих на СЧВ. Продукція

ВА супроводжується парадоксальним тромбоутворенням. У 1975 р. англійський вчений G.R. Hughes, під час вивчення карибсько-ямайської нейропатії, вперше запідозрив автоімунне походження захворювання. G.R. Hughes та W.A. Wilson описали класичну клініку у 1986 р., а після відкриття aPLs синдром назвали антифосфоліпідним. На 6-му міжнародному симпозіумі АФС назвали «синдромом Х'юза» на честь першовідкривача. Відтоді розпочали інтенсивне вивчення патофізіологічних та клінічних особливостей АФС.

З 1999 р. розпочали багатоцентрове проспективне вивчення АФС – проект «Єврофосфоліпід», до якого включили вивчення клінічних проявів АФС у 1000 хворих у 13 науководослідних центрах. Це дало змогу вивчити основні клінічні та імунологічні прояви АФС у дебюті та еволюції, виділити більше однорідних груп за клінічними проявами.

Перші критерії діагностики сформульовані на 8-му міжнародному симпозіумі в жовтні 1998 р.

Достовірних даних щодо поширеності АФС у дітей в Україні немає, однак Канадський реєстр проспективно ідентифікував 137 дітей, частота випадків венозного тромбозу становила 5,3 на 10 000 госпіталізацій, або 0,07 на 10 000 дитячого населення. У дитячій лікарні Денвера за 1952–1972 рр. частота тромбозів серед госпіталізованих дітей дорівнювала 1,2 на 10 000. Проспективне дослідження в Німеччині

(ESPED) показало частоту тромбозів у 5,1 на 100 000 живонароджених дітей [8].

Дослідження показують, що серед дітей частіше зустрічаються випадки підвищення aPLs (більшість безсимптомні). Припускається, що до утворення aPLs призводять часті інфекції в дитячому віці. Це явище має здебільшого транзиторний характер. У дітей із СЧВ, за опублікованими даними, значно підвищуються ACL – до 44% випадків, 40 % антиβ₂-GPI та 22% LAC [8, 10].

Низький рівень поширеності АФС перешкоджає достатньому вивченню проблеми, що призводить до дефіциту доказів для створення настанови з ведення цієї патології. Підходи до лікування базуються здебільшого на результатах досліджень АФС у дорослих та на серіях випадків АФС у дітей, а цього недостатньо. Тому ініційовано проект Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) для розробки найкращих підходів до діагностики та лікування дитячих ревматологічних захворювань, у тому числі АФС [12].

У 2004 р. засновано міжнародний реєстр АФС серед дітей (Ped-APS) у рамках спільного проекту Європейського форуму робочої групи Європейського товариства педіатричної ревматології (PRES) для визначення характеристики дитячого АФС. У цьому реєстрі описано 121 випадок АФС у 14 європейських країнах. Серед цих пацієнтів первинний АФС діагностовано у 50%, АФС, асоційований із СЧВ або СЧВ-подібними захворюваннями, – у 41 % [12].

Застосування високоінформативних методів діагностики в практиці педіатра та гематолога дало змогу збільшити частоту виявлення АФС у дитячому віці.

Мета роботи – узагальнити сучасні знання щодо діагностики та лікування АФС у дітей, обговорити основну різницю між проявами АФС у дорослих та дітей.

Визначення та класифікація

Діагностика АФС базується на клінічних та лабораторних критеріях. Сьогодні немає діючих критеріїв для діагностики АФС у дітей. Попередні критерії для дорослих розроблені на основі консенсусу в 1998 р. та оновлені у 2006 р. Ці критерії призначені для досліджень, але не для ведення пацієнтів в умовах клініки [10]. Відповідно до оновлених критеріїв Sapporo, АФС встановлюють пацієнтам із клінічними критеріями (випадок васкулярного тромбозу або рецидивні викидні), що постійно супроводжувалися одним або більше aPLs. Запропоновано адаптувати оновлені критерії Sapporo для дітей, виключивши з критеріїв пункт «рецидивні викидні», оскільки він не інформативний для дітей [1, 11] (табл. 1).

Діагноз АФС встановлюють, якщо є клінічний критерій і принаймні один із лабораторних критеріїв. Ці критерії призначені для дослідницьких цілей, а не для діагностичних.

Первинний антифосфоліпідний синдром

Первинний АФС (не пов'язаний з іншими автоімунними захворюваннями) серед дітей зустрічається у 40–50 % випадків дитячого АФС [11]. Тромботичні прояви здебільшого описані як глибокий венозний тромбоз нижніх кінцівок, легеневий емболізм, тромботичні ускладнення центральної нервової системи (ЦНС) [9]. Діти з первинним АФС переважно молодшого віку та мають більшу частоту артеріальних тромбозів, порівняно з дітьми з вторинним АФС із венозним тромбозом та гематологічними й шкірними проявами. У реєстрі Ped-APS 30 % дітей, які спочатку мали прояви первинного АФС, пізніше дебютували як СЧВ [4, 10, 11].

Вторинний антифосфоліпідний синдром

У дітей можливість прогресування первинного АФС у вторинний набагато вища, ніж

Таблиця 1

Адаповані оновлені критерії Sapporo в педіатрії для пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом (D.G. Rumsey et al., 2017)

Клінічні критерії:
Тромбоз судин: 1 або більше клінічних епізодів артеріального, венозного тромбозу або тромбозу судин мілкового калібру, у будь-якій тканині або органі, об'єктивно підтвердженого затвердженими критеріями
Лабораторні критерії:
Наявність ВА у плазмі 2 або більше випадків тривалістю не менше 12 тижнів
Антикардіоліпін ізотипу IgG та/або IgM, середніх або високих титрів (>40 GPL або MPL або >99-го перцентилія) у 2 або більше випадках протягом щонайменше 12 тижнів
Антитіла до β ₂ глікопротеїну I ізотипів IgG та/або IgM, середніх або високих титрів (>99-го перцентилія) у 2 і більше випадках протягом щонайменше 12 тижнів

у дорослих. СЧВ та вовчак-подібні захворювання становлять більшість (83 %) випадків вторинного АФС [10]. У ряді досліджень у дітей з СЧВ відмічаються aPLs, зокрема, aCL — у 48%, LAC — у 23 % дітей [9].

Антифосфоліпідний синдром зустрічається в поєднанні з іншими, крім СЧВ, дитячими аутоімунними захворюваннями, такими як ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), пурпура Шенляйн–Геноха, хвороба Бехчета, гемолітико-уремічний синдром, ювенільний дерматоміозит, ревматоїдна лихоманка. На відміну від СЧВ, у таких пацієнтів рідко розвиваються aPLs-пов'язані тромбози. У дітей з ЮІА частота виявлення aCL у плазмі сягає 7–53%, але a β 2GPI та LAC виявляються рідше, ніж у 5% дітей з ЮІА [1, 10, 11].

Неонатальний антифосфоліпідний синдром

Неонатальний АФС досить рідкий клінічний варіант. У періоді новонародженості існує високий ризик розвитку тромбоемболічних подій, що зумовлюється багатьма факторами. Серед них знижена кількість плазміногену, факторів згортання, протеїну С, протеїну S, антитромбіну III [9], вітаміну К, зниження агрегаційної функції тромбоцитів. Поєднання цих факторів ризику зі спадковими та набутими приводить до підвищеного ризику тромбозів [1, 11].

Ризик розвитку АФС у дитини, народженої від матері, яка хворіла на АФС, дуже низький. Хоча вагітні жінки із АФС можуть передавати власним дітям aPLs (зокрема aCL) трансплацентарно, але спостереження за такими дітьми показали, що aCL виявляється у новонароджених, при цьому його рівень повільно знижується та зникає до 6 місяців [1, 9].

У 2003 р. Європейський форум антифосфоліпідних антитіл ініціював Європейський реєстр дітей, народжених від aPLs-позитивних матерів, який мав на меті визначити довгострокові наслідки та імунологічний статус таких дітей. Станом на 2013 р. 134 дитини включено до реєстру, але в жодній не виявлено тромбозу або СЧВ [1, 10, 11].

Трансплацентарна передача aPLs — не єдиний тригерний фактор тромбозу в новонароджених. Можливий розвиток неонатального АФС de novo, який виникає внаслідок так званого механізму «другого удару» (недоношеність, стрес при народженні, зневоднення, встановлення центрального венозного катетера, сепсис, вроджена тромбофілія). Gordon та співавт. описали 33 випадки неонатального АФС, з них 11 de novo із тромбозом та позитивними aPLs у дітей, народжених від здорових матерів. У більшості з них виявлені додаткові набути фактори ризику виникнення тромбозу (інфекції, катетеризація, гестаційний діабет, вроджена тромбофілія) [1].

Катастрофічний антифосфоліпідний синдром

Катастрофічний АФС характеризується швидким розвитком тромбозу в кількох органах, що призводить до їх дисфункції та недостатності за наявності aPLs. У більшості випадків одинична тромботична подія, що повторюється через кілька місяців або років після ініціального епізоду [11]. Синдром має високу летальність — 33–50 %. Критерії діагностики запропоновані International Task Force у 2003 р. (табл. 2).

Катастрофічний АФС виникає менше ніж у 1 % пацієнтів із АФС. Шістдесят відомих випадків катастрофічного АФС описані у Між-

Таблиця 2

Діагностичні критерії катастрофічного антифосфоліпідного синдрому (E.L. Go, K.M. O'Neil, 2017)

Діагностичні критерії:
Ознаки залучення 3 та більше органів, систем та/або тканин
Розвиток проявів одночасно або протягом одного тижня
Лабораторне підтвердження aPLs (LAC/aCL/anti- β ₂ -glycoprotein I в титрах >40 МО/л)
Виключені інші причини
Катастрофічний АФС підтверджений
Наявні всі 4 критерії
Катастрофічний АФС можливий
Наявні всі 4 критерії, але залучені 2 органи, системи або тканини
Наявні всі 4 критерії, лабораторне підтвердження неможливе щонайменше 6 тижнів через смерть або відсутність визначення aPLs до початку катастрофічного АФС
Наявність 1, 2 та 4 критеріїв
Наявність 1, 3 та 4 критеріїв та розвиток третьої тромбоемболічної події, незважаючи на антикоагулянтну терапію більше 1 тижня, але менше 1 місяця після другої події

народному катастрофічному АФС реєстрі (заснованого Європейським форумом антифосфоліпідних антитіл) у пацієнтів віком до 18 років. Серед описаної когорти переважали дівчатка (67 %) без попередньої автоімунної патології (59 %). Катастрофічний АФС був першим проявом АФС у 86 % дітей. Клінічно дитячий катастрофічний АФС практично не відрізнявся від дорослого — синдром виникав раптово та включав множинні тромбози мілких судин багатьох органів, таких як нирки, легені, ЦНС, серце, шкіра [7, 11].

Тромботичні прояви антифосфоліпідного синдрому

Судинний тромбоз — основна клінічна ознака АФС, що включає артерії та вени будь-якого калібру у всіх органах та системах. Berkun та співавт. [9] описали 28 дітей із тромботичними та нетромботичними клінічними проявами, які мали aPLs. Серед них венозний тромбоз був у 12 пацієнтів, артеріальний — в 11 пацієнтів (включаючи новонароджених із перинатальним інфарктом), нетромботичні прояви — у 5 дітей.

Серед найчастіших венозних тромботичних подій у дітей з АФС — тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоз церебрального венозного синуса, а серед артеріальних — найчастіше ішемічний інфаркт. Цереброваскулярні порушення у вигляді тромбозу церебрального венозного синуса та ішемічного інфаркту зустрічаються у 32% пацієнтів, внесених до Ped-APS реєстру, що значно вище порівняно з дорослими [3].

Нетромботичні прояви антифосфоліпідного синдрому

До нетромботичних, або «некласичних», проявів АФС належать гематологічні, ретикулярна асфіксія, хорея, поперечний мієліт, епілепсія, хвороба клапанів серця. Серед пацієнтів, включених до реєстру Ped-APS, найчастіше спостерігаються гематологічні некласичні прояви (39%), захворювання шкіри (25%) і нетромботичні неврологічні порушення (16%) [2, 10].

Серед гематологічних проявів АФС найчастіше зустрічається тромбоцитопенія, гемолітична анемія, лейкопенія та, рідше, синдром ЛАС гіпопротромбінемії, пов'язаний з високою афінністю антипротромбінових антитіл [10]. Автоімунна гемолітична анемія, яка іноді поєднується із тромбоцитопенією (синдром Еванса), описана у дітей із вторинним АФС на фоні СЧВ [9].

До поширених неврологічних нетромботичних проявів належать мігрень, епілепсія та хорея. У пацієнтів Ped-APS реєстру серед 16 % дітей із неврологічними порушеннями мігрень відмічається у 7 %, хорея — у 4 %, епілепсія — у 3 %, розлади настрою — в 1 %, псевдопухлина мозочка — в 1 % [2].

Профіль антифосфоліпідних антитіл у дітей з антифосфоліпідним синдромом

Серед усіх обстежених дітей із АФС лише у 33 % виявлені всі три субтипи aPLs, у 67 % — негативні тести до одного або двох aPLs, що вказує на необхідність рутинного визначення всіх трьох субтипів aPLs. У дітей частіше зустрічається вовчаковий антикоагулянт ЛАС (72 %) порівняно з дорослими (40–54 %). Значний відсоток дітей з персистуючими позитивними aPLs не має жодних тромботичних проявів. Ретроспективний аналіз 100 дітей з позитивними aPLs свідчить, що лише в 10 % пацієнтів виникли тромбози, тоді як aPLs-пов'язані клінічні прояви самостійно виникли у 77 % дітей [10].

Низькі титри aPLs виявляються у близько 25 % здорових дітей, що вище ніж у дорослих. Ці aPLs зазвичай мають транзиторий характер та з'являються після інфекційних захворювань або вакцинації. У здорових дітей частота виявлення aCL сягає 3–8 %, a β_2 GPI — 3–7 %. Рівень імуноглобулінів варіює залежно від віку та може мати залежні від віку нормальні значення. ЛАС виявляється у здорових дітей, які мають подовжений АЧТЧ [1].

Лікування

Основна мета у веденні пацієнтів із aPLs — попередження розвитку тромбозу у хворих, які не мали епізодів тромбозу (первинна профілактика); ефективна терапія тромбозів, що виникли; та попередження повторних епізодів у пацієнтів із діагностованим АФС (вторинна профілактика). Окрім того, необхідно виявити фактори ризику, не пов'язані з aPLs, та усунути їх [12].

Лікування дітей з АФС — непросте завдання з огляду на відсутність затверджених діагностичних критеріїв для дітей, недостатню кількість клінічних досліджень та рідкість патології серед дитячого населення. Лікувальна стратегія для дитячого АФС базується на попередніх даних кількох оглядових досліджень та модифікованих рекомендаціях лікування АФС у дорослих.

Первинна тромбoproфілактика необхідна пацієнтам, у яких випадково виявлені aPLs, та дітям із супутньою патологією, такою як СЧВ, у яких є aPLs, але ще не було тромботичного епізоду [12]. У 2003 р. усім дорослим пацієнтам із aPLs без клінічних проявів рекомендували постійно застосовувати аспірин у низьких дозах (80–100 мг щодня) [1], але пізніше запровадили нові засновані на доказах рекомендації лікування aPLs-носіїв. Цей підхід включає профіль aPLs, кардіоваскулярні фактори ризику та клінічний стан для визначення необхідності ініціації лікування [13]. Плацебо контрольоване дослідження, проведене Erkan та співавт., показало неефективність постійного застосування низьких доз аспірину (81 мг щоденно) для попередження первинного тромбозу в пацієнтів із позитивними aPLs [14].

Вторинна профілактика тромбозів також базується на рекомендаціях для дорослих пацієнтів з АФС. Лікування пацієнтів із гострими тромбозами при АФС не відрізняється від лікування гострих тромбозів іншого походження та потребує залучення спеціалістів із зазначеного питання. Зазвичай пацієнти отримують нефракціонований гепарин із відповідною супровідною інфузійною терапією. Після ініціального лікування гепарином пацієнтів часто переводять на варфарин для довготривалої антикоагуляції [1].

Лікування катастрофічного АФС у дітей полягає в ініціальному проведенні антикоагуляційної та глюкокортикоїдної терапії. Головне завдання при веденні катастрофічного АФС — усунення тригерних факторів, контроль над SIRS та елімінація виниклих тромбозів.

Антикоагуляційну терапію проводять гепарином із тромболітичною, фібринолітичною метою, а також для інгібування активації комплекменту. Незважаючи на значне використання антикоагулянтів, у педіатричній практиці гепаринотерапія має багато додаткових ризиків,

пов'язаних із віковими особливостями фармакодинаміки препаратів. Тому під час такого виду лікування необхідно контролювати та зберегти баланс системи коагуляції [14].

Для збереження контролю над запальним процесом при катастрофічному АФС використовують глюкокортикоїди. Ці лікарські засоби знижують агрегацію тромбоцитів, ендотеліальну та лейкоцитарну адгезію, інгібують продукцію плазмених (С3, С5а, брадикінін, тромбін) та клітинних (цитокіни) медіаторів запалення [1, 8].

Плазмозамісне переливання — третій поширений метод лікування катастрофічного АФС. Цей метод ефективно видаляє патологічні антитіла, імунні комплекси та цитокіни. Однак у дітей, яким проводили таке лікування, спостерігається більша частота ускладнень, тому його проводять у спеціалізованих закладах [8]. Високі дози внутрішньовенних імуноглобулінів 2 г/кг рекомендують після плазмозамінного переливання та застосовують як частину «потрійної терапії» при лікуванні катастрофічного АФС [1, 8, 14].

Висновки

Вивчення механізмів розвитку, клінічного поліморфізму та підходів до діагностики й лікування АФС у дітей є однією з актуальних міждисциплінарних проблем сучасної педіатрії. З огляду на відсутність затверджених діагностичних критеріїв АФС для дітей, недостатню кількість клінічних досліджень і рідкість патології, на сьогодні лікування дітей із АФС є проблематичним. Терапевтична стратегія дитячого АФС базується на модифікованих рекомендаціях лікування АФС у дорослих, і через вікові особливості гемостазу у дітей не може повною мірою відповідати їх терапевтичним потребам. Проблема АФС у дітей потребує подальших досліджень для створення рекомендацій з діагностики, лікування захворювання та схеми спостереження за такими дітьми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. (2015). Pediatric antiphospholipid syndrome. *Current rheumatology reports*. 17 (4): 27.
2. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED et al. (2007). Register for pediatric patients with antiphospholipid syndrome: clinical and immunological features of 107 children. *Arthritis Rheum*. 56: S830.
3. Avcin T. (2008). Antiphospholipid syndrome in children. *Current opinion in rheumatology*. 20 (5): 595–600.
4. Avcin T, Silverman ED. (2007). Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 16: 627–633.
5. Berkun Y, Simchen MJ, Strauss T, Menashcu S, Padeh S, Kenet G. (2014). Antiphospholipid antibodies in neonates with stroke — a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome? *Lupus*. 23 (10): 986–993.
6. Cimaz R, Descloux E. (2006). Pediatric antiphospholipid syndrome. *Rheumatic Disease Clinics*. 32 (3): 553–573.
7. Erkan D, Harrison MJ, Levy R. (2007). Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 56 (7): 2382–2391.
8. Go EL, O'Neil KM. (2017). The catastrophic antiphospholipid syndrome in children. *Curr Opin Rheumatol*. 29 (00).
9. Groot N, De Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, McCann L. (2017). European evidence-based recommenda-

- tions for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Annals of the rheumatic diseases*, annrheumdis-2016.
10. Meroni PL, Argolini LM, Pontikaki I. (2016). What is known about pediatric antiphospholipid syndrome? Expert review of hematology. 9 (10): 977–985.
 11. Mukherjee SS, Dhar S, Gaikwad RP, Saha A. (2015). Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric population: An overview. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*. 16 (1): 5.
 12. Rao AAN, Elwood K, Kaur D, Warad DM, Rodriguez V. (2017). A retrospective review of pediatric antiphospholipid syndrome and thrombosis outcomes. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 28 (3): 205–210.
 13. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I. (2011). Evidence based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 20 (2): 206–218.
 14. Rumsey DG, Myones B, Massicotte P. (2017). Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood: A review. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 67: 34–40.

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; тел. (0432) 570360.

Фурман Валентина Григорьевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.

Демянишина Валерия Валерьевна — аспирант каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.

Статья поступила в редакцию 20.08.2018 г.; принята в печать 26.11.2018 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-xxxxxxx>.

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.

УДК 616.348.002-053.36:612.398

Г.А. Гайдучик

Клініко-параклінічні особливості перебігу індукованого харчовими білками ентероколітичного синдрому у дітей раннього віку

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):99-105; doi 10.15574/PP.2018.76.99

Мета — вивчити клініко-параклінічні особливості перебігу індукованого харчовими білками ентероколітичного синдрому в дітей раннього віку.

Пацієнти та методи. Проведено комплексне обстеження 24 дітей віком від 2 місяців до 3 років з індукованим харчовими білками ентероколітичним синдромом, яке включало: загальноклінічне обстеження; визначення рівнів загального IgE та специфічних IgE-антитіл до харчових алергенів методом ImmunoCAP; постановку діагностичних патч-тестів; визначення концентрації ФНП- α у сироватці крові методом ІФА; інструментальні дослідження (колоноскопія з біопсією) за чітких показань. Результати одержаних даних оброблені статистично.

Результати. Індукований харчовими білками ентероколітичний синдром мав хронічний перебіг. Характерними симптомами були блювання або зригування між годуваннями, діарея з домішками слизу та крові, метеоризм, інтенсивні кольки та затримка фізичного розвитку. Найпоширенішим алергеном був білок коров'ячого молока, що підтверджено позитивним результатом оральної провокаційної проби. Виявлено підвищення концентрації ФНП- α у сироватці крові обстежених пацієнтів, що свідчить про активацію клітинно-опосередкованих прозапальних процесів, які ініціюють хронічне алергічне запалення.

Висновки. Діагноз індукованого харчовими білками ентероколітичного синдрому встановлюється клінічно і потребує диференціальної діагностики з широким колом захворювань через неспецифічність клінічних симптомів. У разі нетипового перебігу «золотим стандартом» діагностики є проведення відкритої оральної провокаційної проби, а постановка патч-тестів є корисним додатковим методом діагностики гіперчутливості сповільненого типу.

Ключові слова: діти раннього віку, індукований харчовими білками ентероколітичний синдром, не-IgE-опосередкована алергія, оральна провокаційна проба.

Clinico-paraclinical features of the course of food-induced enterocolytic syndrome in young children

H.A. Haiduchik

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

Purpose — to study the clinical and paraclinical features of the course of food-induced enterocolic syndrome in young children.

Patients and methods. A comprehensive examination was performed on 24 children aged 2 months to 3 years with induced food proteins with enterocolitis syndrome, which included: general-clinical examination; determination of the levels of total IgE and specific IgE antibodies to food allergens by the ImmunoCAP method; staging of diagnostic patch tests; determination of the concentration of FNP- α in serum by the IFA method; instrumental research (colonoscopy with biopsy) with clear indications. The results of the received data were processed statistically.

Results. Induced food proteins enterocolitis syndrome had a chronic course. Characteristic symptoms were vomiting or diarrhea between feeding, diarrhea with admixture of mucus and blood, flatulence, intense colic and delayed physical development. The most common allergen was the protein of cow's milk, which is confirmed by the positive result of oral provocative test. The increase in the concentration of TNF- α in the blood serum of the examined patients was revealed, which indicates the activation of cell-mediated proinflammatory processes that trigger chronic allergic inflammation.

Conclusions. The diagnosis of enterocoly-induced food proteins is clinically established and requires differential diagnosis with a wide range of diseases due to the nonspecific clinical symptoms. In the case of an atypical course, the golden standard of diagnosis is the conduct of open oral provocative test, and the setting of patch tests is a useful additional method of diagnosis of hypersensitivity of the slowed-down type.

Key words: children of young age, food-induced enterocolitis syndrome, non-IgE-mediated allergy, oral provocative test.

Клинико-параклинические особенности течения индуцированного пищевыми белками энтероколитического синдрома у детей раннего возраста

Г.А. Гайдучик

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — изучить клинико-параклинические особенности течения индуцированного пищевыми белками энтероколитического синдрома у детей раннего возраста.

Пациенты и методы. Проведено комплексное обследование 24 детей в возрасте от 2 месяцев до 3 лет с индуцированным пищевыми белками энтероколитическим синдромом, которое включало: общеклиническое обследование; определение уровней общего IgE и специфических IgE-антител к пищевым алергенам методом ImmunoCAP; постановку диагностических патч-тестов; определение концентрации ФНО- α в сыворотке крови методом ИФА; инструментальные исследования (колоноскопия с биопсией) при наличии четких показаний. Результаты полученных данных обработаны статистически.

Результаты. Индуцированный пищевыми белками энтероколитический синдром имел хроническое течение. Характерными симптомами были рвота или срыгивание между кормлениями, диарея с примесью слизи и крови, метеоризм, интенсивные колики и задержка физического развития. Самым распространенным аллергеном был белок коровьего молока, что подтверждено положительным результатом оральной провокационной пробы. Виявлено повышение концентрации ФНО- α в сыворотке крови обследованных пациентов, что свидетельствует об активации клеточно-опосредованных провоспалительных процессов, которые инициируют хроническое аллергическое воспаление.

Выводы. Диагноз индуцированного пищевыми белками энтероколитического синдрома устанавливается клинически и требует проведения дифференциальной диагностики с широким кругом заболеваний из-за неспецифичности клинических симптомов. В случае нетипичного течения золотым стандартом диагностики является проведение открытой оральной провокационной пробы, а постановка патч-тестов является полезным дополнительным методом диагностики гиперчувствительности замедленного типа.

Ключевые слова: дети раннего возраста, индуцированный пищевыми белками энтероколитический синдром, не-IgE-опосредованная аллергия, оральная провокационная проба.

Вступ

Харчова алергія (ХА) є поширеною проблемою. У світі за останні 30 років рівень її поширеності значно зріс (G. Du Toit et al., 2016), що чинить істотний негативний вплив на якість життя мільйонів дітей та їхніх родин. Згідно з останніми експертними оцінками, сьогодні на ХА страждає близько 5 % дорослих та 8 % дітей (А.К. Kobernick, A.W. Burks, 2016). Клінічні прояви ХА відмічаються в ранньому дитячому віці і можуть спостерігатися з боку різних органів і систем. У 47–65 % ефекторним органом для ХА є шлунково-кишковий тракт (ШКТ), оскільки він безпосередньо контактує з алергенами. Алергічне запалення слизової оболонки ШКТ може мати в основі різні патогенетичні механізми розвитку:

- ІgE-опосередкований – оральний алергічний синдром, негайна гастроінтестинальна гіперчутливість;
- клітинно-опосередкований (не-IgE-опосередкований) – ентероколіт, індукований харчовими білками ентероколітичний синдром, білок-індукована ентеропатія, проктоколіт, індукований харчовими білками;
- комбінований (ІgE-опосередкований та клітинно-опосередкований – еозинофільні розлади ШКТ (еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастрит, еозинофільний гастроентерит та еозинофільний коліт) [14, 15, 17].

У деяких пацієнтів симптоми з боку ШКТ, такі як блювання та діарея, з'являються протягом 1 години після вживання причинних продуктів [15], можуть бути індуковані ІgE-опосередкованими імунними реакціями і, зазвичай, супроводжуються шкірними або респіраторними симптомами. На відміну від ІgE-опосередкованої ХА, у малюків часто розвиваються гастроінтестинальні симптоми, такі як блювання, діарея і гемоколіт, через кілька годин після вживання причинного продукту, і рідко – шкірні або респіраторні прояви. Сироваткові специфічні ІgE-антитіла до харчових протеїнів у них виявляються вкрай рідко. Найчастіше в ранньому віці зустрічається ентероколіт, індукований харчовими білками.

Індукований харчовими білками ентероколітичний синдром – Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) – виникає внаслідок клітинно-опосередкованих імунних механізмів та клінічно характеризується багаторазовим блюванням через 1–4 години після

вживання причинних продуктів та профузною діареєю з кров'ю, які можуть призвести до дегідратації.

Перші повідомлення про FPIES з'явилися у 1967 р., коли Gryboski вперше повідомив про когорту з 21 дитини, в яких розвинулися блювання та діарея після вживання молока [15]. У 1986 р. Пауелл охарактеризував клінічні особливості таких пацієнтів, встановив діагностичні критерії та започаткував термін «харчовий протеїн-індукований ентероколіт у дитинстві», а згодом Sicherer et al. ввели термін «індукований харчовими білками ентероколітичний синдром».

У 2017 р. робоча група Американської академії алергії, астми та імунології вперше опублікувала оновлені міжнародні консенсусні рекомендації щодо діагностики FPIES [15]. Виділяють два клінічні фенотипи FPIES – гострий та хронічний. Гострий FPIES характеризується повторними епізодами блювання та діареєю після вживання причинної їжі, що часто призводять до дегідратації та зникають за 24 години. Хронічний FPIES виникає в малюків віком від 4 місяців, яких вигодовують сумішами на основі коров'ячого молока або сої при щоденному постійному впливі алергену, та характеризується періодичним блюванням, здуттям живота, хронічною діареєю (часто зі слизом або кров'ю), відставанням у зрості та масі тіла [15]. Оскільки інші захворювання ШКТ мають аналогічні симптоми, хронічний FPIES діагностують ретроспективно або методом виключення.

Дані щодо поширеності FPIES відсутні. За результатами дослідження, проведеного в Австралії, рівень поширеності FPIES становить 15,4/100 000 на рік серед дітей до 2-річного віку [11]. Перші симптоми FPIES дебютують у віці від 2 до 7 місяців, коли до раціону дитини вводять суміш або прикорм. Найпоширенішими причинними продуктами FPIES є молочні продукти та соєві формули, проте існують повідомлення, що вживання твердої їжі (рис, овес, яйця, ячмінь [1], картопля [1, 4], курятина, інди́чка, горох, банани [4], риба [5], баранина [15, 18], кукурудза [5, 15]) може бути причиною FPIES. Раніше грудне вигодовування вважалося захисним фактором щодо розвитку ХА, однак деякі дослідники повідомляють про розвиток FPIES у дітей на виключно грудному вигодовуванні, який виникав при вживанні матір'ю коров'ячого молока або соєвого білка [4].

За даними епідеміологічних досліджень, найбільш поширеними харчовими алергенами для розвитку FPIES у США є білок коров'ячого молока (БКМ), пшениця, соя, а в країнах Іспанії та Італії — риба. Від 65 % до 85 % пацієнтів із FPIES реагують лише на один продукт, переважно на БКМ, тоді як 5–10 % — на понад 3 харчові алергени [8, 15]. Дані щодо супутніх алергічних захворювань у дітей з FPIES суперечливі. У США та Австралії екзема зареєстрована в 11 % та 57 % дітей з FPIES, тоді як показники серед дитячого населення Ізраїлю та Італії становлять тільки 0–9 % [11, 15].

Патогенетичні механізми розвитку FPIES недостатньо вивчені. Вважають, що харчовий протеїн ініціює запалення через підвищення проникності кишечника. Підтверджена роль антиген-специфічних Т-клітин та прозапальних цитокінів. Активація Т-клітин харчовими алергенами провокує місцеве запалення кишечника через вивільнення TNF- α та IFN- γ , що призводить до підвищеної кишкової проникності [3, 4]. Одні дослідники підтверджують відсутність гуморальної реакції сироватки дітей з FPIES, однак виявлено збільшення в них концентрації сироваткового IL-8 і триптази, що передбачає участь нейтрофілів і тучних клітин [16], інші дослідження вказують на активацію вроджених імунних клітин цільної крові, зокрема, моноцитів, нейтрофілів, натуральних кілерів та еозинофілів після провокації алергеном [6, 7].

На сьогодні не існує стандартного діагностичного лабораторного тесту для FPIES. Діагноз встановлюють на основі клінічних даних та зникнення симптомів після вилучення харчового алергену. Зазвичай діагностика FPIES є пізньою через неспецифічність симптомів, відсутність обізнаності лікарів щодо даного захворювання та можливих етіологічних факторів, таких як рис та овес, що не вважаються алергенами.

Для гострого FPIES існує широке коло диференціальних діагнозів: інфекційний гастроентерит, сепсис, некротизуючий ентероколіт, анафілаксія, порушення обміну речовин, синдром циклічної блювоти, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, кишкова непрохідність. Симптоми FPIES мають відтворюватися при повторному введенні алергену. Диференціальний діагноз для хронічних FPIES включає еозинофільні гастроентеропатії, целиакію та запальні захворювання кишечника.

Деякі лабораторні дослідження можуть бути корисними для діагностики FPIES. При гос-

троду FPIES збільшується кількість нейтрофілів у периферичній крові >1500 клітин/мл через 6 годин після провокації, підвищується концентрація С-реактивного білка [9, 10, 11], відмічається тромбоцитоз [12]. Для хронічного FPIES характерні анемія, гіпоальбумінемія, нейтрофілія та еозинофілія.

Шкірні прик-тести (SPT) [1, 4] з харчовими алергенами та специфічні IgE антитіла [4] у сироватці крові негативні в більшості пацієнтів із FPIES на момент діагностики, однак існують суперечливі дані, які вказують на сенсibiliзацію у 8–25 % дітей з FPIES у США та Австралії [11] та у 47 % — в Японії. Симптоми в цих хворих, як правило, зберігаються, часто розвивається IgE-опосередкована ХА [2, 15]. Натомість повідомляють про можливу трансформацію IgE-опосередкованої алергії у FPIES [2, 15]. Таким чином, роль специфічних IgE-антитіл у патогенезі FPIES не визначена.

В одному дослідженні повідомляють про корисність патч-тестів для початкової діагностики FPIES зі 100 % чутливістю, 71 % специфічністю, 75 % позитивним прогностичним значенням та 100 % негативним прогностичним значенням [18]. Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати їх користь для початкової діагностики та прогнозування переростання FPIES.

Діагностичні критерії гострого FPIES включають наявність одного основного та мінімум трьох додаткових критеріїв для встановлення діагнозу [15]. Основний критерій — блювання через 1–4 години після їди за відсутності IgE-опосередкованої реакції з боку шкіри та респіраторного тракту. Додаткові критерії: два чи більше епізодів повторного блювання після вживання однієї і тієї ж їжі; повторні епізоди блювання через 1–4 години після вживання будь-якої їжі; блідість шкіри; летаргія; необхідність інфузійної терапії; діарея протягом 24 годин (зазвичай через 5–10 годин після їди); гіпотонія; гіпотермія.

Діагностичні критерії для хронічних FPIES відсутні. Діагноз встановлюють на основі наявності періодичного, але прогресуючого блювання та діареї (з домішками крові чи без) у дітей раннього віку, яких вигодовують сумішами на основі БКМ або сої. Враховують також недостатню прибавку в масі та затримку фізичного розвитку. Після видалення з раціону причинного білка симптоми протягом декількох днів поступово зникають, а повторне введення алергену призводить до їх відновлення у вигляді виникнення гострого FPIES.

Оральна провокаційна проба (ОПП) із харчовими продуктами є «золотим стандартом» діагностики FPIES у разі неможливості ідентифікувати алерген та за нетипового перебігу захворювання чи при збереженні симптомів після елімінації алергену [7, 13]. Позитивною ОПП вважають за наявності одного основного критерію та двох додаткових, характерних для діагностики гострого FPIES.

Основною терапією для FPIES є уникнення причинних харчових антигенів. У випадках FPIES, викликаних БКМ, грудне вигодовування має захисне значення, тому, якщо це можливо, рекомендують виключно грудне вигодовування. За неефективності елімінаційної дієти матері або неможливості грудного вигодовування, рекомендують суміш із глибоким гідролізом БКМ, соєву суміш або суміш на основі амінокислот. Думки щодо призначення соєвих сумішей суперечливі: з одного боку, існують повідомлення, що близько половини пацієнтів із FPIES чутливі як до БКМ, так і до сої [1, 10], за іншими даними, показники співіснуючої молочної та соєвої чутливості набагато нижчі, ніж вважалося раніше [4]. Пацієнтам, які реагують на суміш із глибоким гідролізом БКМ, необхідна амінокислотна суміш. Діти з FPIES, викликаним БКМ або сої, мають ризик розвитку реакції на тверду їжу — рис або овес [15], тому каші до раціону таких дітей вводять пізніше (після року), а перевагу надають овочам та фруктам. Кожний новий продукт вводять із 4-денним інтервалом, при цьому реєструють симптоми його переносимості.

Толерантність до молока та сої формується раніше, ніж до зерна та інших твердих продуктів. Середній вік формування толерантності до молока — від 12 місяців до 3 років, до сої — 12 місяців, до зерна — 35 місяців, до рису — 4,7 року, до вівса — 4 роки [15].

Мета дослідження — вивчити клініко-параклінічні особливості перебігу індукованого харчовими білками ентероколітичного синдрому в дітей раннього віку.

Матеріали та методи дослідження

У відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені О.М. Лук'янової НАМН України» під спостереженням перебувало 24 дитини віком від 2 місяців до 3 років з ентероколітом, індукованим харчовими білками. 10 практично здорових дітей аналогічного віку становили контрольну групу для оцінки факторів ризику та показників ФНП-α.

Проведено комплексне обстеження хворих: загальноклінічне обстеження з оцінкою перинатального та алергологічного (сімейного та індивідуального) анамнезу, характеру вигодовування; визначення рівнів загального IgE та алерген-специфічних IgE до харчових алергенів методом ImmunoCAP; постановку діагностичних патч-тестів; визначення концентрації ФНП-α у сироватці крові методом ІФА за допомогою наборів фірми Diaclone (Франція); інструментальні дослідження (колоноскопія з біопсією) за наявності чітких показань. Результати одержаних даних оброблено статистично. Вірогідність різниць оцінено за допомогою t-критерію Стьюдента, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Діти, які взяли участь у дослідженні, були розподілені за віком і статтю. Хлопчиків було втричі більше за дівчаток (75% та 25% відповідно), середній вік обстежених становив $9,3 \pm 1,4$ місяця.

Клінічно дебют гастроінтестинальних симптомів в обстежених відмічався вже з перших місяців життя, однак діагноз встановлений тільки зараз.

Усі взяті під нагляд діти народилися доношеними від першої або другої вагітності, 8 (33,3%) малюків народилися шляхом кесаревого розтину. На виключно грудному вигодовуванні до 6-місячного віку перебували 9 (37,5%)

Таблиця 1

Фактори ризику розвитку FPIES в обстежених дітей, абс. (%)

Фактор ризику	Діти з FPIES (n=24)	Контроль (n=10)
Обтяжений акушерський анамнез	14 (58,3)	2 (20,0)*
Медикаментозне лікування матері	4 (16,6)	1 (10,0)
Раннє штучне вигодовування	15 (62,5)	2 (20,0)*
Алергічні захворювання по лінії матері	11 (55,0)	1 (10,0)*
Алергічні захворювання по лінії батька	4 (16,7)	1 (10,0)

Примітка: * — різниця вірогідна в основній та контрольній групах ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Характеристика клінічних симптомів і синдромів обстежених дітей, абс. (%)

Клінічні симптоми	Діти з FPIES (n=24)	Клінічні симптоми	Діти з FPIES (n=24)
Блювання	12 (50,0)	Млявість	11 (45,8)
Зригування	7 (29,2)	Метеоризм	14 (58,3)
Діарея	24 (100)	Біль у животі	9 (37,5)
Кишкові кольки	13 (54,2)	Затримка розвитку	9 (37,5)
Відмова від їжі	7 (29,2)	Атопічний дерматит	8 (33,3)
Домішки у випорожненнях: а) склоподібний слиз б) прожилки крові	19 (79,2) 13 (54,2)	Показники гемограми: а) еозинофілія б) анемія в) тромбоцитоз г) нейтрофіліоз	13 (54,2) 8 (33,3) 7 (29,2) 6 (25,0)

дітей, а 15 (62,5 %) дітей у зв'язку з відсутністю молока в матері вживали адаптовані молочні суміші.

Аналіз даних анамнезу вказав (табл. 1) на несприятливий перебіг вагітності у вигляді гестозів I та II половини, загрози переривання, загострення соматичних захворювань у 58,3 % матерів дітей з FPIES, у зв'язку з чим 16,6 % вагітних отримували медикаментозну терапію, яка, можливо, зумовила збільшення проникності матково-плацентарного бар'єру і розвитку ранньої сенсibiliзації плода. Раннє штучне вигодовування, що вважають найвагомим сенсibiliзуючим фактором, відмічалось у 15 (62,5 %). Спадкова схильність до атопії становила 71,7 % в основній групі дітей, на відміну від контрольної групи, де обтяжений сімейний алергологічний анамнез реєструвався лише в 1 дитини.

Формування гіперчутливості до їжі тісно пов'язане не тільки зі спадковою схильністю, але й із порушеннями імунної толерантності до антигенів, що потрапляють до ШКТ, різними порушеннями системного і місцевого імунітету і змінами функціонального стану органів ШКТ.

Початок гастроінтестинальних розладів в обстежених співпадав зі збільшенням добового об'єму споживання молочних продуктів матер'ю (природне вигодовування) або введення до раціону молочних сумішей у разі штучного вигодовування дитини.

Клінічна симптоматика в обстежених дітей була дуже варіабельною, що обумовлено анатомо-фізіологічними особливостями ШКТ та незрілістю ферментативних систем. Характерними симптомами були блювання або зригування між годуваннями у 79,2 %, діарея з домішками слизу — у 100 %, гемоколіт — у 54,2 %, інтенсивні кольки — 54,2 %, перианальні екскоріації внаслідок подразнення кислою реакцією фекалій — 20,8 %. Затримка фізичного розвитку спостерігалася в третини обстежених.

Перебіг FPIES був хронічного характеру, однак двоє дітей віком від 1 року мали гострий епізод FPIES після введення до раціону риби, причому специфічних IgE-антитіл не було, а блювання з профузною діареєю відмічалось через 2–4 години, що потребувало госпіталізації та проведення інфузійної терапії.

У 45,8 % дітей з FPIES спостерігався інтоксикаційний синдром у вигляді блідості шкіри, «тіней» під очима, порушення апетиту, збудливості або в'ялості, сонливості та ін. У 33,3 % дітей запальні процеси в кишечнику запускали механізм розвитку дермо-інтестинального синдрому і супроводжувалися поліморфною висипкою на шкірі та слизових, у тому числі статевих органів, однак, за даними анамнезу, розвиток гастроінтестинальних симптомів передував появі шкірних.

Відносна еозинофілія периферичної крові реєструвалася в половини обстежених, анемія — у 33,3 %, тромбоцитоз — у 29,2 %, нейтрофілії зсув формули — у 25,0 %.

За результатами алергологічного обстеження специфічні IgE-антитіл до харчових алергенів виявлено у 20,8% дітей: 12,5% — до БКМ, 8,3% — до яєчного білка. Середній показник загального IgE в обстежених пацієнтів був у межах норми — $38,08 \pm 1,6$ kU/l.

У 50,0 % обстежених алергія до БКМ була підтверджена позитивним результатом відкритої оральної провокаційної проби (ОПП), яку проводили в умовах стаціонару під наглядом лікаря після тритижневої елімінації БКМ і перехресно-реагуючих продуктів та позитивного ефекту від неї. Як провокаційний алерген використовували безлактозну молочну суміш для виключення впливу лактози на ШКТ дитини та усунення появи гастроінтестинальних симптомів, пов'язаних із вторинною лактазною недостатністю. Троє дітей з сенсibiliзацією до БКМ продемонстрували появу еритематозної

висипки у відповідь на провокацію протягом 2–4 годин після проведення ОПП, що свідчить про IgE-залежний тип реакції та появу симптомів із боку ШКТ (відмова від суміші, зригування, слиз у калі) протягом 24–48 годин після ОПП (не-IgE-опосередкований тип реакції). У решти дітей поява клінічних симптомів (зригування, рідкі випорожнення зі слизом, гемоколіт) протягом 24–48 годин після провокації свідчили про не-IgE-опосередкований тип реакції.

Патч-тести для діагностики не-IgE-опосередкованої ХА проводили 8 дітям. Позитивна реакція на сухе молоко відмічалася у всіх обстежених, на яйце — у 5, на морську рибу — у 2, на рис — у 3, на курятину — у 5, на моркву — у 2 дітей.

З урахуванням даних щодо ролі ФНП- α у патогенезі FPIES визначено його концентрацію в сироватці крові обстежених. Виявлено достовірне підвищення концентрації ФНП- α ($25,8 \pm 4,2$ нг/мл) у сироватці крові пацієнтів із FPIES порівняно з контрольною групою ($0,3 \pm 0,07$ нг/мл), що свідчить про активацію клітинно-опосередкованих прозапальних процесів, які ініціюють хронічне алергічне запалення.

Визначення ФНП- α може бути рекомендоване як маркер активності алергічного процесу в дітей з FPIES.

Для виключення хірургічної патології та для диференціальної діагностики із запальними захворюваннями кишечника у 9 пацієнтам із тяжким перебігом ентероколіту проведено колоноскопію з біопсією. За даними колоноскопії виявлено набряк і гіперемію слизової

сигмовидної та поперечно-ободової кишки. У деяких хворих виявлено ознаки ерозивно-виразкового проктосигмоїдиту з лімфо-фолікулярною гіперплазією слизової товстої кишки на відстані до 8 см. Вище слизова оболонка була витонченою з вираженим судинним малюнком, кровила при контакті.

З морфологічного аналізу встановлено виражений хронічний запальний процес із вогнищевою атрофією СО — у 50,0 %, ерозивними змінами — у 25,0 %. Виразну запальну клітинну інфільтрацію виявлено у власній платівці слизової, а у поверхневому епітелії та епітелії залоз — інтраепітеліальну лімфоцитарну інфільтрацію.

Висновки

Ентероколіт, індукований харчовими білками — не-IgE-опосередкована форма гастроінтестинальної ХА у дітей раннього віку вчасно не діагностується через відсутність діагностичних алгоритмів, що часто призводить до затримки розвитку маленьких пацієнтів.

Типовими клінічними симптомами FPIES є блювання, діарея з домішками слизу та крові, затримка фізичного розвитку.

Найбільш поширеними причинними алергенами є молоко, соя та зерно (рис, овес). Діагноз FPIES клінічний, однак у разі нетипового перебігу «золотим стандартом» діагностики є проведення відкритої ОПП, а постановка патч-тестів для виявлення етіологічних чинників FPIES є корисним додатковим методом діагностики гіперчутливості сповільненого типу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Baker RD, Greer FR. (2010). Committee on nutrition American Academy of P. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*. 126 (5): 1040–1050.
- Banzato C, Piacentini GL, Comberiati P, Mazzei F, Boner AL, Peroni DG. (2013). Unusual shift from IgE-mediated milk allergy to food protein-induced enterocolitis syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 45 (6): 209–211.
- Caubet JC, Bencharitwong R, Ross A, Sampson HA, Berin MC, Nowak-Wegrzyn A. (2017). Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein-induced enterocolitis to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 139 (2): 572–583.
- Caubet JC, Ford LS, Sickles L et al. (2014). Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 134 (2): 382–389.
- Gonzalez-Delgado P, Caparros E, Moreno MV et al. (2016). Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) to fish. *Pediatr Allergy Immunol*. 27 (3): 269–275.
- Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Wood RA. (2013). Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 132 (5): 1219–1220.
- Hwang J-B, Song J-Y, Kang YN et al. (2008). The significance of gastric juice analysis for a positive challenge by a standard oral challenge test in typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci*. 23 (2): 251–255.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. (2011). The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 127 (3): 647–653. e641–643.
- Kimura M, Ito Y, Tokunaga F et al. (2016). Increased C-reactive protein and fever in Japanese infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Int*. 58 (9): 826–830.
- Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S. (2016). Serum C-Reactive protein in food protein-induced enterocolitis syndrome versus food protein-induced proctocolitis in Japan. *Pediatr Int*. 58 (9): 836–841.
- Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, FPIES Study Group. (2017, Nov.). Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012–2014. *J Allergy Clin Immunol*. 140 (5): 1323–1330. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.027.
- Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. (2009). Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 123 (3): e459–464.

13. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. (2014). Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 164 (2): 137–139.
14. Nomura I, Morita H, Hosokawa S et al. (2011). Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 127 (3): 685–688. e681–688.
15. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME et al. (2017). International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 139 (4): 1111–1126. e1114.
16. Pecora V, Prencipe G, Valluzzi R et al. (2017). Inflammatory events during food protein-induced enterocolitis syndrome reactions. *Pediatr Allergy Immunol.* 28 (5): 464–470.
17. Ruffner MA, Ruyman K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. (2013). Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology Practice.* 1 (4): 343–349.
18. Sicherer SH. (2005). Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol.* 115 (1): 149–156.

Сведения об авторах:

Гайдучик Галина Андреевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 30.08.2018 г.; принята в печать 29.11.2018 г.



Dear Colleagues and Friends!

The European Society for Paediatric Urologists (ESPU) will celebrate its 30th anniversary in the International Congress Center of Lyon on April 24–27, 2019.

From a small gathering of friends in Rotterdam in 1989 to the largest world society of Paediatric Urology in 2019, a lot of work and energy have been spent by many experts from all around the world. This 30th anniversary will be a nice opportunity to thank the numerous contributors of this success story. This meeting will cover all fields of Paediatric Urology and we are expecting a strong attendance of experts from all the world including some famous stars of our specialty like Paul Mitrofanoff and Robert Whitaker who will receive the Honorary Membership medal on that occasion.

Lyon is a great Roman city to stay and visit. It is the world capital of gastronomy and is wonderfully located between the Beaujolais and Burgundy in the North, and the Rhone Valley in the South. It was the capital of Gaule (27 BC) and is a UNESCO world heritage city. Walking through the middle age part is a delight with wonderful food, books and art markets, museums and shops. Lyon has a strong medical history with leading Hospitals and Universities. It is where the International Agency for Research on Cancer is. Lyon is close to the mountains and the sea. Its access is very easy by plane, train or car.

It is a pleasure and an honour for me to welcome you all as the local organizer of this meeting. It has a very special meaning for me as I was one of the co-founders of this Society 30 years ago, along with Roelof Scholmeijer, Rien Nijman, Jos de Vries and Patrick Duffy. The local organization is lead by Claude–Bernard University Congress Center and the overall organization is supervised by the ESPU team. Enjoy Lyon and its area and enjoy the scientific content of the 30th ESPU meeting.

Pierre Mouriquand, MD, FRCS(Eng), FEAPU
Professor and head of the Department of Paediatric Urology
Universite Claude-Bernard – Hospices Civils de Lyon

More information: <https://congress2019.espu.org>

Ю.М. Лисиця

Частота афективных расстройств у подростков Подольского региона Украины

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, Украина

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):106-112; doi 10.15574/PP.2018.76.106

Афективные расстройства надзвичайно поширені у дітей підліткового віку. Прогностично найбільш значущими є показники рівня тривожності та розладів депресивного спектра.

Мета: дослідити рівень афективних розладів у підлітків Подільського регіону.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 377 учнів віком 12–17 років навчальних закладів Хмельницької області, з них 295 дівчаток і 83 хлопчики. Мешканців міст було 64, сіл — 256, у тому числі 44 дитини зі шкіл-інтернатів. Особистісну та реактивну тривожність у дітей оцінювали за методикою Спілберґера—Ханіна, вивчення рівня шкільної тривожності проводили за допомогою тесту Філіпса, кількісні показники симптомів депресивного спектра визначали за допомогою запитальника М. Ковач.

Результати. Висока реактивна тривожність ($50,01 \pm 3,04$) виявлена у 43,9% досліджуваних, помірною ($39,14 \pm 3,5$) — у 31,1%. Страх самовираження виявлено у 87% осіб, серед них підвищені показники у 57%, високі — у 30% обстежених школярів. Проблеми і страхи у стосунках з вчителями мали місце у 75% осіб, з них підвищені показники — у 52%, високі — у 23% опитаних.

За методикою М. Ковач у 40,4% осіб старшого підліткового віку (15–17 років) виявили симптоми депресії, серед них у 37,9% дітей з неповних сімей, у 16,7% дітей з повних сімей та у 45,5% сиріт; серед підлітків 12–14 років — у 55% осіб, з них у 20,6% напівсиріт, у 17,7% дітей з повних сімей та у 61,7% сиріт.

Висновки. Високі показники особистісної та реактивної тривожності, негативний фон у стосунках з вчителями у 75% осіб, виявлення розладів депресивного спектра у 55% школярів віком 12–14 років та у 37,9% осіб віком 15–17 років свідчать про потребу активного адаптивного впливу шкільних психологів на поведінкові реакції учнів і роботи з батьками та педагогами.

Ключові слова: підлітки, депресія, особистісна, реактивна та шкільна тривожність.

Frequency of affective disorders in adults of the Podilsky region of Ukraine

Yu. Lysytsia

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine

Affective disorders are extremely common in adolescent children. The most prominent are indicators of the level of anxiety and the range of depressive disorders.

Aim: to investigate the level of affective disorders in teenagers in the Podillya region.

Materials and methods. 377 pupils aged 12–17 years old attended the study, including 295 girls and 83 boys. City children 64, rural — 256, including 44 children who were studying at a boarding school. The personal and reactive anxiety in children was evaluated according to the method of Ch.D. Spilberg-Yu.L. Khanin, the study of school anxiety was performed using the Phillips test, quantitative indices of the spectrum of depressive symptoms were determined using the questionnaire for childhood depression, developed by Maria Kovach (1992).

Results. High reactive anxiety (50.01 ± 3.04) was found in 43.9% of the subjects, moderate (39.14 ± 3.5) in 31.1% of subjects. Fear of self-expression was detected in 87% of the people, among them increased in 57% of the subjects, high — in 30% of the surveyed schoolchildren. Problems and fears in relation to teachers took place in 75% of the people, from them increased — in 52% of the studied students, in 23% — high rates.

On methodology of M. Kovach for the 40.4% persons of senior teens (15–17) educed the symptoms of depression, among them for 37.9% children from incomplete families, for 16.7% children from complete families and for 45.5% orphans; among teenagers 12–14 — for 55% persons, from them for 20.6% semiorphans, for 17.7% children from complete families, and for 61.7% orphans.

Conclusions: high indexes of personality and reactive anxiety, negative background in relationships with teachers for 75% persons, exposure of different degree of spectrum of the depressed and subdepressed disorders for 55% schoolchildren by age 12–14 and for 37.9% persons 15–17 testify age to the necessity of active adaptive influence of school psychologists on the поведінкові reactions of students and work with parents and teachers.

Keywords: teenagers, depression, personality, reactive and school anxiety.

Частота афективных расстройств у подростков Подольского региона Украины

Ю.Н. Лисиця

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Афективные расстройства чрезвычайно распространены у детей подросткового возраста. Прогностически наиболее значительными являются показатели уровня тревожности и спектра депрессивных расстройств.

Цель: исследовать частоту афективных расстройств у подростков Подольского региона.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 377 учащихся учебных заведений Хмельницкой области в возрасте 12–17 лет, из них 295 девочек и 83 мальчиков. Городских жителей было 64, сельских — 256, в том числе 44 ребенка из школ-интернатов. Личностную и реактивную тревожность у детей оценивали по методике Спилберґера—Ханина, уровень школьной тревожности — при помощи теста Филлипса, количественные показатели спектра депрессивных симптомов — с помощью опросника детской депрессии М. Ковач.

Результаты. Высокая реактивная тревожность ($50,01 \pm 3,04$) выявлена у 43,9% обследованных, умеренная ($39,14 \pm 3,5$) — у 31,1% лиц. Страх самовыражения выявлен у 87% лиц, из них повышенные показатели — у 57% обследованных, высокие — у 30% обследованных школьников. Проблемы и страхи в отношениях с учителями имели место у 75% лиц, из них повышенные показатели — у 52% исследуемых школьников, высокие показатели — у 23%.

По методике М. Ковач у 40,4% лиц старшего подросткового возраста (15–17 лет) обнаружили симптомы депрессии, среди них у 37,9% детей из неполных семей, у 16,7% детей из полных семей и у 45,5% сирот; среди подростков 12–14 лет — у 55% лиц, из них у 20,6% полусирот, у 17,7% детей из полных семей и у 61,7% сирот.

Выводы. Высокие показатели личностной и реактивной тревожности, негативный фон в отношениях с учителями у 75% лиц, выявление расстройств депрессивного спектра у 55% школьников в возрасте 12–14 лет и у 37,9% лиц в возрасте 15–17 лет свидетельствуют о необходимости активного адаптивного влияния школьных психологов на поведенческие реакции учеников и работы с родителями и педагогами.

Ключевые слова: подростки, депрессия, личностная, реактивная и школьная тревожность.

Вступ

Економічний та інтелектуальний потенціал держави значною мірою визначається станом здоров'я молоді. Зміни соціально-економічних умов, збільшення термінів соціалізації, зростання потреб підлітків при фактичній відсутності у них соціального статусу, зростання сімейної дезадаптації відіграють суттєву роль у погіршенні соматичного, психічного та репродуктивного здоров'я [13].

Ю.Г. Антипкін і співавт. (2018) вказують, що в останні два десятиріччя в країні намітилася тривожна тенденція — зменшення кількості здорових дітей, що відбувається на тлі зменшення чисельності дитячого населення при високих рівнях захворюваності і поширеності хвороб [1,5].

Самооцінка здоров'я українськими підлітками всіх вікових категорій є нижчою, ніж серед учнівської молоді країн Європи та Північної Америки. Кожен п'ятий підліток вважає власне здоров'я посереднім або поганим, при цьому дівчата вдвічі гірше оцінюють стан свого здоров'я (27% назвали його посереднім або поганим), ніж хлопці (14%) [3].

Саме в цьому віці, як відомо, відбувається перебудова основних регулюючих механізмів, формування і стабілізація функціонування майже всіх органів та систем, виникає великий ризик зриву адаптаційних реакцій в умовах фізичного та розумового перевантаження [7,15].

Новий вид діяльності, інший колектив, інший режим дня, вимоги неухильного дотримання правил поведінки на уроці, висока складність та інтенсивність шкільної програми — це ті фактори, які можуть призводити до дезадаптації дитини та вегетативної дисрегуляції [9,11]. Поширеність вегетативних розладів, за даними деяких авторів, становить від 20 до 56% від усіх хвороб дитячого віку [12].

Поширеність розладів психіки та поведінки серед дітей просто вражає [2,18,19]. За даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, психічні розлади спостерігаються у 10–20% від усіх дітей європейського регіону [8]. Важливим етіологічним фактором розвитку зазначених розладів слід вважати фактор психічної травматизації, тривалого психоемоційного стресу, причому все більшої ролі набувають соціальні фактори [4,20].

За даними О.П. Мостової (2017), розлади психіки та поведінки у дітей становлять від 10% у популяції (наприклад, гіперактивність у хлопчиків) до 20% (наприклад, різні форми депресії у підлітків) [10].

Наразі і в Україні, і за кордоном не існує єдиного загальноприйнятого підходу до оцінки всіх дитячих тривожних розладів. Виявлення і диференціація тривожного розладу за допомогою кількох методик дозволяє отримати більш вірогідну інформацію. Прогностично найбільш значущими орієнтирами є показники рівня тривожності, як особистісної, так і реактивної, так і спектра соматизованої депресії [14, 16], що і визначило мету даного дослідження.

Мета: дослідити рівень афективних розладів у підлітків Подільського регіону.

Матеріал і методи дослідження

Відбір дітей у дослідження проводився суцільним методом. Усього було обстежено 377 дітей віком 12–17 років, з них 295 дівчат і 82 хлопчики. Міських дітей було 64, сільських — 256, у тому числі 44 дитини зі шкільно-інтернатів.

Анкетування школярів підліткового віку проводилось у навчальних закладах м. Хмельницького і області за період 2015–2017 рр.

Середній вік обстежених становив $14,2 \pm 2,55$ року.

Критеріями включення були: вік дітей від 12 до 17 років, навчання у загальноосвітньому закладі та наявність згоди на проведення анкетування, як обстежуваного, так і його батьків чи законних представників.

Критеріями виключення були вік молодше 12 років, відсутність згоди батьків чи законних представників.

Для виконання поставленої мети оцінено особливості складових емоційних проявів у підлітків за допомогою відповідних шкал.

Особистісну та реактивну тривожність у дітей оцінювали за методикою Спілберґера—Ханіна [7]. Даний тест дозволяє виявити рівень пізнавальної активності, тривожності і гніву, високі рівні яких можуть сприяти розвитку у дитини як соціальної, так і шкільної дезадаптації.

Особистісна тривожність (ОТ) — стійка риса особистості, яка формується і встановлюється з раннього дитинства. Це індивідуальна готовність дитини до переживання, відчуття страху з приводу різних, саме для неї значущих, явищ.

Реактивна тривожність (РТ) характеризується суб'єктивними відчуттями дитини і являє собою емоційну реакцію на стресову ситуацію, може бути різною за ступенем виразності, інтенсивністю і динамічністю у часі [6].

Запитальник ділиться на дві частини: перша частина, яка складається з 20 питань, оцінює РТ, друга частина (з 20-го по 40 питань) — ОТ. Така побудова методики дозволяє оцінити емоційні переживання школяра. Крім того, друга частина запитальника може використовуватись для вивчення емоційного ставлення школяра до того чи іншого предмету в школі [7,6].

У нормі показники знаходяться в межах 30 балів. Помірно підвищеною вважають тривожність при показниках 31–45 балів, високий рівень тривожності — при 46 балів і вище. Дану методику використовують як з метою проведення фронтального обстеження дітей, щоб виявити тих, які мають в школі різні емоційні проблеми, так і для індивідуальної роботи з школярами.

Вивчення рівня шкільної тривожності проводили за допомогою тесту Філіпса. Тест складається з 58 питань, на кожне з яких слід відповісти «так» або «ні». При розбіжності від 26 до 50% (15–28) можна говорити про помірну загальну тривожність дитини, якщо більше 50% (29–44) — слід думати про підвищену тривожність, показник більше 75% (45–58) від загального числа питань свідчить про високу тривожність.

Запитальник дитячої депресії, розроблений М. Ковач (Maria Kovacs, 1992), дозволяє визначити кількісні показники депресивних симптомів — зниження настрою, гедоністичних емоцій, вегетативних функцій, самооцінки, міжособистісної поведінки. Запитальник перекладаний багатьма мовами, тому може використовуватись в обстеженні дітей різних культур. Тест являє собою шкалу самооцінки, що складається з 27 пунктів і призначена для дітей віком від 7 до 17 років. Кожен пункт містить три варіанти, що кодуються як 0,1,2 відповідно, де показники прямо пропорційні глибині депресії. Дитина вибирає одне з трьох значень по кожному пункту шкали, які відповідають показникам протягом останніх двох тижнів. Запитальник легко заповнювати та обробляти дані. Це потребує, у середньому, 15 хвилин [17].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програм Microsoft Excel та GraphPad Prism (версія 5.0).

Результати дослідження та їх обговорення

За даними дослідження тривожності за методикою Спілбергера—Ханіна високий рівень ОТ (49,9±3,96 при середньому значенні

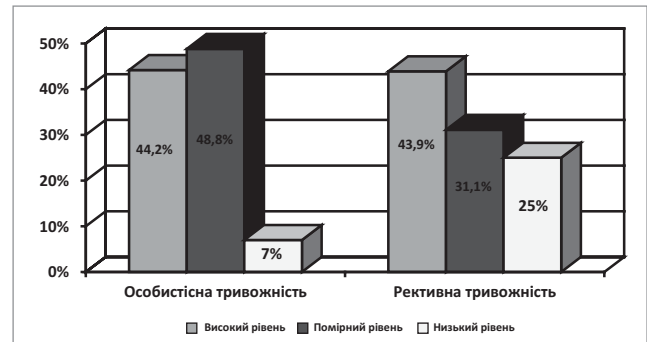


Рис. 1. Показники реактивної та особистісної тривожності у дітей підліткового віку за даними дослідження тривожності за методикою Спілбергера—Ханіна.

43,95±7,1) виявлено у 44,18%, помірний (40,6±3,55) — у 48,8%, низький (29±0,5) — у 7,02% досліджуваних (рис. 1).

Середні показники РТ були помірними (41,8±8,7), водночас висока РТ (50,01±3,04) виявлена у 43,9% досліджуваних, помірною (39,14±3,5) — у 31,1%, низька (30,72±2,7) — лише у 25% обстежених (рис. 1).

За результатами дослідження шкільної тривожності (тест Філіпса) загальна тривожність у школі була підвищеною у 18,5% школярів. У 17,2% підлітків підвищені показники, які свідчать про переживання соціального стресу, тобто вказують на емоційний стан дитини, на тлі якого розвиваються її соціальні контакти, передусім з однолітками та друзями.

Фрустрація потреби в досягненні успіху — несприятливий психічний фон, який не дозволяє дитині розвивати свій талант, досягати успіху, високого результату в навчанні, спорті тощо, підвищені у 43% школярів, серед них у 31% підлітків показники помірно підвищені, у 12% — високі.

Страх самовираження — негативні емоційні переживання ситуацій, пов'язаних з необхідністю саморозкриття, презентації себе іншим, демонстрації своїх можливостей, виявлено у 87% осіб, серед них підвищені показники виявлено у 57% досліджуваних, високі — у 30% обстежених школярів.

Страх ситуації перевірки знань — тривога і переживання при перевірці знань у класі або в іншому публічному місці — мали місце у 92% осіб, зокрема підвищені — у 59%, високі — у 33% обстежених школярів.

Страх бути невідповідним очікуванням оточуючих — тривога з приводу можливої оцінки з боку оточуючих або очікування негативних оцінок — підвищені у 47% підлітків, у 19% з них ці показники високі.

Низька фізіологічна опірність стресу — психофізіологічна особливість організму,

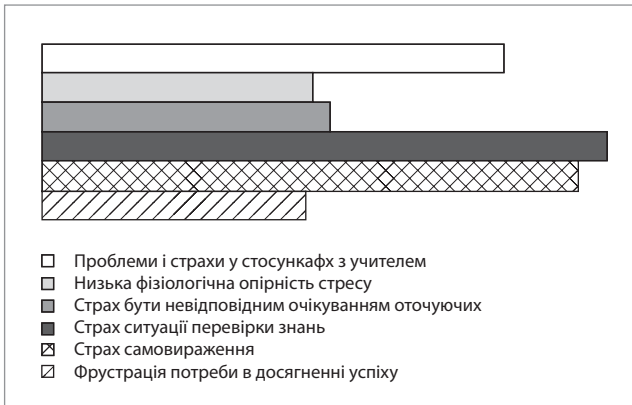


Рис.2. Результати оцінки факторів шкільної тривожності за тестом Філіпса

яка зменшує пристосовуваність дитини до ситуацій стресогенного характеру, підвищує вірогідність неадекватного, деструктивного реагування на певну ситуацію, виявлена у 44% обстежених школярів: підвищена — у 33% та висока — у 11% осіб.

Проблеми і страхи у стосунках з учителями — загальний негативний емоційний фон відносин з дорослими у школі, що знижує успішність навчання, — мали місце у 75% осіб, з них підвищені — у 52%, високі — у 23% досліджуваних школярів (рис. 2).

Результати опитування за методикою М. Ковач вказували на наявність виразної депресії у 66 (40,4%) дітей старшого підліткового віку (15–17 років): у 25 (37,9%) дітей з неповних сімей, з них 10 (40%) осіб жіночої статі, у 11 (16,7%) дітей з повних сімей, серед них переважали особи чоловічої статі (81,8%), та у 30 (45,5%) сиріт, з них 18 (60%) жіночої статі, що у 2,7 рази частіше, ніж у дітей з повних сімей ($p < 0,05$).

Серед підлітків 12–14 років у 34 осіб виявлено різні прояви розладів депресивного спектра, що склало 55%, з них 7 (20,6%) осіб — напівсироти, з них 5 (71%) жіночої статі, 6 (17,7%) осіб з повних сімей, де переважали особи чоловічої статі — 4 (66,7%), та 21 (61,7%) підліток був сиротою, серед них 15 (71,7%) осіб жіночої статі. Депресивні розлади у дітей даної вікової категорії зустрічались у 1,3 рази часті-

ше, ніж у старших підлітків, а серед сиріт — у 3,4 рази частіше, ніж у дітей з повних сімей, що є статистично значущим ($p < 0,01$).

Ознаки субдепресії виявлено у 14 (8,5%) осіб, з них 64,3% осіб чоловічої статі. Залежно від складу сім'ї підлітки розподілились наступним чином: 3 (21,4%) з повних сімей, 2 (14,2%) — напівсироти, 9 (64%) — сироти.

Отже, за шкалою М. Ковач переважали розлади депресивного спектра зі статистичною значущістю у дітей-сиріт та в осіб жіночої статі. У дітей з повних сімей депресивні розлади зустрічались достовірно рідше, ніж у сиріт і дітей з неповних сімей, але серед них статистично достовірно ($p < 0,05$) переважали підлітки чоловічої статі.

Висновки

Депресивні та субдепресивні розлади частіше виявлялись у підлітків 12–14 років — 55% проти 37,9% у підлітків віком 15–17 років, зі статистично значущим переважанням в обох групах дітей-сиріт та осіб жіночої статі.

Дослідженому контингенту школярів підліткового віку притаманні помірна та висока ОТ (92,98%), а також помірна і висока РТ (75%) зі статистично значущим переважанням у дітей з неповних сімей.

У школі підтримується високе емоційне навантаження, яке продовжує дезадаптувати підлітків. Страх самовираження виявлено у 87% осіб, страх ситуації перевірки знань — у 82% підлітків, страхи у стосунках з учителями — у 75% осіб, у 52% з них отримано високі показники, що свідчить про потребу активного адаптивного впливу шкільних психологів на поведінкові реакції як учнів, так і вчителів.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження проблем розвитку афективних станів у підлітків будуть присвячені пошуку генетичних маркерів схильності або стійкості до психотравмуючої ситуації.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ. (2018). Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 1). *Здоров'я ребенка*. 13; 1, 2: 2–23.
2. Бабенко М. (2017). Проблема соматизації тривожних станів в практиці вченого-клініциста. *Український медичний часопис*. 5(121): 117–120.
3. Балакірева ОМ, Рингач МО, Левін РЯ. та ін. (2014). *Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді України*. Київ: Український інститут соціальних досліджень: 128.
4. Бурчинський СГ. (2016). Тривожно-депресивні розлади при неврологічній патології: стратегії і можливості фармакотерапії. *Український медичний часопис*. 5 (115):69–74.
5. Голубчиков МВ, Заболотько ВМ, Кравчук НГ, Стешенко ІЄ, Руденко НГ, Сазонова ІД, Великдан ВІ. (2017). Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2015–2016 роки. *Довідник МОЗ України*. Київ: 325.
6. Денисенко ВІ, Нетяженко ВЗ, Вітенко СІ, Денисюк ВО, Гунько ІП, Шмалій ВІ (2014). *Внутрішня медицина та тривожно-депресивні розлади*. Вінниця: Консоль: 570.
7. Майданник ВГ, Мітюряєва-Корнійко ІО, Кухта НМ, Гнилокурченко ГВ. (2017). *Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна недостатність*. Київ:Логос:300.
8. Матковський ТМ. (2016). Сучасні погляди на розвиток депресивних розладів у підлітків та молоді. III-я всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні, м. Київ, 29 листопада — 1 грудня 2016 р.:43–45.
9. Місюра ОМ, Потаскалова ВС, Хайтович МВ. (2017). Цефалгія та особливості поведінки учнів гімназії: результати факторного аналізу. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 3 (11): 37.
10. Мостова ОП. (2017). Алгоритми виявлення і організації допомоги при розладах психіки і поведінки у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 3 (11):44.
11. Овсієнко Н. (2015). Сохранение здоровья женщины в различные возрастные периоды жизни — цель современной гинекологии. *Здоров'я України*. 1(18):23–24.
12. Овчаренко ЛС, Шелудько ДН, Вертегел АА. (2017). Взаимосвязь показателей активности регуляторных систем и состояния вегетативной нервной системы у детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 3 (11):46–47.
13. Пархоменко ЛК. (2016). Стан здоров'я підлітків України за підсумками 2014–2015 рр. Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні. *Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ, 29 листопада — 1 грудня 2016 р.* Київ:1.
14. Пипа ЛВ, Пілюйко НВ, Філик АВ, Лисиця ЮМ. (2017). Комплексний підхід до раннього виявлення тривожних станів у дітей підліткового віку. *Перинатологія і педіатрія*. 3(71):87–92.
15. Родионова АН, Долгих ВВ, Колесникова ЛІ, Рычкова ЛВ. (2014). Факторы риска и структура психосоматических расстройств у высокоинтеллектуальных школьников. *International journal of experimental education*.1:90–95.
16. Хайтович МВ, Місюра ОМ. (2016). Сучасні уявлення про епігенетичні механізми розвитку психосоматичних захворювань у дітей. Актуальні проблеми педіатрії: матеріали XIII з'їзду педіатрів України, м. Київ, 11–13 жовтня: 105–106.
17. Чарльз Венар, Керич Патриция. (2004). *Психопатологія розвитку дитячого і підліткового віку*. Переклад з англійського: Е Будакова, А Копытин, А Палий, А Ракитина, С Рысев (науч. редактор А Алексеев). Санкт-Петербург: прайм-ЕВРОЗНАК: 384.
18. Huline-Dickens S. (2014). *Clinical Topics in Child and Adolescent Psychiatry*. 416 p.
19. Kessler RC, Avenevoli S, Costello EJ et al. (2012). Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 69(4):372–282.
20. Lee SP, Sung IK, Kiv JH et al. (2015). The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases. *J Neurogastroenterol. Motil*. 1(2):273–282.

Сведения об авторах:

Лисица Юлия Николаевна — ассистент каф. педиатрии, акушерства и гинекологии ФПО Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Хмельницкий, ул. Каменецкая, 94; тел. (0382) 67 17 37.

Статья поступила в редакцию 25.06.2018 г.; принята в печать 22.11.2018 г.

ВНИМАНИЕ!

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

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів України



Офіційна підтримка:
Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



Національна академія медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

17–19 квітня
2019 року

КРАЇН << 35 65 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 800 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ



Міжнародний Виставковий Центр
м. Київ, Броварський пр-т, 15
станція метро «Лівобережна»

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**

✓ **Науково-практичні заходи**

✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

WWW.HCM.IN.UA

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководителя (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титальной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем 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 к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай 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.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

Например: «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

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 (300 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 оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

Второй вариант полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повышения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49–53.

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным.**

Пример: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается сведениями обо **всех 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; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

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



WORLD THROMBOSIS DAY

11.10.2019

**III науково-практична конференція,
Присвячена **WORLD THROMBOSIS DAY****

«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»

м. Київ, вул. Антоновича 52, конференц-хол ДЕПО

Надається можливість On-line перегляду
Учасники отримують національний та міжнародний сертифікати

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2019 рік

**Обов'язкова реєстрація на сайті
wtd-ukraine.org**

ЗА ПІДТРИМКИ:



ДЕПАРТАМЕНТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ
ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ



Ukrainian Association
of Cardiology



АСОЦІАЦІЯ З НЕВІДКЛАДНОЇ КАРДІОЛОГІЇ
ACUTE CARDIAC CARE ASSOCIATION UKRAINE



GOOD CME
PRACTICE GROUP

ОРГАНІЗАТОРИ:



siyemi



РОКІВ
СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

- ПОСИЛЕННЯ КРОВОТОКУ В СИСТЕМІ «МАТІР-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» НА 37,7%,
- ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ЗВУР В 4 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В 2,3 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА 11,5%¹



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів. Далі Тівортін аспартат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапл./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапл./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії 7–10 днів. Тівортін® аспартат. Вживають всередину, під час їми. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курсу лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01. ¹Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичників і фармацевтичних працівників. Для розсилення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Т. Новий підхід к терапії плацентарної дисфункції з використанням L- аргініна. С.С. Лубяная, І.В. Стрижакова. Здоров'я жінчини, №8 (54), 2010г.

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com

