

ISSN: 2706-8757

Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

1 (85) 2021

Наш підписний індекс 22811



АКУШЕРСТВО

ГІНЕКОЛОГІЯ

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2021

АТОКСІА *plus*

Вдала комбінація потужного сорбенту та пребіотика для нормалізації роботи кишечника



Адсорбує і виводить

- Токсини різного походження
- Алергени, патогенні бактерії
- Продукти порушення метаболізму

Нормалізує роботу кишечника

- Поновлює власну корисну мікрофлору
- Регенерує слизову оболонку
- Поновлює захисні функції кишкової стінки



1. Достижения в разработке лекарственных препаратов на основе высокодисперсного кремзема / В.М. Мороз, О.О. Чуйко, О.О. Пентюк / Винницкий государственный медицинский университет им. Пирогова, Институт химии поверхности НАН Украины // Вестник Винницкого государственного медицинского университета 1999: 1:1-3

2. Влияние лактата и лактулозы на адгезивные свойства пробиотических штаммов BACILLUS SUBTILIS / Л.В. Авдеева, А.И. Осадчая, М.А. Хархота // Микробиологический журнал. - 2012.

Дієтична добавка «Атоксіл Плюс», не є лікарським засобом, ТУ У 10.8-37073142-003:2018. Інформація не є рекламою. Призначена для працівників медичної та фармацевтичної сфери, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: ТОВ «Орісіл-Фарм», вул. Лесі Українки, 43/11А, м.Львів, 79088, Україна. Додаткова інформація за тел.: +38(032)297-04-06



13.10.2021

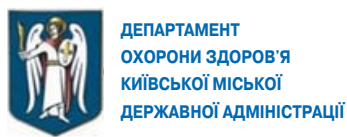
**V науково-практична конференція,
Присвячена **WORLD THROMBOSIS DAY****

«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2021 рік

**Обов'язкова реєстрація на сайті
wtd-ukraine.org**

ЗА ПІДТРИМКИ:



Група компаній



МедЕксперт

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

Д.О. БАХТІЯРОВА

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний журнал
УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ
Научно-практический журнал

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 24103-13943 ІПР від 02.08.2019 р.

Видається з 1999 р.
Періодичність виходу – щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
Протокол № 2 від 25.02.2021 р.
Підписано до друку 28.03.2021 р.

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95
Загальний наклад 5000 прим.
Зам. №29.03/01 від 29.03.2021
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

«Український журнал Перинатологія і Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), EuroPub, Sherpa Romeo, Google Scholar, CrossRef, «Джерело». Статтям журналу «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» надається DOI

© ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 2021
© Видавництво «Група компаній Медексперт», 2021

Увага! Здійснити передплату видання «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» можна у будь-якому відділенні поштового зв'язку України
Передплатний індекс 22811

Київ 2021

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

D.O. BAKHTIYAROVA

UKRAINIAN JOURNAL
OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-SHEAF

Antypkin Yuriy Gennadyovich – Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Davidova Yuliya Volodymyrivna – Professor of the Medical Sciences, Professor, the Master of Public Administration, the Head of obstetrical problems of an extragenital pathology department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

DEPUTY HEAD EDITOR:

Dronova Victoria Leonidivna – Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Kvashnina Lyudmila Viktorivna – Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the medical problems of healthy child and premorbid conditions department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Omelchenko Lyudmila Ivanivna – Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

SCIENTIFIC ADVISERS:

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

Avramenko Tetyana Vasilyvna – Professor of the Medical Sciences, Professor, the Head of the endocrinology obstetric and fetal malformations department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the 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 named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

PROJECT DIRECTOR
LAYOUT AND DESIGN
EXECUTIVE EDITOR

Bakhtiarova Dana Olegivna
Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych
Sheiko Irina Olexandrivna

EDITORIAL BOARD:

Berezenko V.S. (Kyiv, Ukraine)

Bulavenko N.V. (Vinnytsia, Ukraine)

Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)

Govseev D.O. (Kyiv, Ukraine)

Gordienko I.Yu. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus Von Voss (Munhen, Germany)

Dronov O.I. (Kyiv, Ukraine)

Dubrov S.O. (Kyiv, Ukraine)

Zadorozhna T.D. (Kyiv, Ukraine)

Zaichenko G.V. (Kyiv, Ukraine)

Znamenska T.K. (Kyiv, Ukraine)

Zelinska M. (Wroclaw, Poland)

Kaminskyi V.V. (Kyiv, Ukraine)

Karpov I.O. (Minsk, Bilorus')

Kyrylova L.G. (Kyiv, Ukraine)

Labbe A. (Clermont-Ferrand-d'Estend, France)

Lazorishinetc V.V. (Kyiv, Ukraine)

Lapshyn V.F. (Kyiv, Ukraine)

Livi P. (Florence, Italy)

Limanska A.Yu. (Kyiv, Ukraine)

Medvedev M.V. (Dnipro, Ukraine)

Nakonechna A. (Great Britain)

Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)

Ogorodnyk A.O. (Kyiv, Ukraine)

Rudzeviciene O. (Vilnius, Lithuania)

Sliepov O.K. (Kyiv, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Husain S. (London, Great Britain)

Tsyapkun A.G. (Kyiv, Ukraine)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of State Registration KB 24103-13943 IIP from 02.08.2019

Published since 1999 y.

Publishing frequency – 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 2 from 25.02.2021

Passed for printing 28.03.2021

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC,
«Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics»,

p/b 80, Kyiv, 04211, Ukraine,

E-mail: pediatr@med-expert.com.ua;

seminar@med-expert.com.ua

<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13,95.

Total circulation is 5 000 copies.

Ord. No. 29.03./01 from 29.03.2021

Printed in the «Aurora-print» printing house,

5, Prichalnaya Str., Kyiv, tel. (044) 550-52-44

Certificate A00 No. 777897 from 06.07.2009 y.

All articles reviewed. Total or partial copy

of materials published in this publication

at any way is available only by the letter of permission

of the journal staff. Advertiser is responsible for the

content of advertising materials.

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

Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), EuroPub, Sherpa Romeo,

Google Scholar, CrossRef, WorldCat, Ukrainian abstract journal «Dzherelo».

©SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 2021

©Group companies Med Expert, LLC, 2021

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

Kyiv 2021

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS
Scientific and Practical journal

УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ
Научно-практический журнал

1 (85) 2021

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю., Кравець О.М.
Роль корекції дефіциту вітаміну D₃ в оптимізації лікування анемії у жінок з аутоімунними захворюваннями

7

Железов Д.М., Платонова О.М.
Перинатальні висліди вагітності з рубцем на матці

11

Гасанлы Г.Г.
Особенности полового развития девушек с общим и генитальным инфантилизмом в раннем репродуктивном периоде

17

Туманова Л.Є., Коломієць О.В.
Гормональна функція жовтого тіла, трофобласта і плаценти у жінок, які завагітніли двійнями після лікування безплідності

22

Марушко Р.В., Гойда Н.Г., Дудіна О.О.
Характеристика акушерської допомоги в Україні

30

Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю.
Ентеросорбція як терапія супроводу раннього токсикозу у вагітних після допоміжних репродуктивних технологій на тлі закрепів

42

Слепов О.К., Мигур М.Ю., Пономаренко О.П., Знак К.Л., Сорока В.П., Гладішко О.П.
Особенности клинических проявлений атрезии тонкой кишки в первые минуты жизни новорожденных детей

47

Денисова М.Ф., Задорожна Т.Д., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.М.
Стан епітеліального бар'єру товстої кишки в дітей з різними клінічними формами виразкового коліту

53

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Davydova Iu.V., Lymanskaya A.Y., Kravets O.M.
The role of vitamin D₃ deficiency correction in optimizing the treatment of anemia in women with autoimmune diseases

Zhelezov D.N., Platonova O.M.
Perinatal pregnancy outcomes with uterine scar

Hasanli G.G.
Features of sexual development in girls with general and genital infantilism in the early reproductive period

Tumanova L.E., Kolomiets E.V.
Hormonal function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant twins who were previously treated for infertility

Marushko R.V., Goida N.G., Dudina O.O.
Characteristics of obstetric care in Ukraine

Davydova Iu.V., Lymanskaya A.Y.
Enterosorption as concomitant therapy for early toxicosis in pregnant women after assisted reproductive technologies against the background of constipation

Slepov O.K., Migur M.Iu., Ponomarenko O.P., Znak K.L., Soroka V.P., Gladishko O.P.
Features of the small intestinal atresia clinical manifestation in newborns in the first minutes of their life

Denisova M.F., Zadorojna T.D., Bukulova N.Y., Archakova T.M.
Colon epithelial barrier state in children with various types of ulcerative colitis clinical forms



АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ

вітамін D₃ для жінок,
що планують вагітність та вагітних

**ПІДТРИМКА НОРМАЛЬНОГО
ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ**



Вітамін D₃
на основі наноміцел



по 1 дозі (500 МО)
на добу



Лінійка масляних
капсул вітаміну D₃



по 1-2 капсулі
на добу



ПРОФІЛАКТИЧНА ДОЗА:

по 1000 – 2000 МО
щоденно курсами

ТЕРАПЕВТИЧНА ДОЗА:

від 4000 МО в залежності від ступеню дефіциту
вітаміну D₃ з переходом на профілактичну дозу

Аквадетрим. № UA/9205/01/01 от 18.05.2016 до 18.05.2021.
Перед застосуванням, обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Препарат відпускається за рецептом.
Олідетрим 1000: Науково-експертна оцінка №97 від 21.12.2017 р. Олідетрим 2000, Олідетрим 4000: Звіт за результатами робіт санітарно-епідеміологічної оцінки №8/1731 від 19.05.2017 р. Олідетрим є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перечислені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Польфарма.
Права на використання торгових марок належать Польфарма. З інформацією про препарати Ви можете ознайомитися в інструкціях для медичного використання. За додатковою інформацією щодо препаратів Ви можете звернутися до ТОВ "Польфарма ЮА", 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів Ви можете до ТОВ "Польфарма ЮА", 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел.: (044) 498-90-07, (066) 416-57-15, або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com



Буратинська А.А.

Стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою, поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

62

Buratynska A.A.

State of respiratory function and features of airway inflammation in children with asthma combined with gastroesophageal reflux disease

Марунчин Т.А., Волоха А.П.

Клініко-імунологічна характеристика дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

66

Marunchyn T.A., Volokha A.P.

Clinical and immunological features in children with secondary hypogammaglobulinemiae

ОГЛЯДИ

Іщенко Г.І.

COVID-19 під час вагітності. Аналітичний огляд

74

Ischenko G.I.

COVID-19 during pregnancy. Analytical inspection

Лісецька І.С.

Види та пристрої для паління та їх шкідливий вплив на організм людини

81

Lisetska I.S.

Types and devices for smoking and their harmful effects on the human body

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Наумчик О.М.

Клінічний випадок вагітності, ускладненої гепариніндукованою тромбоцитопенією, у жінки з синдромом Еванса

91

Naumchik O.M.

A case of pregnancy complicated with Evance syndrome and heparin-induced thrombocytopenia

Бабінцева А.Г., Ходзинська Ю.Ю., Хома М.В., Басистий С.І., Макарова О.В.

Вроджена діафрагмальна кила: клінічні випадки в дітей позанеонатального віку

100

Babintseva A.G., Khodzynska Yu.Yu., Khoma M.V., Basisty S.I., Makarova O.V.

Congenital diaphragmatic hernia: clinical cases among post-neonatal age infants

УВАГА!

Передплату (з кур'єрською доставкою) можна оформити на сайті підписного агентства «АС-Медиа» web: www.smartpress.com.ua/ або за тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — відділ продажів. Передплатний індекс «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» — **22811**

УДК 616.72-002.77:616.15-055.2:577.161.2+615.36

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, О.М. Кравець
Роль корекції дефіциту вітаміну D₃ в оптимізації лікування анемії у жінок з аутоімунними захворюваннями

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 7-10; doi 10.15574/PP.2021.85.7

For citation: Davydova IuV, Lymanskaya AY, Kravets OM. (2021). The role of vitamin D₃ deficiency correction in optimizing the treatment of anemia in women with autoimmune diseases. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 7-10. doi 10.15574/PP.2021.85.7

Мета — провести аналіз ефективності корекції дефіциту вітаміну D у лікуванні анемії в жінок із системним червоним вовчаком (СЧВ).

Матеріали та методи. Проаналізовано задокументовані одночасні рівні 25-гідроксिवітаміну D, гемоглобіну, феритину, сироваткового заліза в групі жінок із СЧВ, які звернулися для прекоцепційного консультування. Усі жінки були в межах 5–6 місяців у ремісії щодо активності СЧВ. Усього залучено 54 жінок, у яких виявлено розлади обміну заліза (зниження феритину, гемоглобіну, сироваткового заліза). Дефіцит вітаміну D визначено при рівні <30 нг/мл, а анемію — при гемоглобіні <120 г/л. Групу 1 становили 32 жінки з рівнем вітаміну D <30 нг/мл, які отримували антианемічну терапію сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою, корекцію дефіциту вітаміну D препаратом Олідетрим 2000 (Польфарма), а групу 2 — жінки з рівнем вітаміну D <30 нг/мл (n=22), які отримували антианемічну терапію сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою та вітамінний комплекс із вмістом вітаміну D 400 Од. За основними демографічними показниками (вік, освіта, соціально-економічний рівень) групи були зіставними. В обох групах після лікування протягом 4 тижнів контролювали показники обміну заліза та рівень 25-гідроксिवітаміну D.

Результати та висновки. У жінок із СЧВ існує високий ризик анемії хронічного запалення, яка може поєднуватися із залізодефіцитною анемією. Для поліпшення результатів лікування пропонується ввести до комплексної терапії саплементацию високою дозою вітаміну D (препарат Олідетрим 2000), що сприяє ефективності корекції дефіциту цього вітаміну, а також настанню тривалого відновлення депо заліза, підвищення концентрації гемоглобіну.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D, вагітні, системний червоний вовчак, саплементация.

The role of vitamin D₃ deficiency correction in optimizing the treatment of anemia in women with autoimmune diseases

Iu.V. Davydova, A.Y. Lymanskaya, O.M. Kravets

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

The aim is to analyze the effectiveness of correction vitamin D deficiency in the treatment of anemia in women with systemic lupus erythematosus (SLE).

Materials and methods. Concomitant documented levels of 25-hydroxyvitamin D, hemoglobin, ferritin, and serum iron in a group of women with SLE who applied for preconception counseling were analyzed. All women were in remission for SLE activity within 5 to 6 months. A total of 54 women were involved in iron metabolism disorders (decreased ferritin, hemoglobin, serum iron). Vitamin D deficiency was detected at <30 ng/ml, and anemia at hemoglobin <120 g/l. Group 1 consisted of 32 women with vitamin D levels <30 ng/ml who received antianemic therapy with ferrous sulfate with ascorbic acid, correction of vitamin D deficiency with Olidetrim 2000 U (Polpharma), and group 2 — women with vitamin D levels <30 ng/ml (n=22) who received antianemic therapy with ferrous sulfate with ascorbic acid and a vitamin complex containing vitamin D 400 U. The groups were comparable by the main demographic indicators (age, education, socio-economic level) In both groups, iron metabolism and 25-hydroxyvitamin D levels were monitored in 4 weeks after treatment.

Results and conclusions. Women with SLE have a high risk of chronic inflammatory anemia development, which can be combined with iron deficiency anemia. To improve the results of treatment, it is proposed to introduce supplementation with a high dose of vitamin D (Olidetrim 2000 U), into complex therapy which contributes to the effectiveness of correction of deficiency of this vitamin, as well as the onset of long-term recovery of iron store, hemoglobin concentration. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of women was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

Key words: vitamin D deficiency, pregnant women, systemic lupus erythematosus, supplementation.

Роль корекції дефіциту вітаміну D₃ в оптимізації лікування анемії у жінок з аутоімунними захворюваннями

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, О.М. Кравець

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

Цель — провести аналіз ефективності корекції дефіциту вітаміну D в лікуванні анемії у жінок з системною червоною волчанкою (СКВ).

Матеріали і методи. Проаналізовані задокументовані одночасно рівні 25-гідроксिवітаміну D, гемоглобіна, ферритину, сироваточного заліза в групі жінок з СКВ, обратившихся для прекоцепційного консультування. Все жінки були в межах 5–6 місяців у ремісії по активності СКВ. Усього включено 54 жінки, у яких виявлено порушення обміну заліза (зниження ферритину, гемоглобіна, сироваточного заліза).

Дефіцит вітаміну D визначено при рівні <30 нг/мл, а анемію — при гемоглобіні <120 г/л. Групу 1 склали 32 жінки з рівнем вітаміну D <30 нг/мл, які отримували антианемічну терапію сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою, корекцію дефіциту вітаміну D препаратом Олідетрим 2000 (Польфарма), а групу 2 — жінки з рівнем вітаміну D <30 нг/мл (n=22), які отримували антианемічну терапію сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою та вітамінний комплекс з вмістом вітаміну D 400 Од. По основних демографічних показателях (вік, освіта, соціально-економічний рівень) групи були зіставними. В обох групах після лікування протягом 4 тижнів контролювали показники обміну заліза та рівень 25-гідроксивітаміну D.

образование, социально-экономический уровень) группы были сопоставимы. В обеих группах после лечения в течение 4 недель контролировали показатели обмена железа и уровень 25-гидроксивитамина D.

Результаты и выводы. У женщин с СКВ существует высокий риск анемии хронического воспаления, которое может сочетаться с железодефицитной анемией. Для улучшения результатов лечения предлагается ввести в комплексную терапию саплементацию высокой дозой витамина D (препарат Олидетрим 2000), что способствует эффективности коррекции дефицита этого витамина, а также наступлению длительного восстановления депо железа, повышению концентрации гемоглобина.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дефицит витамина D, беременные, системная красная волчанка, саплементация.

На сьогодні існує достатньо даних щодо впливу дефіциту вітаміну D на різні ланки метаболізму, а отримані нові уявлення про біологічні функції вітаміну D дали змогу пояснити певні клінічні наслідки дефіциту вітаміну D. Враховуючи активну роль вітаміну D у регуляції кісткового та мінерального обміну, а також його участь у широкому спектрі біологічних дій, включаючи зміцнення м'язів, вплив на клітинну проліферацію та диференціацію, модуляцію імунної системи, а також певні результати взаємозв'язку дефіциту вітаміну D та еритропоезу, деякі автори аналізують потенційний вплив цього вітаміну на рівень гемоглобіну [2,6].

Враховуючи багатofакторну етіологію анемії, її можна класифікувати на різні підтипи, такі як залізодефіцитна анемія (анемія з дефіцитом поживних речовин) та анемія запалення (її ще називають анемією хронічного захворювання). Вітамін D через регуляторний вплив на запальні цитокіни та гепсидин може відігравати значну роль у попередженні обох видів анемії, зокрема анемії запалення.

Встановлено, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з розвитком анемії в різних популяційних групах, зокрема в тих, де є передумови для анемії хронічного захворювання (анемії запалення), іноді асоційованої із залізодефіцитною анемією. Потенційний механізм такого впливу полягає в зменшенні прозапальних цитокінів вітаміном D, а також пряме пригнічення транскрипції мРНК гепсидину. Так, останні дослідження *in vitro* свідчать, що механізм, покладений в основу такого впливу, включає дію вітаміну D на запальні цитокіни та антимікробний пептид, гепсидин (гормон, відповідальний за регулювання системних концентрацій заліза). Також є дані, що адекватна концентрація вітаміну D в організмі позитивно впливає на еритропоез. На сьогодні доведено, що інші кальціотропні гормони, фактор росту фібробластів 23 (FGF-23) і паратиреоїдний гормон беруть участь у метаболізмі заліза та еритропоезі [1,5,6].

Залізодефіцитна анемія сьогодні є поширеною проблемою в галузі охорони здоров'я і може додатково ускладнювати хронічні захворювання, що призводить до втоми, задишки та зниження фізичної працездатності, негативно впливає на стан вагітної та плода, а віддалені наслідки дефіциту заліза у вагітної, навіть за умов відсутності зниження гемоглобіну, включають порушення когнітивної функції в нащадків, погіршення пам'яті, швидкості навчання, що прослідковується до 19 років після народження [7,8].

Тому надважливо в прекоцепційному періоді виявити дефіцит заліза або залізодефіцитну анемію та провести відповідну корекцію і лікування. На окрему увагу в такому аспекті заслуговують жінки репродуктивного віку, які мають хронічні захворювання, у тому числі хвороби аутоімунного генезу, етіологія, патогенез, особливості лікування яких має значення для виникнення анемії.

Мета дослідження — провести аналіз ефективності корекції дефіциту вітаміну D у лікуванні анемії в жінок із системним червоним вовчаком (СЧВ).

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз задокументованих одночасних рівнів 25-гидроксивітаміну D, гемоглобіну, феритину, сироваткового заліза в групі жінок із СЧВ, які звернулися для прекоцепційного консультування. Усі жінки були в межах 5–6 місяців у ремісії щодо активності СЧВ. Усього залучено 54 жінок, у яких виявлено розлади обміну заліза (зниження феритину, гемоглобіну, сироваткового заліза). Дефіцит вітаміну D визначено при рівні <30 нг/мл, а анемію — при гемоглобіні <120 г/л. Групу 1 становили 32 жінки з рівнем вітаміну D <30 нг/мл, які отримували антианемічну терапію сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою, корекцію дефіциту вітаміну D препаратом Олидетрим 2000 Од (Польфарма), а групу 2 — жінки з рівнем вітаміну D <30 нг/мл (n=22),

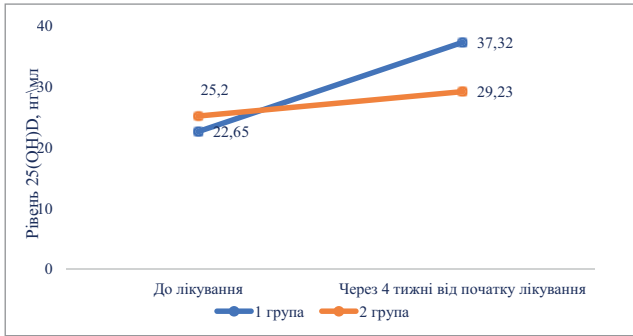


Рис. 1. Динаміка 25-гідроксивітаміну D на тлі саплементації вітаміном D у різному дозуванні

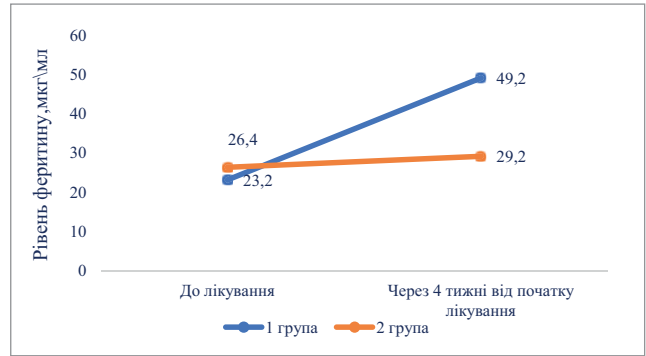


Рис. 2. Динаміка феритину на тлі комплексного лікування

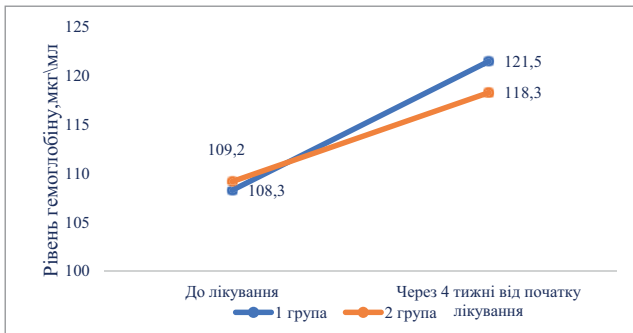


Рис. 3. Динаміка гемоглобіну в досліджуваних групах на тлі лікування

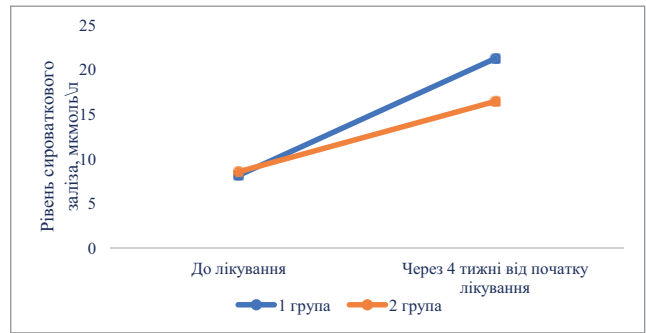


Рис. 4. Динаміка показника сироваткового заліза на тлі комплексного лікування

які отримували антианемічну терапію сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою та вітамінний комплекс із вмістом вітаміну D 400 Од. За основними демографічними показниками (вік, освіта, соціально-економічний рівень) групи були зіставними. В обох групах після лікування протягом 4 тижнів контролювали показники обміну заліза та рівень 25-гідроксивітаміну D.

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

Результати дослідження та їх обговорення

У групі 1 спостерігалось швидке відновлення концентрації вітаміну D порівняно з групою 2 (рис. 1). Слід зазначити, що саплементация високими дозами вітаміну D у когорті жінок високого ризику є більш виправданою за призначення саплементації в нижчих дозах.

Крім того, за показниками обміну заліза, у групі 1 вдалося досягнути вищих показників феритину (рис. 2), ніж у групі 2, при тому, що показники гемоглобіну зросли в обох групах (рис. 3). Тобто швидше відновилося депо заліза

в групі 1, що дало змогу сподіватися на триваліший ефект від лікування, хоча, за нашою стратегією, після зростання гемоглобіну на 10 г/л за 3–4 тижні лікування сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою 200 мг/добу слід перейти в режим підтримуючої дози 100 мг/добу ще на 60 дб.

Слід зазначити, що в обох групах зросла концентрація сироваткового заліза, однак динаміка зростання була вищою в групі 1 (рис. 4). Утім, показники сироваткового заліза після лікування були в нормальних референсних значеннях, що свідчить про відсутність надмірного зростання заліза в сироватці на тлі лікування іонним препаратом заліза та дає змогу припустити відсутність оксидантного стресу.

Позитивним результатом цього комплексного підходу слід вважати і такий суб'єктивний показник, як підвищення якості життя, зникнення проявів залізодефіцитної анемії (підвищена втомлюваність, слабкість, запаморочення). По досягненню усіма жінками обох груп 6 місяців ремісії СЧВ рекомендували прекоцепційну підготовку, яка включала Олідетрим 2000 Од, Дуфастон у II фазі циклу 10 мг/добу, препарат із вмістом фолієвої кислоти 5 мг. Упродовж наступних трьох місяців настала бажана вагітність у 92,0% жінок. У жодної жінки не виявили зниження феритину та гемоглобіну.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Беручи до уваги існуючі докази асоціації саме з анемією хронічного запалення, вітамін D може бути особливо важливим для запобігання анемії у групах із потенційним статусом запалення, зокрема при патології, органом-мішенню для якої стають нирки. У таких пацієнток вірогідним є зменшення продукування еритропоетину, резистентність до еритропоетину та знижена здатність перетворювати 25(OH)D в активну гормональну форму через зміну функціональної маси нирок, поряд із підвищенням концентрації FGF-23, і зростання рівня прозапальних цитокінів, що сприяє вивільненню гепсидину. Тому саме вплив вітаміну D на зниження експресії прозапальних цитокінів і на пригнічення експресії гепсидину може призводити до мобілізації депо заліза, поліпшення еритропоезу й синтезу гемоглобіну [1,8].

Однак гепсидин ще не доступний для комерційного вимірювання у звичайній клінічній практиці. Передбачається, що в майбутньому, враховуючи регуляторну роль вітаміну D на експресію мРНК гепсидину, введення пре-

парату Олідетрим 2000 Од до комплексної терапії анемії хронічного захворювання може позитивно вплинути на результат. Утім, враховуючи останні досягнення щодо визначення ролі вітаміну D у гомеостазі заліза, необхідні подальші клінічні випробування для підтвердження причинно-наслідкового зв'язку між вітаміном D та анемією, а також для визначення оптимального дозування вітаміну D, ідеальної популяції для терапії та бажаної форми вітаміну D [1,3].

Висновки

У жінок із СЧВ існує високий ризик анемії хронічного запалення, яка може поєднуватися із залізодефіцитною анемією. Для поліпшення результатів лікування пропонується ввести до комплексної терапії саплементацию високою дозою вітаміну D (препарат Олідетрим 2000 Од), що сприяє ефективності корекції дефіциту цього вітаміну, а також настанню тривалого відновлення депо заліза, підвищення концентрації гемоглобіну.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bacchetta J, Chun RF, Gales B et al. (2014). Antibacterial responses by peritoneal macrophages are enhanced following vitamin D supplementation. *PLoS One*. 9: e116530.
2. Jin HJ, Lee JH, Kim MK. (2013). The prevalence of vitamin D deficiency in iron-deficient and normal children under the age of 24 months. *Blood Res*. 48: 40–45.
3. Nairz M, Haschka D, Demetz E, Weiss G. (2014). Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol*. 5: 152.
4. Nemeth E, Ganz T. (2014). Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 28: 671–681.
5. Shin JY, Shim JY. (2013). Low vitamin D levels increase anemia risk in Korean women. *Clin Chim Acta*. 421: 177–180.
6. Sim JJ, Lac PT, Liu IL et al. (2010). Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol*. 89: 447–452.
7. Zittermann A. (2006). Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 92: 39–48.
8. Zughair SM, Alvarez JA, Sloan JH et al. (2014). The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J Clin Transl Endocrinol*. 1: 19–25.

Відомості про авторів:

Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>.

Лиманська Аліса Юріївна — пров.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>.

Кравець О.М. — «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 12.11.2020 р.; прийнята до друку 10.03.2021 р.

УДК 618.3-06:618.5-089.888.61

Д.М. Железов, О.М. Платонова

Перинатальні висліди вагітності з рубцем на матці

Одеський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 11-16; doi 10.15574/PP.2021.85.11

For citation: Zhelezov DN, Platonova OM. (2021). Perinatal pregnancy outcomes with uterine scar. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 11-16. doi 10.15574/PP.2021.85.11

Зростання частоти оперативних втручань на матці в жінок фертильного віку обумовило збільшення частоти вагітностей з одним або декількома рубцями на матці.

Мета — оцінити перинатальні висліди в жінок із рубцем на матці.

Матеріали та методи. Обстежено 120 вагітних, які перенесли реконструктивні оперативні втручання в анамнезі. Загальна вибірка розподілена на такі клінічні групи: I (n=70) — жінки, що перенесли консервативну міомектомію, у тому числі за 6–12 місяців до зачаття (IA група, n=30) та більше ніж за 1 рік до зачаття (IB група, n=40); II (n=50) — жінки, що перенесли кесарів розтин. Усі пацієнтки обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» (зі змінами, внесеними згідно з наказами МОЗ України № 782 (v0782282-05) від 29.12.2005, № 624 (v0624282-08) від 03.11.2008, № 205 (v0205282-14) від 24.03.2014).

Статистичну обробку виконано за допомогою методу ANOVA із застосуванням post-hoc корекції за Бонфероні. Нульову гіпотезу прийнято при $p > 0.05$.

Результати. З аналізу результатів вимірювання основних фетометричних показників встановлено, що в більшості випадків не виявлено відхилень від нормативних значень досліджуваних показників. Лише в 7 (5,8%) вагітних очікували народження дітей з малою масою, у них констатовано масу плода, що не відповідала гестаційному віку (так звані SGA — small for gestational age). Випадків перинатальної смертності не виявлено. Зареєстровано 8 (6,5%) випадків народження дітей з гіпотрофією. Дітей, народжених в асфіксії, було 2 (1,6%). Із синдромом дихальних розладів було 5 (4,0%), з проявами кон'югаційної жовтяниці — 6 (4,8%). Зареєстровано 4 (3,2%) випадки морфофункціональної незрілості. Перинатальне ураження центральної нервової системи гіпоксично-ішемічного генезу виявлено у 3 (2,4%) новонароджених.

Висновки. За коректного вибору тактики ведення вагітності та пологів у жінок, які перенесли оперативні втручання на матці, кількість перинатальних ускладнень не перевищує загальнопопуляційних рівнів. Частота несприятливих перинатальних вислідів не перевищує 19,4%.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: рубець на матці, вагітність, пологи, ускладнення, перинатальні висліди.

Perinatal pregnancy outcomes with uterine scar

D.N. Zhelezov, O.M. Platonova

Odessa National Medical University, Ukraine

The increase in the frequency of surgical interventions on the uterus in women of fertile age caused increasing occurrence of pregnancies with one or more scars on the uterus.

Purpose — to evaluate perinatal outcomes in women with a uterine scar.

Materials and methods. The study involved 120 pregnant women who had a history of reconstructive surgery. The total sample was divided into the following clinical groups: I (n=70) — women who underwent conservative myomectomy, including 6–12 months before conception (group IA, n=30) and more than 1 year before conception (IB group, n=40); Group II (n=50) — women who underwent a cesarean section. All patients were examined in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 676 dated December 31, 2004 «On the approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care» (as amended by the order of the Ministry of Health No. 782 (v0782282-05) dated December 29, 2005, No. 624 (v0624282-08) from 03.11.2008, No. 205 (v0205282-14) from 24.03.2014).

Statistical processing was performed using the ANOVA method using post-hoc correction with Bonferroni. The null hypothesis was accepted at $p < 0.05$.

Results. When analyzing the results of measuring the main fetometric indicators, it was found that in most cases there were no deviations from the population standard values. Only 7 (5.8%) pregnant women were expecting the birth of children with low birth weight, they had a fetal weight that did not correspond to gestational age (so-called SGA — small for gestational age). There were no cases of perinatal mortality. There were 8 (6.5%) cases of children born with malnutrition. There were 2 children born with asphyxiation (1.6%). There were 5 (4.0%) with respiratory disorders syndrome, 6 (4.8%) with manifestations of conjugational jaundice. 4 (3.2%) cases of morphofunctional immaturity were registered. Perinatal lesion of the central nervous system of hypoxic-ischemic origin was detected in 3 (2.4%) newborns.

Conclusions. With the correct choice of tactics for the management of pregnancy and childbirth in women who have undergone surgery on the uterus, the number of perinatal complications does not exceed the general population levels.

The incidence of unfavorable perinatal outcomes does not exceed 19.4%.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: uterine scar, pregnancy, childbirth, complications, perinatal outcomes.

Перинатальные исходы беременности с рубцом на матке

Д.Н. Железов, Е.М. Платонова

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Повышение частоты оперативных вмешательств на матке у женщин фертильного возраста обусловило увеличение частоты беременностей с имеющимся одним или несколькими рубцами на матке.

Цель — оценить перинатальные исходы у женщин с рубцом на матке.

Материалы и методы. Обследованы 150 беременных, перенесших реконструктивные оперативные вмешательства в анамнезе. Общая выборка поделена на следующие клинические группы: I (n=70) — женщины, перенесшие консервативную миомэктомию, в том числе за 6–12 месяцев до зачатия

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(IA група, n=30) і більше чем за 1 год до зачаття (IB група, n=40); II (n=50) група — женщины, перенесшие кесарево сечение. Все пациентки обследованы в соответствии с приказом МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи» (с изменениями, внесенными приказом МЗ № 782 (v0782282-05) от 29.12.2005, № 624 (v0624282-08) от 03.11.2008, № 205 (v0205282-14) от 24.03.2014).

Статистическая обработка выполнена с помощью метода ANOVA с применением post-hoc коррекции с Бонферони. Нулевая гипотеза принята при $p < 0,05$.

Результаты. При анализе результатов измерения основных фетометрических показателей установлено, что в большинстве случаев не выявлены отклонения от нормативных значений исследуемых показателей. Лишь у 7 (5,8%) беременных ожидали рождения детей с малой массой, у них констатирована масса плода, которая не отвечала гестационному возрасту (так называемые SGA — small for gestational age). Случаев перинатальной смертности не выявлено. Зарегистрировано 8 (6,5%) случаев рождения детей с гипотрофией. Детей, рожденных в асфиксии, было 2 (1,6%). С синдромом дыхательных расстройств — 5 (4,0%), с проявлениями конъюгационной желтухи — 6 (4,8%). Зарегистрировано 4 (3,2%) случая морфофункциональной незрелости. Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза выявлено у 3 (2,4%) новорожденных.

Выводы. При корректном выборе тактики ведения беременности и родов у женщин, перенесших оперативные вмешательства на матке, количество перинатальных осложнений не превышает общепопуляционных уровней.

Частота неблагоприятных перинатальных исходов не превышает 19,4%.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: рубец на матке, беременность, роды, осложнения, перинатальные исходы.

Вступ

Останніми роками в усьому світі збільшується кількість оперативних втручань на матці в жінок репродуктивного віку як кесаревого розтину, так і консервативних міомектомій та метропластики [5,7,8,20,23,24]. Значна кількість цих жінок мають репродуктивні наміри, тобто планують ще мати дітей у майбутньому [2]. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває питання профілактики ускладнень під час вагітності та пологів у цієї когорти [4,6,12,19,24]. До найбільш загрозливих ускладнень належать вагітність безпосередньо в рубці на матці; прирощення плаценти; діастаз або розрив рубця [2–4,8,12,21]. Діагностика й моніторинг спроможності рубця на матці здійснюється за допомогою різних візуалізаційних методів, серед яких «золотим стандартом» вважається ультрасонографічний метод [3,18]. За допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) можна визначити, чи має рубець адекватну товщину і чи не містить будь-яких порожнин [3]. Такий рубець є достатньо еластичним і може розтягуватися та витримувати суттєве навантаження під час вагітності й пологів. Неспроможний рубець відрізняється невеликою товщиною, формуванням заглиблень (ніш), більшим вмістом сполученої тканини, формуванням істмоцеле тощо [19,23,24].

Рубець на матці може бути наслідком перфорації матки під час внутрішньоматкових втручань — абортів, гістероскопії, а також при інших травматичних ускладненнях. Описано також рубці на матці після ектопічної вагітності (в інтерстиціальному відділі маткової труби, в місці з'єднання рудиментного рогу

матки з основною порожниною матки, у шийці матки після видалення шийкової вагітності). Зрештою рубець на матці може утворитися після реконструктивно-пластичних операцій (операція Штрасмана, видалення рудиментного рогу матки тощо). У всіх цих випадках зростають ризики аномальної плацентации та обумовлених нею ускладнень [6,7].

Мета дослідження — провести оцінку перинатальних вислідів у жінок із рубцем на матці.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на базі Одеського обласного перинатального центру у 2018–2020 рр. Обстежено 120 вагітних, які перенесли реконструктивні оперативні втручання в анамнезі. Загальну вибірку поділено на такі клінічні групи: I (n=70) — жінки, що перенесли консервативну міомектомію, у тому числі за 6–12 місяців до зачаття (IA група, n=30) і більше ніж за 1 рік до зачаття (IB група, n=40); II (n=50) — жінки, що перенесли кесарів розтин.

Усі пацієнтки обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» (зі змінами, внесеними згідно з наказами МОЗ України № 782 (v0782282-05) від 29.12.2005, № 624 (v0624282-08) від 03.11.2008, № 205 (v0205282 14) від 24.03.2014 [16].

Під час УЗД жінок у II та III триместрі вагітності визначено положення передлежачої частини плода, виміряно основні фетометричні показники (біпаріетальний розмір (БПР) і лобно-потиличний (ЛПР) розмір голівки, середній

діаметр і окружність живота (ОЖ), довжину стегнової кістки плода, співвідношення БПР/ОЖ) [14]. Під час дослідження оцінено локалізацію, товщину і ступінь зрілості плаценти, кількість навколоплідних вод. Поряд із плацентометричними та фетометричними показниками оцінено стан внутрішніх органів плода, доступних візуалізації [3,14].

На підставі результатів УЗД і кардіотокографії (КТГ) визначено біофізичний профіль плода (БФПП), наявність асиметричного розвитку.

Масу тіла плода за даними УЗД визначено розрахунковим методом за допомогою алгоритму SGA FMM [1]. Відповідність антропометричних показників плода при народженні стандартам оцінено за алгоритмом К.Н. Nicolaides et al. (2018) [17].

Під час ведення вагітних із рубцем на матці дотримано вимог чинних клінічних протоколів. Намагалися якомога більше вагітних розроджувати *per vias vaginales*. Для оцінки шансів вагітної на безпечні вагінальні пологи використано калькулятор MFMUN із корекцією за J.-V. Naumonte et al. (2018) [9].

Фізіологічний стан плода під час народження визначено за Апгар [14]. У післяпологовому періоді звернуто увагу на наявність ускладнень, у тому числі інфекційних, з використанням критеріїв CDC/NHSN [14].

Дослідження проведено відповідно до вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, прийнятої XVIII асамблеєю Всесвітньої асоціації лікарів (Гельсінкі, 1964) із подальшими її переглядами у 1975, 1983, 1989, 2000 та 2005 рр. [22]. Усі пацієнтки детально ознайомлені з протоколом дослідження, в якому взяли участь лише після підписання інформованої згоди. Протокол дослідження затверджений локальною біоетичною комісією.

Статистичну обробку виконано за допомогою метода ANOVA із застосуванням *post-hoc* корекції за Бонфероні. Нульову гіпотезу прийнято при $p > 0,05$ [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік вагітних, які взяли участь у дослідженні, становив $34,2 \pm 0,9$ року. Вагітні мали індекс маси тіла (ІМТ), що перевищував 25 кг/м^2 у 48 (40,0%) випадків, у тому числі у 13 (10,8%) — понад 30 кг/м^2 (аліментарно конституційне ожиріння). Більшість обстежених вагітних встали на облік в жіночій консультації в термін до 12 тижнів, утім 53 (44,2%)

з них звернулися до акушера-гінеколога в пізніший термін.

Вік настання менархе в різних клінічних групах не відрізнявся ($p > 0,05$). Так, у групі IA він становив $12,7 \pm 0,3$ року, у групі IB — $12,3 \pm 0,2$ року, у групі II — $12,5 \pm 0,3$ року.

У переважній більшості жінок до вагітності менструальний цикл був регулярним. Утім, деякі жінки вказували на болісні нерегулярні менструації (33, або 27,5%). Тривалість менструального циклу коливалася в межах інтервалу 23–30 днів, при цьому середня тривалість менструального циклу становила $27,4 \pm 0,3$ дня. Тривалість менструальної кровотечі дорівнювала від 2 днів до 7 днів, у середньому — $3,9 \pm 0,2$ дня. Деякі вагітні вказували на гіперполіменорею — 27 випадків, або 22,5% від чисельності групи. В 1 (1,2%) жінки в анамнезі були вказівки на опсоменорею.

Після деталізації особливостей репродуктивного анамнезу встановлено, що серед вагітних IA та IB групи перша вагітність на момент обстеження була у 8 (11,4%) жінок, друга — у 49 (70,0%), третя — у 12 (17,1%). Ще в 1 (1,4%) жінки було 4 вагітності в анамнезі. Попередні пологи були в 54 (45,0%) жінок, усі жінки народжували *per via vaginales* (відсутність випадків оперативного розродження пояснюється особливостями дизайну). Лише 18 (15,0%) жінок народжували двічі. За даними анамнезу, народжені діти здорові, розвиваються нормально. Середній паритет після попередніх пологів становив $2,2 \pm 0,3$ року.

Щодо артіфіціальних абортів, то їх робили лише 32 (26,7%) жінки, у тому числі 2 аборти — 7 (5,8%) жінок. На часті інфекційні захворювання в дитинстві та підлітковому віці вказували 43 (35,8%) жінки. Регулярно робили вакцинацію від грипу 9 (7,5%) вагітних.

Супутні захворювання відзначалися у 61 (50,8%) вагітних. Найчастіше зустрічалися соматоформна вегетативна дисфункція (нейроциркуляторна дистонія) — в 11 випадків, або 9,2% від загального числа випадків коморбідної патології, синдром хронічного стомлення — у 6 випадках, або 5,0%, варикозна хвороба нижніх кінцівок — 13 (10,8%), поширений остеохондроз хребта — 11 (9,2%), гіпотиреоз — 3 (2,5%), метаболічний X-синдром — 14 (11,7%), ожиріння — 20 (16,7%), цукровий діабет 2-го типу — 7 (5,8%), артеріальна гіпертензія — 9 (7,5%), хронічний гастрит — 4 (3,3%), хронічний панкреатит — 3 (2,5%), бронхіальна астма — 3 (2,5%). У поодиноких

Таблиця 1
Результати фетометричних вимірювань
(32-й тиждень гестації)

Показник	IA група	IB група	II група
БПР, мм	83,5±1,2	84,3±1,6	84,0±1,1
ЛПР	101,4±3,2	99,9±3,8	100,8±2,9
ОЖ	275,3±4,1	279,6±5,8	272,8±3,3
ОГ	294,5±3,7	296,2±3,4	297,7±2,9
ДСК	59,3±1,3	59,9±1,5	60,1±1,4
БПР/ОЖ	0,30±0,04	0,30±0,05	0,31±0,03

випадках у вагітних відзначалася мігрень, хронічний гепатит С, есенціальний тремор, псоріаз.

У пацієнок IA та IB в анамнезі відносно часто зустрічалося поєднання міоми з гіперпластичними процесами ендометрію (7 випадків, або 10,0%) та аденоміозом (5 випадків, або 7,1%), рідше — з доброякісними пухлинами яєчників. Генітальний пролапс I–II ступеня відзначався у 7 (10,0%) жінок.

У результаті розгляду перенесених жінками різних клінічних груп оперативних втручань встановлено, що всі жінки IA та IB груп перенесли консервативну міомектомію, у тому числі 22 (18,3%) жінкам операцію виконано лапароскопічно. Решту пацієнок прооперовано лапаротомним доступом. Термін післяопераційного періоду до конгестії становив у середньому в IA групі 7,3±0,1 місяця, у IB групі — 15,7±0,3 місяця.

Усім пацієнткам II групи в минулому виконано кесарів розтин (КР). Середній термін після оперативного розродження становив 26,3±0,2 місяця. В усіх випадках КР виконано в нижньому сегменті.

На момент залучення до дослідження вагітні всіх клінічних груп мали строк гестації від 20 тижнів. У жінок обох клінічних груп часто відзначався біль унизу живота (104 випадки, або 86,7%) і попереку (99 випадків, або 82,5%), констипаційний синдром (76 випадків, або 63,3%). Загроза передчасного переривання вагітності виникла у 19 (15,8%) випадків у ранні терміни, ще у 33 (27,5%) — у більш пізні терміни вагітності. Статистично значущих відмінностей між групами за частотою загрози не було ($p > 0,05$).

Пастозність гомілок і стоп спостерігалася у 51 (42,5%) вагітної, помірне підвищення артеріального тиску — у 43 (35,8%). Ознаки залізодефіцитної анемії під час вагітності були у 30 (25,0%) жінок, середній рівень гемоглобіну становив 114±4 г/л, еритроцитів — 3,4±0,1 Т/л.

На відміну від жінок після КР, у яких розріз завжди локалізувався в нижньому сегменті

матки, у пацієнок із рубцем на матці після консервативної міомектомії його локалізація відповідала первинній локалізації видаленого міоматозного вузла.

У всіх клінічних групах частим явищем були аномалії прикріплення плаценти — у 86 (71,7%), при чому в структурі ураження переважало низьке розташування плаценти — 35 (29,2%) випадків. *Placenta accrete* зареєстрована у 36 випадках, або 30,0%. Казуїстикою були випадки *placenta increta* і *placenta previa*.

У 35 (29,2%) жінок вдавалися до оперативного розродження, в решти пологи відбулися *per via naturales*. Причинами виконання КР були аномалії розташування плаценти (по передній стінці, в ділянці рубця), УЗ-ознаки неспроможності рубця на матці (товщина, ехогенність, структура), а також ранні порушення гемодинамічних показників внутрішньоплацентарного кровотоку, що є відображенням високого перинатального ризику.

Під час оцінки БФПП встановлено, що число випадків депресії плода було невеликим — мототонний ритм і зміни рухової активності плода реєструвалися лише у 2 (1,7%) випадках. У результаті поглибленого аналізу кардіотокограми встановлено, що значущого зниження ритмологічних показників не відбувалося, а відмінностей між групами не виявлено.

Середні значення БФПП таким чином становили в IA групі 8,3±0,4 балу, у IB групі — 8,1±0,6 балу, у II групі — 8,4±0,2 балу.

Під час аналізу результатів вимірювання основних фетометричних показників встановлено, що в більшості випадків не було відхилень від нормативних значень досліджуваних показників. Утім, в окремих випадках відзначалося відставання від референсу (табл. 1).

Лише в 7 (5,8%) вагітних очікували народження дітей з малою масою, у них констатували масу плода, що не відповідала гестаційному віку (так звані SGA — *small for gestational age*).

У 2 (6,7%) жінок IA групи з множинними міомами знижувалася базальна частота серцевих скорочень (ЧСС) до 100 уд./хв, зменшилася амплітуда акцелерацій з одночасною появою епізодів децелерації. Характерним явищем було прискорення постаріння плаценти, розширення міжворсинчастих просторів, зменшення БПР до 75 мм, ДСК — до 55 мм.

Багатоводдя було у 3 (2,5%) вагітних, маловоддя — в 1 (0,8%) вагітної. У 4 (3,3%) вагітних було двійня.

Таблиця 2

Функціональний стан новонароджених у групах порівняння

Оцінка за Апгар, бал	IA група	IB група	II група
1-ша хвилина	6,8±0,2	6,7±0,3	6,9±0,2
5-та хвилина	7,6±0,3	7,2±0,5	7,5±0,2

Подальше спостереження показало, що ознаки прееклампсії середнього ступеня тяжкості у III триместрі зустрічалися у 22 (18,3%) вагітних. Для пацієток були характерними скарги на високий артеріальний тиск, дифузний головний біль, розмитість зору, непереносимість яскравого світла, відзначалася нудота, блювання та надмірна набряклість ступенів і кистей рук.

Усі жінки народили живих дітей, пологи у визначений термін відбулися у 97 (80,8%) жінок, а передчасні пологи – у 23 (19,2%) жінок. Народилися 124 дитини, у тому числі 65 (52,4%) хлопчиків і 59 (47,6%) дівчаток.

Середня маса тіла при народженні становила 2930±24 г, довжина тіла – 51,9±1,8 см. Під час оцінки за шкалою Апгар отримано такі дані (табл. 2).

При прогнозуванні методу розродження під час вагітності з використанням моделі MFMUN з корекцією за J.-V. Naumonte et al. (2018) визначено потребу в плановому КР у 28 (23,3%) вагітних. Утім, під час пологів виникла потреба у проведенні КР ще у 7 (5,8%) вагітних, тобто загальне число випадків оперативного розродження не перевищувало 30%. Цей показник свідчить про адекватність обраної стратегії ведення вагітності в жінок після виконаних раніше оперативних втручань на матці. Ручне видалення плаценти виконано у 9 (7,5%) випадках.

Частота ускладнень у післяпологовому періоді була невисокою. Утім, у деяких жінок (3 випадки, або 2,5%) спостерігалися явища ендометриту, переважно після планового КР. Під час дослідження мікробіому при післяпо-

логовому ендометриті визначено складні асоціації кокової флори і грам-негативних факультативних аеробів.

Явища післяпологового маститу спостерігалися у 12 (10,0%) жінок, його виникнення пов'язане зі значними перервами між годуванням грудьми та порушенням техніки зцідження.

Випадків перинатальної смертності не виявлено. Зареєстровано 8 (6,5%) випадків народження дітей з гіпотрофією. Дітей, народжених в асфіксії, було 2 (1,6%). Із синдромом дихальних розладів було 5 (4,0%), з проявами кон'югаційної жовтяниці – 6 (4,8%). Зареєстровано 4 (3,2%) випадки морфофункціональної незрілості. Перинатальне ураження центральної нервової системи гіпоксично-ішемічного генезу виявлено у 3 (2,4%) новонароджених.

Висновки

За коректного вибору тактики ведення вагітності та пологів у жінок, які перенесли оперативні втручання на матці, кількість перинатальних ускладнень не перевищує загальнопопуляційних рівнів.

Частота несприятливих перинатальних вислідів не перевищує 19,4%.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Baschat A, Figueras F, Visser G, Nicolaides K. (2021). SGA management. The Fetal Medicine Foundation. URL: <https://www.fetalmedicine.org/research/manage/sga>.
- Botros RMB Rizk, Khalaf Y, Borahay MA. (2021). Fibroids and Reproduction. 1st Ed. Boca Raton: CRC press: NY: 140. doi: org/10.1201/9780203728987.
- Cali G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteaugudo A, Buca D, Forlani F, Familiari A, Scambia G, Acharya G, D'Antonio F. (2018). Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 51 (2): 169–175. doi: 10.1002/uog.17568. PMID: 28661021.
- Darwish HS, Habash YH, Habash MY. (2020). Ectopic pregnancies in caesarean section scars: 5-years experience. Clin Imaging. 66: 26–34. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.04.037. Epub 2020 May 3. PMID: 32442857.
- Di Spiezio Sardo A, Saccone G, McCurdy R, Bujold E, Bifulco G, Berghella V. (2017). Risk of Cesarean scar defect following single-vs double-layer uterine closure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ultrasound Obstet Gynecol. 50 (5): 578–583. doi: 10.1002/uog.17401. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28070914.
- Donnez O, Donnez J, Orellana R, Dolmans MM. (2017). Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. Fertil Steril. 107 (1): 289–296.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.033. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27816234.
- Donnez O. (2020). Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. Fertil Steril. 113 (4): 704–716. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.037. PMID: 32228874.

8. Gonzalez N, Tulandi T. (2017). Cesarean Scar Pregnancy. A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 24 (5): 731–738. doi: 10.1016/j.jmig.2017.02.020. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28268103.
9. Haumont JB, Raylet M, Sabiani L, Franke O, Bretelle F, Boubli L, d'Ercole C. (2012). Quels facteurs influencent la voie d'accouchement en cas de tentative de voie basse sur uterus cicatriciel? Predictive factors for vaginal birth after cesarean section. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 41 (8): 735–752. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2012.09.032. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23142356.
10. Hoffman JIE. (2019, Apr 3). *Biostatistics for Medical and Biomedical Practitioners 2nd Edition.* Academic Press: 734.
11. Iannone P, Nencini G, Bonaccorsi G, Martinello R, Pontrelli G, Scioscia M, Nappi L, Greco P, Scutiero G. (2019). Isthmocele: From Risk Factors to Management. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 41 (1): 44–52. English. doi: 10.1055/s-0038-1676109. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30646424.
12. Kleijweg AMM, Veenstra-van Nieuwenhoven AL, Sikkema JM, Halbesma JR, Alhafidh AH. (2019). Ectopische zwangerschap in litteken van keizersnede. Cesarean scar pregnancy. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 163: D3355. Dutch. PMID: 31050270.
13. Konje JC. (2018). Antenatal and prepregnancy care — prevention of perinatal morbidity and mortality. *J Perinat Med.* 46 (7): 697–700. doi: 10.1515/jpm-2018-0275. PMID: 30205656.
14. Landon M, Galan H, Jauniaux E, Driscoll D, Berghella V, Grobman W, Kilpatrick S, Cahill A. (2020). *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 8th Edition: Saunders: 1280.
15. Michaeli J, Srebnik N, Zilberstein Z, Rotem R, Bin—Nun A, Grisaru-Granovsky S. (2021). Intrapartum fetal monitoring and perinatal risk factors of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Gynecol Obstet.* 303 (2): 409–417. doi: 10.1007/s00404-020-05757-2. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32870345.
16. MOZ Ukrainy. (2004). Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 № 676. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-04#Text>.
17. Nicolaides KH, Wright D, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R. (2018). Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 52 (1): 44–51. doi: 10.1002/uog.19073. Epub 2018 May 30. PMID: 29696704.
18. Osborn DA, Williams TR, Craig BM. (2012). Cesarean scar pregnancy: sonographic and magnetic resonance imaging findings, complications, and treatment. *J Ultrasound Med.* 31 (9): 1449–1456. doi: 10.7863/jum.2012.31.9.1449. PMID: 22922626.
19. Pomorski M, Fuchs T, Rosner-Tenerowicz A, Zimmer M. (2017). Morphology of the cesarean section scar in the non-pregnant uterus after one elective cesarean section. *Ginekol Pol.* 88 (4): 174–179. doi: 10.5603/GPa.2017.0034. PMID: 28509317.
20. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, D'Antonio F, Kaelin Agten A. (2019). Cesarean Scar Pregnancy: Diagnosis and Pathogenesis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 46 (4): 797–811. doi: 10.1016/j.jogc.2019.07.009. PMID: 31677755.
21. Wei LK, Yu LM, Mu RM, Xue FX, Zhonghua Yi, Xue Za Zhi. (2018). Reproductive outcomes following women with previous cesarean scar pregnancy. 98 (27): 2194–2197. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.27.014. PMID: 30032525.
22. WMA. (2018). WMA declaration of Helsinki — ethical principles for medical research involving human subjects. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>.
23. Zhelezov D. (2019). Periconceptional remodeling of myometrium after surgical interventions on the uterus: ultrasonographic aspects. *Georgian Med News.* (297): 31–34. PMID: 32011291.
24. Zhelezov DM, Manasova GS, Kuzmin NV. (2020). Revisiting the peculiarities of pregnancy and childbirth in women with uterine scarring syndrome. *Likars'ka Sprava.* (1–2): 50–56. doi: org/10.31640/JVD. 1–2.2020(7).

Відомості про авторів:

Железов Дмитро Миколайович — к.мед.н., асистент каф. акушерства і гінекології Одеського НМУ, зав. другого акушерського відділення КНП «Пологовий будинок № 5» Одеської міської ради. м. Одеса, вул. Маршала Говорова, 28; тел.: (048) 705-99-74. <https://orcid.org/0000-0002-0071-2644>.

Платонова Олена Михайлівна — д.мед.н., в.о. проф. каф. педіатрії № 2 Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, Валіковський пров., 2. <https://orcid.org/0000-0002-0516-435X65009>.

Стаття надійшла до редакції 07.01.2021 р.; прийнята до друку 17.03.2021 р.

УДК 618.1+612.661-055.25+618.145-074

Г.Г. Гасанлы

Особенности полового развития девушек с общим и генитальным инфантилизмом в раннем репродуктивном периоде

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 17-21; doi 10.15574/PP.2021.85.17

For citation: Hasanli GG. (2021). Features of sexual development in girls with general and genital infantilism in the early reproductive period. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 17-21. doi 10.15574/PP.2021.85.17

Цель — изучить выраженность вторичных половых признаков девушек с общим и генитальным инфантилизмом в раннем репродуктивном периоде.

Материалы и методы. Обследованы 150 девушек с общим и генитальным инфантилизмом. Всем обследуемым проведены клинические, функциональные, гормональные, биохимические, радиологические, генетические и лабораторные исследования. Средний возраст девушек составил $19,56 \pm 0,13$ (17–22) года. Средний вес — $55,37 \pm 1,56$ (32–98) кг, рост — $1,57 \pm 0,13$ (1,36–1,71) м. Массо-ростовой индекс составил $22,5 \pm 0,48$ (15–48). Выраженность вторичных половых признаков определена по шкале J.Tanner.

Результаты и выводы. Установлено, что у девушек с общим инфантилизмом (гипогонадотропным гипогонадизмом) отмечается существенное отставание в развитии вторичных половых признаков на фоне легкого гирсутизма. При генитальном инфантилизме (гипергонадотропном гипогонадизме) наблюдается выраженность подмышечного и надлобкового оволосения на фоне отставания в развитии молочных желез. Также имеет место высокий показатель гирсутизма числа, что отражает среднюю степень гирсутизма. При нормогонадотропном гипогонадизме развитие вторичных половых признаков соответствует аналогичным показателям практически здоровых девушек.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие девушек.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: общий инфантилизм, генитальный инфантилизм, гипогонадотропный гипогонадизм, нормогонадотропный гипогонадизм, гипергонадотропный гипогонадизм, гирсутизм.

Features of sexual development in girls with general and genital infantilism in the early reproductive period

G.G. Hasanli

Azerbaijan Medical University, Baku

Purpose — study of the severity of secondary sexual characteristics in girls with general and genital infantilism in the early reproductive period.

Materials and methods. 150 girls with general and genital infantilism were examined. All examined girls underwent clinical, functional, hormonal, biochemical, radiological, genetic and laboratory tests. The average age of girls was $19,56 \pm 0,13$ (17–22) years. The average weight of the examined was within $55,37 \pm 1,56$ (32–98) kg, height $1,57 \pm 0,13$ (1,36–1,71) m. The body-mass index was $22,5 \pm 0,48$ (15–48). The severity of secondary sexual characteristics was assessed according to the J. Tanner scale.

Results and conclusions. It was found that adolescents with general infantilism (hypogonadotropic hypogonadism) have a significant delay in the development of secondary sexual characteristics against the background of mild hirsutism ($p < 0,05$). In Patients with genital infantilism (hypergonadotropic hypogonadism), significant axillary and suprapubic hair growth at the background of poor development of the mammary glands was noted. Also the moderate degree of hirsutism was confirmed. With normogonadotropic hypogonadism, the development of secondary sexual characteristics corresponds to similar indicators of practically healthy girls.

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

The authors declare no conflicts of interests.

Key words: general infantilism, genital infantilism, hypogonadotropic hypogonadism, normogonadotropic hypogonadism, hypergonadotropic hypogonadism, hirsutism.

Особливості статевого розвитку дівчат із загальним і генітальним інфантілізмом у ранньому репродуктивному періоді

Г.Г. Гасанлы

Азербайджанський медичний університет, м. Баку

Мета — вивчити виразність вторинних статевих ознак дівчат із загальним і генітальним інфантілізмом у ранньому репродуктивному періоді.

Матеріали та методи. Обстежено 150 дівчат із загальним і генітальним інфантілізмом. Усім обстежуваним дівчаткам проведено клінічні, функціональні, гормональні, біохімічні, радіологічні, генетичні і лабораторні дослідження. Середній вік дівчат становив $19,56 \pm 0,13$ (17–22) року. Середня вага обстежуваних — $55,37 \pm 1,56$ (32–98) кг, зростання — $1,57 \pm 0,13$ (1,36–1,71) м. Массо-ростовий індекс дорівнював $22,5 \pm 0,48$ (15–48). Виразність вторинних статевих ознак визначено за шкалою J.Tanner.

Результати та висновки. Встановлено, що в дівчат із загальним інфантілізмом (гіпогонадотропним гіпогонадизмом) відзначається істотне відставання в розвитку вторинних статевих ознак на тлі легкого гірсутизму. При генітальному інфантілізмі (гіпергонадотропному гіпогонадизмі) спостерігається виразність пахвового і надлобкового оволосіння на тлі відставання в розвитку молочних залоз. Відмічається також високий показник гірсутного числа, що відбиває середній ступінь гірсутизму. При нормогонадотропному гіпогонадизмі розвиток вторинних статевих ознак відповідає аналогічним показникам практично здорових дівчат.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: загальний інфантілізм, генітальний інфантілізм, гіпогонадотропний гіпогонадизм, нормогонадотропний гіпогонадизм, гіпергонадотропний гіпогонадизм, гірсутизм.

Течение раннего репродуктивного периода зависит от особенностей физического и полового развития в периоде полового созревания. Известно, что половое развитие девушек в пубертатном периоде происходит в результате формирующейся функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы. Под влиянием гонадотропин-рилизинг факторов происходит секреция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Нарастающая секреция этих гонадотропинов стимулирует рост фолликулов в яичниках и синтез эстрогенов, под влиянием которых развиваются вторичные половые признаки: рост молочных желез, оволосение по женскому типу и формирование менструальной функции [8–11].

В периоде полового созревания рост и развитие молочных желез происходит в течение 2–3 лет, становление менструальной функции — в течение 5–7 лет. Длительность менструального цикла варьирует в пределах 21–35 дней. В первый год у 50% девочек менструальный цикл ановуляторный, длительность менструального цикла составляет 21–45 дней. У 5% девочек в течение первых трех лет продолжительность менструального цикла существенно уменьшается [1,2,7].

По данным научных исследований, в раннем репродуктивном периоде у 48,57% девочек стадии развития молочных желез соответствуют физиологическим колебаниям [4,10]. У 44% девочек в условиях города Баку отмечается III стадия развития молочных желез, проявляющаяся увеличением молочных желез и околососковой области, отсутствием четких контуров. У 40% девочек отмечается IV стадия развития молочных желез с наличием четких контуров молочной железы и соска. У 12% девочек наблюдается II стадия развития молочных желез, при которой железа и сосок приподняты над поверхностью в виде небольшого бугорка и увеличен диаметр околососковой зоны [5].

Изучение особенностей подмышечного и надлобкового оволосения позволили установить, что у 28% девушек к 17 годам отмечается III стадия оволосения с наличием вьющихся волос в подмышечной области, у 20% — II стадия подмышечного оволосения с наличием единичных волос в подмышечной области.

Изучение особенностей роста волос на лобке показывает следующее: у 40% подростков наблюдается III стадия надлобкового оволосения с наличием темных грубых волос,

распространяющихся по лобку; у 32% — IV стадия надлобкового оволосения, проявляющаяся наличием густых волос, распространяющихся по всему лобку, при чем надлобковое оволосение у этих девушек соответствует оволосению женщин в репродуктивном периоде; у 24% подростков — II стадия развития надлобкового оволосения, проявляющаяся наличием редких длинных прямых волос на половых губах. У 80% девочек в возрасте 16–17 лет уже сформирована менструальная функция; у 20% — нерегулярность менструального цикла [5].

Исследования, проведенные в России, позволили установить, что у девушек в раннем репродуктивном периоде (в возрасте 17–19 лет) наблюдается III–IV стадия развития молочных желез, III стадия подмышечного и надлобкового оволосения и сформирована менструальная функция [3,6,12].

У девушек, проживающих в городе Нахичевань, развитие молочных желез соответствует $2,56 \pm 0,09$ стадии, подмышечное оволосение — $2,26 \pm 0,08$ стадии, надлобковое оволосение — $1,97 \pm 0,07$ стадии, в основном с нерегулярным менструальным циклом [7].

По данным К.Р. Әкбарлі [4], у практически здоровых юных девушек в раннем репродуктивном периоде развитие молочных желез находится на $2,98 \pm 0,11$ стадии, подмышечное оволосение — на $3,0 \pm 0,05$ стадии, надлобковое оволосение — на $2,96 \pm 0,11$ стадии.

Следует отметить, что в литературе практически отсутствуют сведения об особенностях развития вторичных половых признаков у девушек с общим и генитальным инфантилизмом в раннем репродуктивном периоде.

Исходя из актуальности настоящей проблемы, определена цель данного исследования.

Цель исследования — изучить выраженность вторичных половых признаков у девушек с общим и генитальным инфантилизмом в раннем репродуктивном периоде.

Материалы и методы исследования

Обследовано 150 девушек с общим и генитальным инфантилизмом. Всем обследуемым проведены клинические, функциональные, гормональные, биохимические, радиологические, генетические и лабораторные исследования. Средний возраст девушек составил $19,56 \pm 0,13$ (17–22) года. Средний вес — $55,37 \pm 1,56$ (32–98) кг, рост — $1,57 \pm 0,13$ (1,36–1,71) м. Массо-ростовой индекс составил $22,5 \pm 0,48$ (15–48). Полученные результаты

Таблиця 1

Стадии развития вторичных половых признаков у девушек с общим инфантилизмом (гипогонадотропным гипогонадизмом) и у практически здоровых, M±Se (min-max)

Показатель	Группа обследуемых		p
	девушки с общим инфантилизмом (n=113)	практически здоровые девушки (n=30)	
Молочные железы (Ma)	1,32±0,08 (1-2)	2,73±0,03 (2-3)	<0,05
Подмышечное оволосение (Ax)	2,32±0,03 (2-3)	2,9±0,05 (2-3)	<0,05
Надлобковое оволосение (Pb)	2,9±0,06 (2-3)	3,1±0,02 (2-3)	<0,05
Гирсутное число, баллы	8,12±0,13 (6-15)	6,21±0,12 (2-7)	<0,05

Примечание: p – достоверность признака.

сравнены с аналогичными показателями 30 практически здоровых девушек в раннем репродуктивном периоде.

Изучен анамнез девушек. Так, средний вес девочек при рождении был в пределах 3082,4±53,1 (1700 5500) г, рост – 48,9±0,21 (42–55) см. Из 150 девочек 18 (12%) родились с массой ≥4000 г. Таким образом, у 12% девочек при рождении отмечалась макросомия.

Изучен анамнез матерей девушек с общим и генитальным инфантилизмом: у 38 (25,3%) матерей отмечались преждевременные роды, из них у 16 (10,7%) вес плода был <2500 г, у 22 (14,6%) – ≥2500 г. Из 150 новорожденных у 31 (20,7%) наблюдалась задержка внутриутробного роста.

При исследовании частоты перенесенных заболеваний девушек установлена высокая частота детских и инфекционных болезней (14,6%), острых респираторных вирусных инфекций (10,3%), хронических соматических заболеваний (18,7%), анемии (10,4%), невроза и неврастению (6,5%). Значительно с меньшей частотой выявлена гиперпролактинемия (4,3%), заболевание щитовидной железы (4,53%), миопия (3,7%), ревматизм (3,4%), вегетососудистая дистония (3,5%), ожирение (3,2%).

Таким образом, у девушек с общим и генитальным инфантилизмом установлена высокая частота хронических соматических заболеваний.

При обследовании девушек в раннем репродуктивном периоде выявлен средний возраст менархе в 15,95±0,12 (12–18) года, длительность менструального цикла – 51,66±1,54

(15–120) дня, длительность менструации – 5,24±0,16 (2–10) дня. Следует отметить, что у 74 (49,3%) обследуемых девушек отмечена аменорея, из них у 22 (29,7%) – первичная, у 52 (34,7%) – вторичная.

При изучении частоты гинекологических заболеваний у девушек выявлена высокая частота (13,1%) опухолевых и опухолевидных процессов яичников.

Выраженность вторичных половых признаков определена по шкале J.Tanner.

Гирсутное число в обследованных девушек определено по шкале Ферримана Голвея с балльной оценкой полученных данных. При гирсутном числе менее 8 баллов оволосение считалось нормальным; оволосение от 8–15 баллов отражало легкую степень гирсутизма, 16–25 баллов – среднюю степень тяжести гирсутизма, более 25 баллов – выраженный гирсутизм.

Результаты полученных исследований статистически обработаны с учетом современных требований. Групповые показатели расположены в вариационный ряд. Для каждой группы определено среднее арифметическое значение (M), среднее квадратическое отклонение средней арифметической (σ), стандартная ошибка (Se), а также минимальное (min) и максимальное (max) значение рядов.

Все вычисления проведены с применением стандартных компьютерных программ «Statgraph», предназначенных для параметрических и непараметрических методов расчета средних значений.

Таблиця 2

Выраженность вторичных половых признаков у девушек с генитальным инфантилизмом (нормогонадотропным гипогонадизмом) и у практически здоровых, M±Se (min-max)

Показатель	Группа обследуемых		p
	девушки с генитальным инфантилизмом (нормогонадотропным гипогонадизмом) (n=29)	практически здоровые девушки (n=30)	
Молочные железы (Ma)	2,7±0,09 (2-3)	2,73±0,03 (2-3)	>0,05
Подмышечное оволосение (Ax)	2,79±0,12 (2-3)	2,9±0,05 (2-3)	>0,05
Надлобковое оволосение (Pb)	2,94±0,11 (2-4)	3,1±0,02 (2-3)	>0,05
Гирсутное число, баллы	6,18±0,16 (2-14)	6,21±0,12 (2-7)	>0,05

Таблиця 3

Показатели развития вторичных половых признаков и гирсутного числа у девушек с генитальным инфантилизмом (гипергонадотропным гипогонадизмом) и у практически здоровых, $M \pm Se$ (min-max)

Показатель	Группа обследуемых		P
	девушки с генитальным инфантилизмом (гипергонадотропным гипогонадизмом) (n=8)	практически здоровые девушки (n=30)	
Молочные железы (Ma)	1,19±0,09 (1-2)	2,73±0,03 (2-3)	<0,05
Подмышечное оволосение (Ax)	3,45±0,06 (2-4)	2,9±0,05 (2-3)	<0,05
Надлобковое оволосение (Pb)	3,57±0,07 (2-4)	3,1±0,02 (2-3)	<0,05
Гирсутное число, баллы	15,9±0,18 (9-21)	6,21±0,12 (2-7)	<0,05

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие девушек.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования определена выраженность вторичных половых признаков у девушек с общим (гипогонадотропным гипогонадизмом) и генитальным (нормо- и гипергонадотропным гипогонадизмом) инфантилизмом. Выявленность вторичных половых признаков у девушек с общим инфантилизмом представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у девушек с общим инфантилизмом, находящихся в раннем репродуктивном периоде, наблюдается существенное отставание в развитии молочных желез, подмышечном и надлобковом оволосении по сравнению с аналогичными показателями практически здоровых девушек ($p < 0,05$).

В то же время, у девушек с общим инфантилизмом отмечается существенное увеличение гирсутного числа, что отражает наличие легкого гирсутизма у данного контингента девушек.

Особенности развития вторичных половых признаков у девушек с генитальным инфантилизмом (нормогонадотропным гипогонадизмом) представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у девушек с генитальным инфантилизмом (нормогонадотропным гипогонадизмом) развитие вторичных половых желез соответствует показателям практически здоровых девушек ($p > 0,05$). Следует отметить, что гирсутное число находится в пределах физиологических колебаний.

Особенности развития вторичных половых признаков у девушек с генитальным инфантилизмом (гипергонадотропным гипогонадизмом) представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, у девушек с гипергонадотропным гипогонадизмом отмечается существенное отставание в развитии молочных желез при существенном увеличении оволосения подмышечной и надлобковой области ($p < 0,05$).

Следует отметить достоверно высокий показатель гирсутного числа в обследуемых девушках, что отражает среднюю степень тяжести гирсутизма ($p < 0,05$).

Сравнительные показатели развития вторичных половых признаков при общем и генитальном инфантилизме представлены в таблице 4.

Таблиця 4

Сравнительные показатели развития вторичных половых признаков при общем и генитальном инфантилизме, $M \pm Se$ (min-max)

Показатель	Группа обследования			P
	общий инфантилизм	генитальный инфантилизм		
	гипогонадотропный гипогонадизм (n=113)	нормогонадотропный гипогонадизм (n=29)	гипергонадотропный гипогонадизм (n=8)	
	P ₁	P ₂	P ₃	
Молочные железы (Ma)	1,32±0,08 (1-2)	2,7±0,09 (2-3)	1,19±0,09 (1-2)	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ <0,05
Подмышечное оволосение (Ax)	2,32±0,03 (2-3)	2,79±0,12 (2-3)	3,45±0,06 (2-4)	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
Надлобковое оволосение (Pb)	2,9±0,06 (2-3)	2,94±0,11 (2-4)	3,57±0,07 (2-4)	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
Гирсутное число, баллы	8,12±0,13 (6-15)	5,91±0,16 (2-14)	15,9±0,18 (9-21)	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05

Как видно из таблицы 4, при гипер- и гипогонадотропном гипогонадизме наблюдается существенное отставание в развитии молочных желез при значительном увеличении подмышечного и надлобкового оволосения у данного контингента девушек ($p < 0,05$).

Следует отметить высокие показатели гирсутного числа при гипо- и гипергонадотропном гипогонадизме, что отражает различную выраженность гирсутизма у больных с общим и генитальным (гипергонадотропным гипогонадизмом) инфантилизмом.

Выводы

Таким образом, у девушек с общим инфантилизмом (гипогонадотропным гипогонадиз-

мом) отмечается существенное отставание в развитии вторичных половых признаков на фоне легкого гирсутизма.

При генитальном инфантилизме (гипергонадотропном гипогонадизме) наблюдается выраженность подмышечного и надлобкового оволосения на фоне отставания в развитии молочных желез. У девушек с гипергонадотропным гипогонадизмом отмечается высокий показатель гирсутного числа, что отражает среднюю степень гирсутизма. При нормогонадотропном гипогонадизме развитие вторичных половых признаков соответствует аналогичным показателям практически здоровых девушек.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

References/Література

1. Bozzola M, Bozzola E, Montalbano C, Stamati FA. (2018). Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 23: 57–61.
2. Charania JS, Salaskar VV. (2014). Disorder of sexual development in menstrual dysfunction. *J Obstet Gynaecol India*. 63 (3): 190–195.
3. Dankova IV, Goncharova SV. (2013). Prognostirovanie reproduktivnogo potentsiala u devochek, rodivshihся s zaderzhkoy vnutritrobnogo razvitiya. *Reproduktivnoe zdorove detey i podrostkov*. 5: 32–39. [Данькова ИВ, Гончарова СВ. (2013). Прогнозирование репродуктивного потенциала у девочек, родившихся с задержкой внутриутробного развития. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 5: 32–39].
4. Əkbərlı KR, Əliyeva EM, Qarasova MA. (2014). Erkən reproduktiv dövrə ə amenoreyalı qızlarda cinsi inkisafın xususiyətləri. *Azərbaycan təbabətin muasir nailiyyətləri*. 3: 203–206.
5. Fatalieva LM, Alieva EM. (2005). Osobennosti fizicheskogo i polovogo razvitiya devochek v periode polovogo razvitiya v usloviyah g. Baku. *J. Sa*. [Фаталиева ЛМ, Алиева ЭМ. (2005). Особенности физического и полового развития девочек в периоде полового развития в условиях г. Баку. *J. Saglamliq*. 7: 14–17].
6. Filatova OV, Harchenko EV. (2015). Osobennosti vzaimosvyazi parametrov fizicheskogo i polovogo razvitiya podrostkov Barnaula. *Acta Biologica Sibirica*. 3 4: 7–23. [Филатова ОВ, Харченко ЕВ. (2015). Особенности взаимосвязи параметров физического и полового развития подростков Барнаула. *Acta Biologica Sibirica*. 3 4: 7–23].
7. Mustafayeva IR, Əliyeva EM, Səfərgəliyeva AR, Poladova NM. (2008). Naxcivan səhəri səraitində cinsi yetiskənlik dövründə 16–17 yaşlı qızlarda II-li cinsi əlamətlərin formalasmasının və ultrasəs muayinəsinin xususiyətləri. 4: 41–44.
8. Nadzhi LA, Alieva EM, Efendieva AG. (2010). Osobennosti razvitiya vtorichnyih polovoyih priznakov i stanovleniya menstrualnoy funktsii devochek v dinamike perioda polovogo sozrevaniya. *Salamlyig*. 7: 68–73. [Наджи ЛА, Алиева ЭМ, Эфендиева АГ. (2010). Особенности развития вторичных половых признаков и становления менструальной функции девочек в динамике периода полового созревания. *Сальмлыг*. 7: 68–73].
9. Palmert MR, Dunkel L. (2012). Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med*. 366: 443–453.
10. Puzikova OZ, Moskovkina AV, Bezhenar VF. (2018). Sindrom giperandrogenii u devochek-podrostkov: osobennosti klinicheskikh proyavleniy i ranney diagnostiki. *Pediatriya. Zhurnal im GN Speranskogo*. 97 (6): 187–191. [Пузикова ОЗ, Московкина АВ, Беженар ВФ. (2018). Синдром гиперандрогении у девочек-подростков: особенности клинических проявлений и ранней диагностики. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 97 (6): 187–191].
11. Rusyn LP, Malyar VA, Malyar V. (2014). Reproductive health in adolescent girls in puberty, born with underweight. *Lik Sprava*. 12: 65–68.
12. Zhukovets IV, Bystritskaya TS. (2012). Osobennosti formirovaniya reproduktivnoy sistemy u devochek s disfunktsiyey gipotalamusa. *Doktor Ru*. 1 (69): 52–55. [Жуковец ИВ, Быстрицкая ТС. (2012). Особенности формирования репродуктивной системы у девочек с дисфункцией гипоталамуса. *Доктор Ру*. 1 (69): 52–55].

Відомості про авторів:

Гасанли Понай Гейрат гизи — аспірант каф. акушерства та гінекології І Азербайджанського медичного університету. Адреса: Азербайджанська Республіка, м. Баку, вул. Гасимзаде, 14. Стаття надійшла до редакції 13.10.2020 р.; прийнята до друку 07.03.2021 р.

Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць

Гормональна функція жовтого тіла, трофобласта і плаценти у жінок, які завагітніли двійнями після лікування безплідності

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 22-29; doi 10.15574/PP.2021.85.22

For citation: Tumanova LE, Kolomiets EV. (2021). Hormonal function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant twins who were previously treated for infertility. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 22-29. doi 10.15574/PP.2021.85.22

Мета – вивчити гормональну функцію жовтого тіла, трофобласта і плаценти у жінок, які завагітніли двійнями, із різними видами безплідності в анамнезі.

Матеріали та методи. Вивчено гормональні показники в 7–14 тижнів вагітності у 87 жінок, вагітних двійнями.

Вивчення гормональних показників проведено в трьох групах (шести підгрупах): I група — вагітні, які мали в анамнезі ендокринну безплідність: Ia — 21 пацієнтка після допоміжних репродуктивних технологій (екстракорпорального запліднення) — ДРТ (ЕКЗ), Ib — 10 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; II група — вагітні, які мали в анамнезі безплідність запального генезу: IIa — 35 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIb — 6 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; III група — вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність, запального генезу з ендокринним, IIIa — 10 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIIb — 5 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ.

Вивчено вміст плацентарних гормонів у динаміці вагітності в 7–10 та в 11–14 тижнів: естрадіол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини (β-ХГЛ) та асоційований з вагітністю плазмопротейн (PAPP-A). Естрадіол, прогестерон визначено імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «Delfia» на аналізаторі «1420 Victor 2» фірми «Perken Elmer» (США); а β-ХГЛ та PAPP-A — імунохемілюмінісцентним методом на тест-системах виробника «Siemens».

Результати. Під час динамічного спостереження за гормональними показниками крові жінок усіх трьох груп протягом I триместру виявлено прогресивне збільшення вмісту естрадіолу та прогестерону.

При цьому темпи збільшення вмісту естрадіолу у крові в динаміці вагітності були більшими, ніж прогестерону. При двійнях (після ЕКЗ) зростання прогестерону сягало понад 50%, а естрадіолу — до 30–40% і практично не залежало від чинника безпліддя.

При багатоплідній самостійній вагітності збільшення прогестерону досягло близько 40–60% (найнижчий приріст був при поєднаній безплідності), а зростання естрадіолу — близько 75% і практично не різнилося по групах.

У терміні 7–10 тижнів вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою в жінок після ЕКЗ відносно показників у пацієнток після самостійного запліднення.

У цей термін рівень прогестерону не залежав від форми безплідності. Аналогічні зміни спостерігалися відносно рівня естрадіолу в обстежених жінок. Співвідношення прогестерон/естрадіол практично не різнилося по групах.

Рівень естрадіолу у крові жінок (11–14 тижнів вагітності) також практично не різнився як залежно від форми безплідності, так і від методу запліднення.

У 11–14 тижнів порівняння показників рівня прогестерону показало достовірно високі показники в жінок із багатоплідною вагітністю після ДРТ, що свідчить про інтенсивну гормонопродукуючу функцію за рахунок плацент двох плодів.

Слід зазначити, що при ендокринній та поєднаній безплідності в жінок після ЕКЗ були достовірно вищими показники порівняно зі значеннями в жінок аналогічних груп після самостійного запліднення.

Вміст статевих гормонів і в 7–10 тижнів, і в 11–14 тижнів вагітності в усіх групах після ДРТ був вищим, ніж при вагітності шляхом природного запліднення.

Рівень прогестерону в 11–14 тижнів вагітності двома плодами в жінок після природного запліднення становив $256,45 \pm 27,6$ нмоль/л, тоді як такий самий показник у вагітних двома плодами після ДРТ дорівнював $337,5 \pm 26,7$ нмоль/л.

Більш тривале (до 13 тижнів) зниження коефіцієнта прогестерон/естрадіол репрезентує більш виражену відносну прогестеронову недостатність і гіперестрогенію в жінок після ДРТ.

Високі рівні прогестерону в I триместрі вагітності, особливо в жінок після ДРТ (Ia, IIa, IIIa групи) були результатом інтенсивної підтримувальної терапії прогестагенами, що необхідно для забезпечення гестаційного процесу в I триместрі в програмі ДРТ.

Також досліджено показники β-ХГЛ та PAPP-A у жінок в 11–14 тижнів вагітності по групах, як класичні маркери скринінгу природжених вад розвитку плода та ризику виникнення ускладнень вагітності. Так, PAPP-A при вагітностях після ДРТ достовірно не відрізнявся від такого при вагітностях шляхом природного запліднення, але мав тенденцію до підвищення при багатоплідній вагітності.

Висновки. У 7–10 тижнів вагітності двійнями після ДРТ у жінок були вищими показники естрадіолу та прогестерону, ніж у вагітних двійнями шляхом природного запліднення. У 11–14 тижнів вагітності двійнями естрадіол не відрізнявся в жінок по групах і не залежав від методу запліднення, а рівень прогестерону був вищим у вагітних після ДРТ. При двійнях (після ДРТ) темп зростання прогестерону був вищим, ніж естрадіолу. При самостійному заплідненні темпи зростання естрадіолу значно випереджали зростання рівня прогестерону у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

Концентрація асоційованого з вагітністю плазмопротейну (PAPP-A) при вагітностях після ДРТ достовірно не відрізнялася від такої при вагітностях шляхом природного запліднення і не залежала від фактора виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: естрадіол, прогестерон, β-ХГЛ, PAPP-A, вагітність двійнями після безплідності.

Hormonal function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant twins who were previously treated for infertility

L.E. Tumanova, E.V. Kolomiets

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv

Purpose — to study the hormonal function of the corpus luteum, trophoblast.

Materials and methods. We have studied hormonal parameters from 7 to 14 weeks of pregnancy in 87 women with twins.

The study of hormonal parameters was carried out in three groups (six subgroups): Group I — pregnant women who had a history of endocrine infertility: Ia — 21 patients after IVF, Ib — 10 patients who became pregnant on their own after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF; Group II — pregnant women with a history of infertility of inflammatory genesis: IIa — 35 patients after IVF, IIb — 6 patients who became pregnant on their own after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF; Group III — pregnant women who had a history of combined infertility, inflammatory genesis with endocrine, IIIa — 10 patients after IVF, IIIb — 5 patients who became pregnant on their own after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF. The content of placental hormones in the dynamics of pregnancy at 7–10 and 11–14 weeks was studied: estradiol (E2), progesterone, human chorionic gonadotropin (β-hCG) and pregnancy-associated plasmaprotein (PAPP-A).

Determination of E2, progesterone was carried out by enzyme immunoassay using standard kits of the «Delfia» system on an analyzer «1420 Victor 2» from Perken Elmer (USA). β -hCG and PAPP-A were determined by the immunochemiluminescent method using test systems manufactured by Siemens.

Results. During dynamic monitoring of hormonal parameters in the blood of women of all three groups during the first trimester, we revealed a progressive increase in the content of estradiol and progesterone.

At the same time, the rate of increase in the content of estradiol in the blood in the dynamics of pregnancy was greater than that of progesterone. With twins (after IVF), the increase in progesterone reached more than 50%, and the increase in estradiol up to 30–40%, practically did not depend on the cause of infertility.

With multiple independent pregnancies, the increase in progesterone reached \approx 40–60% (the lowest increase was with combined infertility), and the increase in estradiol \approx 75% and practically did not differ across groups.

At 7–10 weeks of gestation, the progesterone concentration was significantly higher in women after IVF compared to those in patients after spontaneous fertilization.

In this period, the level of progesterone did not depend on the form of infertility. Similar changes were observed with the level of estradiol in the surveyed women.

The progesterone/estradiol ratio was virtually the same across the groups.

The level of estradiol in the blood of women (11–14 weeks of pregnancy) also practically did not differ, both depending on the form of infertility and the method of fertilization.

At 11–14 weeks, comparing progesterone levels, it is necessary to note reliably high rates in women with multiple pregnancies after IVF, which indicates an intense hormone-producing function due to the placentas of two fetuses.

It should be noted that with endocrine and combined infertility in women after IVF with twins, there were significantly higher rates compared to those of women in similar groups after self-fertilization.

The content of sex hormones at both 7–10 and 11–14 weeks in all groups during pregnancies after IVF was higher than during pregnancies with natural fertilization.

The content of sex hormones at both 7–10 and 11–14 weeks in all groups during pregnancies after IVF was higher than during pregnancies with natural fertilization.

The progesterone level in pregnant women at 11–14 weeks with a two-fetal natural pregnancy was 256.45 ± 27.6 nmol/L, while the same indicator in pregnant women with two fetuses after IVF was 337.5 ± 26.7 nmol/L.

A longer (up to 13 weeks) decrease in the progesterone/estradiol ratio represents a more pronounced relative progesterone deficiency and hyperestrogenism in women after IVF.

High levels of progesterone in the first trimester of pregnancy, especially in women after IVF (Ia, IIa, IIIa groups) were the result of intensive maintenance therapy with progestogens, which is necessary to ensure the gestational process in the I trimester in the IVF program.

We also studied the indicators of β -hCG and PAPP-A in pregnant women 11–14 weeks. by groups, as classic markers of screening for congenital malformations of the fetus and the risk of complications of pregnancy. Thus, PAPP-A in pregnancies after IVF did not significantly differ from pregnancies with natural fertilization, but had a tendency to increase in multiple pregnancies.

Conclusions. At 7–10 weeks of pregnancy, women with twins after IVF had higher levels of estradiol and progesterone than in women with twins after natural fertilization. At 11–14 weeks of pregnancy in women with twins, estradiol did not differ between groups and did not depend on the method of fertilization, and the level of progesterone was higher in pregnant women after IVF. With twins (after IVF), the growth rate of progesterone is higher than that of estradiol. With self-fertilization, the growth rate of estradiol significantly outpaced the growth of progesterone levels in pregnant women with a history of endocrine and concomitant infertility.

The concentration of pregnancy-associated plasmaprotein (PAPP-A) in pregnancies after IVF did not significantly differ from pregnancies with natural fertilization and did not depend on the cause of infertility.

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Key words: estradiol, progesterone, β -hCG, PAPP-A, twin pregnancy after infertility.

Гормональная функция жёлтого тела, трофобласта и плаценты у женщин, забеременевших двойнями после лечения бесплодия

Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец

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

Цель — изучить гормональную функцию жёлтого тела, трофобласта и плаценты у беременных двойнями женщин с разными видами бесплодия в анамнезе.

Материалы и методы. Изучены гормональные показатели в 7–14 недель беременности у 87 женщин, беременных двойнями.

Изучение гормональных показателей проведено в трёх группах (шести подгруппах): I группа — беременные, у которых было в анамнезе эндокринное бесплодие: Ia — 21 пациентка после вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения) — ВРТ (ЭКО), Ib — 10 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ; II группа — беременные, у которых в анамнезе было бесплодие воспалительного генеза: IIa — 35 пациенток после ВРТ (ЭКО), IIб — 6 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ; III группа — беременные, у которых было в анамнезе сочетанное бесплодие, воспалительного генеза с эндокринным, IIIa — 10 пациенток после ВРТ (ЭКО), IIIб — 5 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ.

Изучено содержание плацентарных гормонов в динамике беременности в 7–10 и 11–14 недель: эстрадиол, прогестерон, хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ) и ассоциированный с беременностью плазмопротеин (PAPP-A). Определение эстрадиола, прогестерона проведено иммуноферментным методом при помощи стандартных наборов системы «Delfia» на анализаторе «1420 Victor 2» фирмы «Perken Elmer» (США), а β -ХГЧ и PAPP-A — иммунохемилюминесцентным методом на тест-системах производителя «Siemens».

Результаты. При динамическом наблюдении за гормональными показателями в крови женщин всех трёх групп на протяжении I триместра выявлено прогрессивное увеличение содержания эстрадиола и прогестерона.

При этом темпы увеличения содержания эстрадиола в крови женщин в динамике беременности были больше, чем прогестерона. При двойнях (после ЭКО) увеличение прогестерона достигало более 50%, а увеличение эстрадиола — до 30–40% и практически не зависело от причины бесплодия.

При многоплодной самостоятельной беременности увеличение прогестерона достигало около 40–60% (самый низкий прирост был при сочетанном бесплодии), а увеличение эстрадиола — около 75% и практически не отличалось по группам.

В сроке 7–10 недель беременности концентрация прогестерона была достоверно выше у женщин после ЭКО по сравнению со значениями у пациенток после самостоятельного оплодотворения.

В этом сроке уровень прогестерона не зависел от формы бесплодия. Аналогичные изменения наблюдались и с уровнем эстрадиола у обследованных женщин.

Соотношение прогестерон/эстрадиол практически не отличалось по группам.

Уровень эстрадиола в крови женщин (11–14 недель беременности) также практически не отличался, как в зависимости от формы бесплодия, так и от метода оплодотворения.

В 11–14 недель беременности сравнение показателей прогестерона показало достоверно высокие показатели у женщин с многоплодной беременностью после ВРТ, что свидетельствует об интенсивной гормонопродуцирующей функции за счёт плацент двух плодов.

Необходимо отметить, что при эндокринном и сочетанном бесплодии у женщин после ЭКО двойнями были достоверно выше показатели относительно значений у женщин аналогичных групп после самостоятельного оплодотворения.

Содержание половых гормонов и в 7–10, и в 11–14 недель беременности во всех группах после ВРТ было выше, чем при беременности путем естественного оплодотворения.

Уровень прогестерона в 11–14 недель беременности двумя плодами у женщин после естественного оплодотворения был $256,45 \pm 27,6$ нмоль/л, тогда как такой же показатель у беременных двумя плодами после ВРТ составил $337,5 \pm 26,7$ нмоль/л.

Более длительное (до 13 недель) снижение коэффициента прогестерон/эстрадиол презентует более выраженную относительную прогестероновую недостаточность и гиперестрогению у женщин после ВРТ.

Высокие уровни прогестерона в I триместре беременности, особенно после ВРТ (Ia, IIa, IIIa группы), были результатом интенсивной поддерживающей терапии прогестагенами, что необходимо для обеспечения гестационного процесса в I триместре в программе ВРТ.

Также исследованы показатели β -ХГЧ и РАРР-А в 11–14 недель беременности по группам, как классические маркеры скрининга врожденных пороков развития плода и риска возникновения осложненной беременности. Так, РАРР-А при беременностях после ВРТ достоверно не отличался от такового при беременностях путем естественного оплодотворения, но имел тенденцию к повышению при многоплодной беременности.

Выводы. В 7–10 недель беременности двойнями после ВРТ у женщин имели место более высокие показатели эстрадиола и прогестерона, чем у беременных двойнями после естественного оплодотворения. В 11–14 недель беременности двойнями эстрадиол не отличался у женщин по группам и не зависел от метода оплодотворения, а уровень прогестерона был выше у беременных после ВРТ. При двойнях (после ВРТ) темп роста прогестерона был выше, чем эстрадиола. При самостоятельном оплодотворении темпы роста эстрадиола значительно опережали рост уровня прогестерона у беременных с эндокринным и сочетанным бесплодием в анамнезе.

Концентрация ассоциированного с беременностью плазмопротеина (РАРР-А) при беременностях после ВРТ достоверно не отличалась от беременностей путем естественного оплодотворения и не зависела от причины бесплодия.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: эстрадиол, прогестерон, β -ХГЧ, РАРР-А, беременность двойнями после бесплодия.

На сьогодні вивчення гормональної функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти є дуже доцільним.

Під час вагітності плацента продукує основні білкові гормони, кожен з яких відповідає певному гіпофізарному або гіпоталамічному гормону і має схожі біологічні та імунологічні властивості [4]. Так, хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) є важливим біомаркером для виявлення вагітності та пов'язаних із вагітністю розладів, а також корисним онкомаркером, особливо в лікуванні трофобластичної хвороби та новоутворень статевих клітин. Він також є складовою деяких пренатальних скринінгових тестів на синдром Дауна [12].

Хоріонічний гонадотропін — «гормон вагітності», є глікопротеїном, схожий за дією з лютеїнізуючим гормоном. Подібно до всіх глікопротеїнів, він складається з двох ланцюгів: α і β . Виділяють інтактний ХГЛ (α/β -гетеродимер) і вільну β -субодиницю ХГЛ. α -субодиниця — практично ідентична у всіх глікопротеїнів, а β -субодиниця — унікальна для кожного гормону [1].

У регулярній «інтактній» гетеродимерній формі він виробляється майже виключно трофобластом, точніше, цитотрофобластом і синцитіотрофобластом зрілої плаценти [9].

Протягом перших тижнів вагітності інтактний гетеродимерний ХГЛ є переважною формою ХГЛ у крові матері, що становить $>95\%$ загального ХГЛ у кровообігу матері. Вільна β -субодиниця ХГЛ становить $<10\%$ загальної кількості ХГЛ у материнській крові на дуже ранніх термінах вагітності та зменшується приблизно до $0,5\text{--}2\%$ після 8-го тижня [10].

У регулярній «інтактній» гетеродимерній формі він виробляється майже виключно трофобластом, точніше, цитотрофобластом і синцитіотрофобластом зрілої плаценти [9].

Протягом перших тижнів вагітності інтактний гетеродимерний ХГЛ є переважною формою ХГЛ у крові матері, що становить $>95\%$ загального ХГЛ у кровообігу матері. Вільна β -субодиниця ХГЛ становить $<10\%$ загальної кількості ХГЛ у материнській крові на дуже ранніх термінах вагітності та зменшується приблизно до $0,5\text{--}2\%$ після 8-го тижня [10].

За нормальної вагітності пікові показники становлять приблизно від 20 тис. до 100 тис. МО/л, тому ХГЛ у сироватці крові зазвичай не виявляється через 4–6 тижнів після вагітності [11].

Вільна α -ХГЛ становить $<10\%$ від загальної кількості циркулюючого ХГЛ у I триместрі, але збільшується протягом усієї вагітності, досягаючи $30\text{--}60\%$ до терміну пологів [13].

Хоріонічний гонадотропін людини — це результат взаємодії статевих стероїдів, цитокінів, рилізінг-гормону, факторів росту, інгібіну та активіну. ХГЛ з'являється на 8-й день після овуляції, через день після імплантації. Функції ХГЛ надзвичайно чисельні: він підтримує розвиток і функцію жовтого тіла вагітності до 7 тижнів, бере участь у продукції стероїдів плодом: дегідроепіандростерон-сульфату фетальною зоною наднирників та тестостерону яєчками плода чоловічої статі, таким чином впливаючи на формування статі. Виявлена експресія гену ХГЛ у тканинах плода: нирках, наднирниках, що вказує на участь ХГЛ у розвитку цих органів. Вважають, що він має імуносупресивну дію і є одним з основних компонентів «блокуючих властивостей сироватки», попереджаючи відторгнення, чужерідного плода для імунної системи матері. Рецептори до ХГЛ знайдені в міометрії та його судинах; імовірно, що ХГЛ відіграє не останню роль у регуляції функції матки та вазодилатації.

Крім того, рецептори до ХГЛ експресуються в щитоподібній залозі, що пояснює стимулюючу активність цього органу під впливом ХГЛ [14].

Вагітні жінки, які виношують дитину з трисомією 21 (синдромом Дауна), мають підвищену концентрацію ХГЛ та β -ХГЛ у сироватці крові. Визначення ХГЛ або β -ХГЛ разом з α -фетопротеїном, інгібіном-А та естріолом у материнській сироватці широко використовуються для скринінгу синдрому Дауна у II триместрі, тоді як визначення β -ХГЛ та білка РАРР-А плазми крові в поєднанні з вимірюванням товщини шийної складки застосовується для скринінгу в I триместрі [2].

Біохімічний скринінг I триместру вагітності, «подвійний тест» (вільна β -ХГЛ і РАРР) проводиться для оцінки ризику можливої хромосомних аномалій плода (синдрому Дауна, Едвардса та Патау). Дослідження проводиться між 9-м і 13-м тижнями + 6 днів вагітності. Оптимальні терміни проведення дослідження — від 11 до 13 тижнів вагітності. При направленні заповнюється спеціальний бланк, в якому зазначаються індивідуальні дані вагітної (вік, вага, наявність додаткових чинників ризику) та результати ультразвукового дослідження — УЗД (дата УЗД, КТР, кількість плодів, термін вагітності на УЗД) [3].

Асоційований із вагітністю протеїн А плазми (РАРР-А) належить до цинкзмісних ферментів. Під час вагітності він у великих кількостях виробляється фібробластами у зовнішньому шарі плаценти і децидуальної оболонки та виявляється в материнському кровотоку у вигляді високомолекулярної білкової фракції. Фермент РАРР-А відщеплює від інсуліноподібного фактора росту білкові фрагменти і підвищує його біологічну активність, завдяки цьому забезпечується повноцінний ріст і розвиток плаценти. Крім цього, він здатний інактивувати деякі ферменти в крові (трипсин, еластазу, плазмін) і модулювати імунну відповідь материнського організму. Його вміст у крові зростає з прогресуванням вагітності. Він суттєво не залежить від таких параметрів, як стать і маса тіла дитини. Тільки в період інтенсивного формування плаценти (7–14-й тиждень вагітності) відмічається сильний взаємозв'язок між рівнем РАРР-А і концентрацією естрадіолу. Після пологів РАРР-А швидко знижується протягом декількох днів [5].

При хромосомних аномаліях із вадами розвитку плода концентрація РАРР-А в крові значно зменшується з 8-го по 14-й тиждень

вагітності. Найбільш різке зниження відмічається при трисоміях по 21-й, 18-й і 13-й хромосомах. При синдромі Дауна показник РАРР-А на порядок нижчий, ніж у нормі. Ще більш різко рівень РАРР-А в сироватці крові матері падає за наявності у плода генетичної патології з чисельними вадами розвитку — синдромі Корнеллі де Ланге. Після 14-го тижня вагітності цінність даного показника як маркера ризику хромосомних аномалій втрачається, оскільки рівень відповідає нормі, навіть при патології [6].

Низький показник РАРР-А у I триместрі вказує на підвищений ризик розвитку ускладнень вагітності.

У недавньому багатоцентровому дослідженні біохімічний скринінг I триместру з цими маркерами протягом 11, 12 і 13 тижнів вагітності дав показники точності виявлення генетичних аномалій відповідно 87%, 85% і 82%, а показник хибно позитивних результатів становив 5%. Скринінг II триместру на 15–18-му тижнях вагітності за допомогою АФП, β -ХГЛ, естріолу дав рівень виявлення 81%. Вищі показники виявлення були отримані при поєднанні скринінгу I та II триместру [8].

Максимальний рівень ХГЛ спостерігається у 8–10 тижнів вагітності, залишаючись таким до 34 тижнів.

Другим основним гормоном, необхідним для сприятливого настання, перебігу і завершення вагітності, є прогестерон. До 7 тижнів гестації основним джерелом прогестерону є жовте тіло вагітності. У перші тижні вагітності прогестерон знаходиться на рівні II фази менструального циклу.

Прогестерон є проміжною ланкою в біосинтезі естрогенів і андрогенів в яєчниках, наднирниках і плаценті. Основна кількість прогестерону утворюється в плаценті з холестеролу матері. Далі холестерол перетворюється в прегненолон. Синтезований у плаценті прогестерон, потрапляючи до кори наднирників плода і матері, перетворюється в альдостерон, 17 α -гідроксипрогестерон і кортизол [7].

З 5-го по 7-й тиждень вагітності функція жовтого тіла знижується (перше зниження рівня прогестерону). Хоріон на цей час ще морфологічно і функціонально незрілий і не виробляє достатньої кількості прогестерону, тому перші ознаки загрози переривання проявляються, частіше за все, саме в 5–7 тижнів. Друге більш виражене зниження рівня прогестерону спостерігається у 8–9 тижнів, а за недостатності лютеїнової фази — і раніше; необхідний для

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

підтримки вагітності рівень прогестерону плацента забезпечує в пізніші терміни (10–12 тижнів) [1,7].

Перехід продукції прогестерону від жовтого тіла до плаценти відбувається в 7–9 тижнів вагітності і характеризується зниженням його вироблення в цей термін. Усе це обумовлює більш виражений і тривалий спад рівня прогестерону, саме тому переривання вагітності найчастіше відбувається на 7–8-му тижні гестації. У цей термін концентрація прогестерону в тканинах міометрію в 3 рази вища, ніж у плазмі крові матері. Після 10-го тижня рівень прогестерону підвищується, гормон надходить до материнського кровотоку. Внесок плода в синтез прогестерону незначний. У децидуальній слизовій і оболонках плідного міхура цей гормон також синтезується і метаболізується. Найчастіше вагітність переривається при ендокринних формах невиношування в термінах від 7–9 до 12 тижнів [4,12].

Передача функції продукції прогестерону від яєчника до плацентарних структур (синцитіотрофобласта) і характерні для неї падіння продукції прогестерону називають «лютеоплацентарною зміною». Відомо, що вміст прогестерону в плазмі крові жінок із фізіологічною вагітністю в 2 рази вищий, у тканинах матки — в 200 разів вищий, кількість рецепторів прогестерону і естрадіолу в цитозольних і ядерних фракціях значно вища, ніж при невиношуванні [5,9].

Після 10 тижнів рівень прогестерону підвищується. При доношеній вагітності плацента здатна синтезувати до 250 мг прогестерону. Більшість прогестерону, який продукується плацентою, надходить до материнського кровотоку. На відміну від естрогенів, продукція прогестерону не залежить від: попередників, матково-плацентарної перфузії, стану плода і навіть того, живий плід чи ні. Це відбувається тому, що внесок плода в синтез прогестерону незначний. В децидуі і оболонках також синтезується і метаболізується прогестерон [3,11].

Під час вагітності утворюється велика кількість естрогенів і після 5–7 тижнів вагітності більшість із них продукується плацентою, зокрема, синцитіотрофобластом. Для синтезу естрогенів плацентою необхідно, щоб до неї з організму матері й плода надходили попередники естрогенів. Естрогени продукуються плацентою за рахунок дуже могутньої Р-450 ароматизуючої системи. Завдяки цій системі в плаценті синтезуються естрогени з андрогенів:

ДГЕА-С (дегідроепіандростерон-сульфат), який надходить від плода, перетворюється в ДГЕА під дією сульфатази в плаценті, потім — в андростендіон-тестостерон-естрон і 17 β -естрадіол [2,10].

Основним естрогеном під час вагітності є не естрон і естрадіол, а естріол, який має низьку активність, але продукується в дуже великих кількостях, а його вплив значно більший, ніж інших естрогенів [3,13].

Наднирники плода, поряд із плацентою, відіграють також ключову роль у синтезі естрогенів. Так, при аненцефалії плода, коли у нього відсутні нормальні наднирники, рівень естрогенів у крові матері надзвичайно низький. Якщо під час вагітності рівні естрогенів і естрадіолу збільшуються в 100 разів, то рівень естріолу — в 1000 разів [6,14].

Отже, у продукції стероїдних гормонів під час вагітності беруть участь: жовте тіло яєчника; плацента, яка перетворюється в «лабораторію»; кора наднирників плода; печінка плода [2,8].

Контроль гормонпродукуючої функції плаценти здійснюється хоріонічним гонадотропіном і багаточисленними факторами росту. Таким чином, плацента перетворюється в самостійний гормонпродукуючий орган [3,7].

Мета дослідження — вивчити вміст плацентарних гормонів у динаміці вагітності в 7–10 та 11–14 тижнів: естрадіол, прогестерон, β -ХГЛ і РАРР-А, у жінок, які завагітніли двійнями після лікування безплідності.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено гормональні показники з 7-го по 14-й тижні вагітності у 87 жінок, вагітних двійнями.

В основу розподілу вагітних двійнями на групи покладено спосіб запліднення: Іа, Іа, ІІа — 66 жінок (архів репродуктивної клініки «Надія»), які мали в анамнезі ендокринну, запального генезу та поєднану безплідність, але, незважаючи на лікування, завагітніли тільки після допоміжних репродуктивних технологій (екстракорпорального запліднення) — ДРТ (ЕКЗ); Іб, Іб, ІІб — 21 пацієнтка, яка мала в анамнезі ендокринну, запального генезу та поєднану безплідність, але завагітніла самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності і без ДРТ (архів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової»).

Вивчення гормональних показників проведено в трьох групах (шести підгрупах): І група — вагітні, які мали в анамнезі ендокринну без-

плідність: Ia — 21 пацієнтка після ДРТ (ЕКЗ), Ib — 10 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; II група — вагітні, які мали в анамнезі безплідність запального генезу: IIa — 35 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIб — 6 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; III група — вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність, запального генезу з ендокринним, IIIa — 10 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIIб — 5 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ.

До I групи з ендокринною безплідністю в анамнезі залучено вагітних із синдромом полікістозних яєчників, гіперпролактинемією та їх поєднанням. До II групи із запальним генезом безплідності залучено вагітних, які мали в анамнезі: позаматкові вагітності, сактосальпінгси, хронічні рецидивні сальпінгоофорити, хронічні метрити. До III групи залучено найтяжчих пацієнток, які мали в анамнезі поєднання гормонального (синдрому полікістозних яєчників та гіперпролактинемії) та запального факторів безплідності перед цією вагітністю.

Вивчено вміст плацентарних гормонів у динаміці вагітності в 7–10 і 11–14 тижнів: естрадіол, прогестерон, β -ХГЛ і РАРР-А. Визначення естрадіолу, прогестерону проведено імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «Delfia» на аналізаторі «1420 Victor 2» фірми «Perken Elmer» (США), а β -ХГЛ та РАРР-А — імунохемилюмінісцентним методом на тест-системах виробника «Siemens».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження

ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчено особливості балансу статевих гормонів і білоксинтезуючої функції трофобласта в I триместрі. Проведено гормональний моніторинг за функцією жовтого тіла і трофобласта та проаналізовано результати біохімічних маркерів плода у 87 вагітних.

При динамічному спостереженні за гормональними показниками крові жінок усіх трьох груп протягом I триместру виявлено прогресивне збільшення вмісту естрадіолу та прогестерону (табл. 1).

При цьому темпи збільшення вмісту естрадіолу у крові в динаміці вагітності були більшими, ніж прогестерону. При двійнях (після ЕКЗ) зростання прогестерону сягало понад 50%, а естрадіолу — до 30–40% і практично не залежало від фактора безпліддя (рис. 1,2).

При багатоплідній самостійній вагітності збільшення прогестерону сягало близько 40–60% (найнижчий приріст був при поєднаній безплідності), а естрадіолу — близько 75% і практично не різнилося по групах.

У терміні 7–10 тижнів вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою в жінок після ЕКЗ відносно показників у пацієнток після самостійного запліднення.

У цей термін рівень прогестерону не залежав від форми безплідності. Аналогічні зміни спостерігалися відносно рівня естрадіолу в обстежених жінок.

Такі високі показники гормонів у вагітних після ЕКЗ, імовірно, пов'язані з інтенсивнішою

Таблиця 1

Концентрація прогестерону та естрадіолу в 7–10 тижнів вагітності по групах, нмоль/л

Група обстежених	Кількість плодів	Естрадіол	Прогестерон	Співвідношення прогестерон/естрадіол
Ia, n=21	два	9,6±0,8 ^а	226,3±14,2 ^а	23,6±1,7
Iб, n=10	два	6,6±0,75	152,3±14,3	23,1±1,9
IIa, n=35	два	9,8±1,1 ^а	233,2±13,3 ^а	23,8±1,2
IIб, n=6	два	6,4±0,8	149,4±14,7	23,3±1,8
IIIa, n=10	два	9,0±1,2 ^а	237,5±12,5 ^а	26,4±1,0 ^а
IIIб, n=5	два	6,8±1,1	157,4±12,4	23,1±1,1

Примітка: ^а — різниця достовірна між показниками підгрупи а та підгрупи б.

Таблиця 2

Концентрація прогестерону та естрадіолу в 11–14 тижнів вагітності по групах, нмоль/л

Група обстежених	Кількість плодів	Естрадіол	Прогестерон	Співвідношення прогестерон/естрадіол
Ia, n=21	два	12,74±1,2	326,57±32,3 ^а	25,6±3,2
Iб, n=10	два	11,5±0,75	256,45±27,6	22,3±3,6
IIa, n=35	два	12,6±1,0	337,5±26,7 ^а	26,8±2,6
IIб, n=6	два	10,2±0,8	229,6±19,6	22,5±2,4
IIIa, n=10	два	12,6±1,0	356,6±24,2 ^а	28,3±2,4
IIIб, n=5	два	11,9±0,75	226,7±24,5	19,1±3,2

Примітка: ^а — різниця достовірна між показниками підгрупи а відносно підгрупи б.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

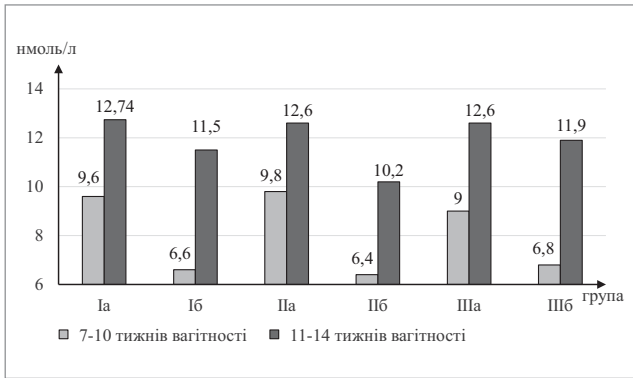


Рис. 1. Концентрація естрадіолу у вагітних по групах, нмоль/л

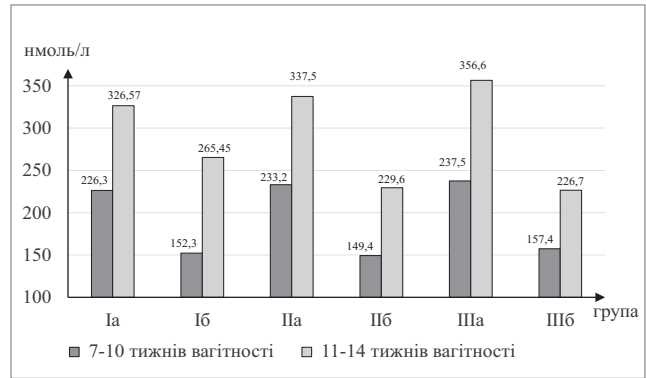


Рис. 2. Концентрація прогестерону у вагітних по групах, нмоль/л

(масивною) підтримувальною терапією прогестинами.

Співвідношення прогестерон/естрадіол практично не різнилося по групах.

Рівень естрадіолу в крові жінок (11–14 тижнів вагітності) також практично не різнився як залежно від форми безплідності, так і від методу запліднення.

У 11–14 тижнів вагітності порівняння показників рівня прогестерону показало достовірно високі показники в жінок із багатоплідною вагітністю після ДРТ, що свідчить про інтенсивну гормонпродукуючу функцію за рахунок плацент двох плодів.

Слід зазначити, що при ендокринній та поєднаній безплідності в жінок після ЕКЗ були достовірно вищими показники відносно значень жінок аналогічних груп після самостійного запліднення.

Вміст статевих гормонів і в 7–10, і в 11–14 тижнів вагітності в усіх групах при вагітностях після ДРТ був вищим, ніж при вагітності шляхом природного запліднення.

Підвищення вмісту естрадіолу в крові жінок у програмах ДРТ більшість дослідників пов'язують зі станом суперовуляції та захватом клітин

гранульози при одержанні яйцеклітини. А рівень прогестерону в 11–14 тижнів вагітності двома плодами у жінок після природного запліднення був $256,45 \pm 27,6$ нмоль/л, тоді як такий самий показник у вагітних двома плодами після ДРТ становив $337,5 \pm 26,7$ нмоль/л (табл. 2).

Слід зазначити, що більш тривале (до 13 тижнів) зниження коефіцієнта прогестерон/естрадіол репрезентує більш виражену відносну прогестеронову недостатність і гіперестрогенію у вагітних після ДРТ.

Високі рівні прогестерону в I триместрі вагітності, особливо після ДРТ (Ia, IIa, IIIa групи), були результатом інтенсивної підтримувальної терапії прогестагенами, що необхідно для забезпечення гестаційного процесу в I триместрі в програмі ДРТ.

Також досліджено показники β -ХГЛ та РАРР-А в 11–14 тижнів вагітності по групах, як класичні маркери скринінгу природжених вад розвитку плода та ризику виникнення ускладнень вагітності (табл. 3). Так, РАРР-А при вагітностях після ДРТ достовірно не відрізнявся від такого при вагітностях шляхом природного запліднення, але мав тенденцію до підвищення при багатоплідній вагітності.

Вміст β -ХГЛ в 11–14 тижнів вагітності двома плодами в усіх групах жінок був вищим у 1,5–2 рази. Так, рівень β -ХГЛ в 11–14 тижнів вагітності в жінок Ia групи становив $46359,4 \pm 360,7$ нмоль/л (табл. 3). Після ДРТ цей показник був вищим, ніж у вагітних із природним заплідненням. Найвищі показники спостерігалися в групі ендокринної безплідності.

Оскільки основна біологічна роль ХГЛ у I триместрі вагітності полягає в стимуляції синтезу прогестерону жовтим тілом і трофобластом, а досить стабільний рівень ХГЛ у крові всіх обстежених жінок після ДРТ (Ia, IIa,

Таблиця 3

Показники β -ХГЛ та РАРР-А в 11–14 тижнів вагітності по групах, МОд/мл

Група обстежених	Кількість плодів	РАРР-А	β -ХГЛ
Ia, n=21	два	$2,8 \pm 0,4$	$46359,4 \pm 360,7^A$
Iб, n=10	два	$2,6 \pm 0,6$	$32540,4 \pm 325,8^A$
IIa, n=35	два	$2,5 \pm 0,5$	$44214,9 \pm 460,4^A, \circ$
IIб, n=6	два	$2,7 \pm 0,5$	$32212,5 \pm 330,5^\circ$
IIIa, n=10	два	$2,8 \pm 0,5$	$45670 \pm 535,5^A$
IIIб, n=5	два	$2,4 \pm 0,5$	$23540 \pm 340,5^A$

Примітки: Δ – різниця достовірна між показниками підгрупи а відносно підгрупи б; * – різниця достовірна відносно II групи; \circ – різниця достовірна відносно III групи.

Ша групи) може бути обумовлений підтримувальною терапією прогестероном і його високою концентрацією в крові.

Показники естрадіолу, прогестерону, β -ХГЛ та РАРР-А достовірно не різнилися по групах залежно від способу запліднення.

Висновки

1. У 7–10 тижнів вагітності двійнями в жінок після ДРТ були вищими показники естрадіолу та прогестерону, ніж у вагітних двійнями після природного запліднення, що, найімовірніше, пов'язано з недавньою стимуляцією овуляції та інтенсивною терапією, спрямованою на збереження вагітності.

2. У 11–14 тижнів вагітності двійнями в жінок естрадіол не різнився по групах і не залежав від методу запліднення, а рівень прогестерону був вищим у вагітних після ДРТ, оскільки ця категорія жінок застосовувала вищі дози препаратів прогестерону.

3. При двійнях (після ДРТ) темп зростання прогестерону був вищим, ніж естрадіолу, що пов'язано з інтенсивною прогестероновою підтримкою.

4. При самотійному заплідненні темпи зростання естрадіолу значно випереджали підвищення рівня прогестерону у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі, що пов'язано з інтенсивною прогестероновою підтримкою.

5. Концентрація РАРР-А при вагітностях після ДРТ достовірно не відрізнялася від такої при вагітностях шляхом природного запліднення і не залежала від фактора безплідності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Antypkin YuH, Zadorozhna TD, Parnytska OI. (2016). Patolohiia platsenty (suchasni aspekty). Kyiv: NAMN Ukrainy DU «ІПАН NAMNU»: 124. [Антипкін ЮГ, Задорожна ТД, Парницька ОІ. (2016). Патологія плаценти (сучасні аспекти). Київ: НАМН України ДУ «ІПАГ НАМНУ»: 124].
2. Bukowski R, Hansen NI, Pinar H, Willinger M, Reddy UM, Parker CB et al. (2017). Altered fetal growth, placental abnormalities and stillbirth. Plos One. 12: e0182874. doi. org/10.1371/journal.pone.0182874.
3. Da Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M et al. (2007). Progesteron and the risk of preterm birth among women with a short cervix. Eng G Med. 357 (5): 462-469.
4. Hopychuk OM. (2016). Dyferentsiiovanyi pidkhid do zastosuvannya proghesteronu v akushersko-hinekologichnii praktytsi. Zdorove zhenshchyny. 2: 36–41. [Гопчук ОМ. (2016). Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці. Здоров'я жінчини. 2: 36–41].
5. Jones CJ, Carter AM, Allen WR, Wilsher SA. (2016). Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (*Eriaceus europaeus*). Placenta. 48: 1–12. doi: 10.1016/j.placenta. 2016.09.010.
6. Khong TY, Mooney E, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ. (2019). Pathology of the placenta. A Practical Guide. Springer Nature Switzerland. URL: https://t.me/MBS_MedicalBooksStore.
7. Khong TY, Mooney EE, Ariel L et al. (2016). Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. Arch Pathol Lab Med. 140: 698–713. doi: 10.5858/arpa. 2015-0225-CC. Epub 2016 May 25.
8. Khong TY, Ting M, Gordijn SJ. (2017). Placental pathology and clinical trials: histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. Placenta. 52: 58–61. doi. org/10.1016/j.placenta.2017.02.014.
9. Lihachyov VK. (2012). Gormonalnaya diagnostika v praktike akushera-ginekologa. K: 154. [Лихачёв ВК. (2012). Гормональная диагностика в практике акушера-гинеколога. К: 154].
10. Lub'iana SS, Makahonova VV, Lytkin RO. (2012). Riven vilnoho estriolu u vahitnykh iz zahrozoiu peredchasnykh polohiv. Ukr med alm. 15 (5): 111–112. [Луб'яна СС, Макагонова ВВ, Литкін РО. (2012). Рівень вільного естріолу у вагітних із загрозою передчасних пологів. Укр мед альм. 15 (5): 111–112].
11. Nagornaya VF. (2013). Endogennyiy progesteron i progestiny v obespechenii fiziologicheskoy beremennosti, v profilaktike i lechenii eyo oslozhneniy. Reprodukt. endokrinologiya. 5: 42–48. [Нагорная ВФ. (2013). Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении её осложненной. Репродукт. эндокринология. 5: 42–48].
12. Raymond W, Redline MD. (2015). Classification of placental lesions. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 213 (4): S21–S28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
13. Sahautdinova IV, Lozhkina LR. (2014). Immunomoduliruyushchaya rol progesterona v terapii ugrozyi preryvaniya beremennosti. Med vestn Bashkortostana. 9: 96–99. [Сахутдинова ИВ, Ложкина ЛР. (2014). Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности. Мед вестн Башкортостана. 9: 96–99].
14. Semenyna HB. (2012). Osoblyvosti perebihu vahitnosti i polohiv u zhinok z hiperandroheniiamy yaiechnykovocho ta nadnyrynkovocho henezu, prekontseptsiiina pidhotovka i prohnozuvannya uskladnen: avtoref. dys. na zdobuttia stupenia doktora med. nauk: spets. 14.01.01. Akusherstvo i hinekologhiia. L: 36. [Семенова ГБ. (2012). Особенности перебігу вагітності і пологів у жінок з гіперандрогеніями яєчникового та наднирикового генезу, прекоцепційна підготовка і прогнозування ускладнень: автореф. дис. на здобуття ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.01. Акушерство і гінекологія. Л: 36].

Відомості про авторів:

Туманова Лариса Євгенівна — д.мед.н., проф., зав. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-22-31. <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>.

Коломієць Олена Володимирівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-22-31. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>.

Стаття надійшла до редакції 16.10.2020 р.; прийнята до друку 17.03.2021 р.

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

Характеристика акушерської допомоги в Україні

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

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 30-41; doi 10.15574/PP.2021.85.30

For citation: Marushko RV, Goida NG, Dudina OO. (2021). Characteristics of obstetric care in Ukraine. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 30-41. doi 10.15574/PP.2021.85.30

У сучасних умовах несприятливої демографічної ситуації тривалих воєнних дій на Сході України трансформації сфери охорони здоров'я, незадовільного стану здоров'я населення родопоміч як важливий інструмент формування громадського здоров'я має особливу соціальну і політичну значущість.

Мета — здійснити комплексний аналіз і оцінку ефективності акушерської допомоги в Україні в сучасних умовах.

Матеріали та методи. Проведено комплексний ретроспективний аналіз і оцінку динаміки основних показників акушерської допомоги в Україні за даними державної і галузевої статистики за 2001–2019 рр. Застосовано методи системного підходу, бібліографічний, статистичної обробки даних, графічного зображення.

Результати. Дані проведеного дослідження показали, що сучасна система акушерської допомоги ґрунтується на принципах науково-обґрунтованої практики і доказового менеджменту. Проведене на популяційному рівні суцільне дослідження змін показників організації акушерської допомоги на догоспітальному етапі засвідчило зменшення числа абортів з 27,0 на 1000 жінок фертильного віку у 2001 р. до 7,5 у 2019 р., ВШ з 95% ДІ 0,26 (0,26–0,27), повне охоплення вагітних ультразвуковим дослідженням (УЗД), обстеженням на сифіліс, наявність ВІЛ/СНІДу при недостатньому забезпеченні вагітних жінок раннім диспансерним наглядом — 91,96–90,25%, високої при позитивній тенденції частоті гестозів — 11,3% у 2001 р. і 6,57% у 2019 р., темп убутку — 71,9%, преєклампсії і еклампсії — 2,8% у 2001 р. і 2,11% у 2019 р., темп убутку — 24,6%. Доведено, що організація акушерської і неонатальної допомоги на основі розроблених протоколів, що ґрунтуються на даних доказової медицини, дала змогу забезпечити позитивну динаміку ускладнених пологів із 67,8% у 2001 р. до 36,23% у 2019 р., ВШ з 95% ДІ 0,26 (0,26–0,27), аномалій пологової діяльності з 111,2 до 41,14 на 1000 пологів, ВШ з 95% ДІ 0,3 (0,3–0,4), акушерських кровотеч із 36,3% до 18,55%, ВШ з 95% ДІ 0,5 (0,49–0,53). Проблемними залишаються питання збільшення обсягів хірургічних втручань у пологах — частоти кесаревих розтинів із 114,99% до 253,1%, ВШ з 95% ДІ 2,4 (2,3–2,4), інструментальних вагінальних пологів — з 5,27% до 13,8%, ВШ з 95% ДІ 2,6 (2,5–2,8). Високим, незважаючи на позитивну динаміку, (23,9 на 100 тис. народжених живими у 2001 р. і 14,9 у 2019 р.) залишається рівень материнської смертності. Зареєстроване зниження репродуктивних втрат з 9,1% у 2001 р. до 8,8% у 2019 р. супроводжувалося несприятливою зміною структури перинатальної смертності — збільшенням мертвонародженості з 4,8% до 5,8%, ВШ з 95% ДІ 1,2 (1,1–1,3) на тлі стійкого зростання частки антенатальної смерті плода — з 85,3% у структурі мертвонароджуваності у 2001 р. до 90,5% у 2019 р. при зменшенні рівня постнатальної смертності з 4,3% до 3,0%, ВШ з 95% ДІ 0,7 (0,6–0,8).

Висновки. Резервами подальшого удосконалення системи надання медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям і новонародженим є подальше розроблення і впровадження медико-організаційних технологій, що ґрунтуються на доказах, моніторинг показників організації акушерської допомоги, її якості і доступності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

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

Characteristics of obstetric care in Ukraine

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

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

In modern conditions of an unfavorable demographic situation, prolonged hostilities in the East of Ukraine, the transformation of the health sector, the unsatisfactory state of health of the population, obstetrics, as an important tool for the formation of public health, has a particular social and political significance.

Purpose — to carry out a comprehensive analysis and assessment of the effectiveness of obstetric care in Ukraine in the modern period.

Materials and methods. A comprehensive retrospective analysis and assessment of the dynamics of the main indicators of obstetric care in Ukraine based on the data of state and industry statistics for the period 2001–2019 was carried out. Methods of a systematic approach, bibliographic, statistical data processing, graphic representation are applied.

Results. The data of the study showed that the current system of obstetric care is based on the principles of evidence-based practice and evidence-based management. Conducted at the population level, a continuous study of changes in the indicators of the organization of obstetric care at the pre-hospital stage showed a decrease in the number of abortions from 27.0 per 1000 women of fertile age in 2001 to 7.5 in 2019, OR from 95% CI 0.26 (0.26–0.27), full coverage of pregnant women with ultrasound, testing for syphilis, the presence of HIV/AIDS with still insufficient provision of pregnant women with early dispensary observation — 91.96–90.25%, high, with a positive trend, the frequency of gestosis — 11, 3 per 100 pregnant women in 2001 and 6.57 in 2019, the rate of decline is 71.9%, pre-eclampsia and eclampsia are 2.8% in 2001 and 2.11% in 2019, the rate of decline is 24.6%. It has been proved that the organization of obstetric and neonatal care based on the developed protocols, which are based on evidence-based medicine data, made it possible to ensure a positive dynamics of complicated labor from 67.8% in 2001 to 36.23% in 2019, OR with 95% CI 0.26 (0.26–0.27), labor anomalies from 111.2 to 41.14 per 1000 births, OR with 95% CI 0.3 (0.3–0.4), obstetric bleeding from 36,3 to 18.55, OR with 95% CI 0.5 (0.49 0.53). Issues of increasing the volume of surgical interventions in childbirth remain problematic — the frequency of cesarean sections from 114.99% to 253.1%, OR from 95% CI 2.4 (2.3–2.4), instrumental vaginal delivery — from 5.27% up to 13.8%, OR with 95% CI 2.6 (2.5–2.8). The level of maternal mortality remains high, despite the positive dynamics (23.9 per 100 thousand live births in 2001 and 14.9 in 2019). The registered decrease in reproductive losses from 9.1% in 2001 up to 8.8% in 2019 was accompanied by an unfavorable change in the structure of perinatal mortality — an increase in stillbirth from 4.8% to 5.8%, OR from 95% CI 1.2 (1.1–1.3) against the background of a persistent increase in the part of antenatal fetal death — from 85.3% in the structure of stillbirth in 2001 to 90.5% in 2019 with a decrease in postnatal mortality from 4.3% to 3.0%, OR from 95% CI 0.7 (0.6–0.8).

Conclusions. The reserves for further improvement of the system of providing medical care to pregnant women, to women in labor, postpartum women and newborns is the further development and implementation of medical organizational technologies, which are based on evidence, the organization of monitoring indicators of the organization of obstetric care, its quality and availability.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: obstetrics perinatology, pregnancy, childbirth, newborns, perinatal mortality, stillbirth, maternal mortality.

Характеристика акушерської допомоги в Україні

Р.В. Марушко¹, Н.Г. Гойда², Е.А. Дудина¹

¹ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лукьянкової НАМН України», г. Київ

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

В сучасних умовах несприятливої демографічної ситуації, тривалих воєнних дій на Сході України, трансформації сфери охорони здоров'я, недовідповідного стану здоров'я населення, родовспоможіння як важливий інструмент формування суспільного здоров'я має особливу соціальну та політичну значимість.

Цель — здійснити комплексний аналіз та оцінку ефективності акушерської допомоги в Україні в сучасних умовах.

Матеріали та методи. Проведено комплексний ретроспективний аналіз та оцінку динаміки основних показників акушерської допомоги в Україні за даними державної та галузевої статистики за період 2001–2019 рр. Застосовано методи системного підходу, бібліографічний, статистичної обробки даних, графічного зображення.

Результати. Дані проведеного дослідження показали, що нинішня система акушерської допомоги ґрунтується на принципах науково-обґрунтованої практики та доказового менеджменту. Проведене на популяційному рівні комплексне дослідження змін показників організації акушерської допомоги на догоспітальному етапі засвідчувало зменшення числа абортів з 27,0 на 1000 жінок фертильного віку в 2001 р. до 7,5% в 2019 р., ОШ с 95% ДІ 0,26 (0,26–0,27), повний охоплення вагітних УЗІ, дослідженням на сифіліс, наявності ВІС/СПІДІ при недостатньому забезпеченні вагітних жінок раннім диспансерним спостереженням — 91,96–90,25%, високої при позитивній тенденції частоти гестозів — 11,3 на 100 вагітних та 6,57 в 2019 р., темп зменшення — 71,9%, преєклампсії та еклампсії — 2,8 в 2001 р., 2,11% в 2019 р. та темп зменшення 24,6%. Доведено, що організація акушерської та неонатальної допомоги на основі розроблених протоколів, заснованих на даних доказової медицини, дозволила забезпечити позитивну динаміку ускладнених родових процесів з 67,8% в 2001 р. до 36,23% в 2019 р., ОШ с 95% ДІ 0,26 (0,26–0,27), аномалій родової діяльності з 111,2 до 41,14 на 1000 родових процесів, ОШ с 95% ДІ 0,3 (0,3–0,4), акушерських кровотеч з 36,3% до 18,55%, ОШ с 95% ДІ 0,5 (0,49–0,53). Проблемними залишаються питання збільшення об'ємів хірургічних втручань в родах — частоти кесаревих розтинів з 114,99% до 253,1%, ОШ с 95% ДІ 2,4 (2,3–2,4), інструментальних втручань в родах — з 5,27% до 13,8%, ОШ с 95% ДІ 2,6 (2,5–2,8). Високим, незважаючи на позитивну динаміку (23,9 на 100 тис. народжених живими в 2001 р. та 14,9 в 2019 р.), залишається рівень материнської смертності. Зареєстроване зменшення репродуктивних втрат з 9,1% в 2001 р. до 8,8% в 2019 р. супроводжувалося несприятливою зміною структури перинатальної смертності — збільшенням смертності з 4,8% до 5,8%, ОШ с 95% ДІ 1,2 (1,1–1,3) на фоні стійкого зростання частоти антенатальної смерті плода — з 85,3% в структурі смертності в 2001 р. до 90,5% в 2019 р. при зменшенні постнатальної смертності з 4,3% до 3,0%, ОШ с 95% ДІ 0,7 (0,6–0,8).

Висновки. Резервами подальшого удосконалення системи надання медичної допомоги вагітним, жінкам, родильницям та новонародженим є подальша розробка та впровадження медико-організаційних технологій, заснованих на доказах, моніторинг показників організації акушерської допомоги, її якості та доступності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: акушерство, перинатологія, вагітність, роди, новонароджені, перинатальна смертність, смертність, материнська смертність.

Вступ

В умовах політичних змін, збільшення соціальної неоднорідності суспільства, високої диференціації населення за рівнем прибутків, тривалих воєнних дій на Сході України, трансформації сфери охорони здоров'я найбільш уразливими групами населення стають жінки в період вагітності й пологів та діти.

Несприятлива демографічна ситуація, що тримається в країні, супроводжується погіршенням показників здоров'я жінок і дітей. Наразі стан репродуктивного здоров'я жінок України все ще не відповідає міжнародним стандартам і характеризується високим рівнем при негативній тенденції поширеності розладів менструацій, запальних хвороб шийки матки, злоякісних новоутворень жіночих статевих органів, високим рівнем захворюваності вагітних на цукровий діабет, хвороби щитоподібної залози, хвороби системи кровообігу, сечостатевої системи [1]. Зберігають актуальність і проблеми високих при позитивній динаміці рівнів материнської (24,7 на 100 тис. народжених живими у 2000 р. і 14,9 у 2019 р.) та перинатальної смертності (10,4 і 8,78 на 1000 народжених живими і мертвими відповідно), принциповою особливістю яких є залежність від медико-

організаційних чинників і обумовленість соціальними умовами життя населення [3,14,15]. Утримується негативна тенденція до збільшення узагальненого об'єктивного критерію здоров'я покоління, що народжується, та соціально-економічного благополуччя населення — частоти недоношених (4,64% — у 2000 р., 5,24% — у 2019 р.) і маловагових новонароджених — 5,39% і 5,78% відповідно [6].

Необхідною умовою поліпшення здоров'я матерів і новонароджених, попередження материнських і перинатальних втрат є забезпечення ефективної акушерської допомоги [17]. Якісна і своєчасно надана акушерська допомога в переважній більшості випадків дає змогу зберегти вагітність, забезпечити повноцінний розвиток плода, зберегти здоров'я і життя матері та її дитини.

Організація акушерської допомоги за сучасними підходами розглядається як організація перинатальної допомоги, основними складовими якої є надання висококваліфікованої спеціалізованої допомоги жінкам у період вагітності, під час пологів і в післяпологовому періоді, спостереження і догляд за здоровими та надання кваліфікованої медичної допомоги хворим і недоношеним дітям [13].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження — здійснити комплексний аналіз і оцінку ефективності акушерської допомоги в сучасних умовах.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексний ретроспективний аналіз і оцінку динаміки основних показників акушерської допомоги в Україні за період 2001–2019 рр. за даними державної і галузевої статистики. Застосовано методи системного підходу, статистичний, графічного зображення.

Результати дослідження та їх обговорення

Національна система організації акушерської допомоги базується на основних принципах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) із цих питань. Основними її завданнями є надання висококваліфікованої спеціалізованої допомоги жінкам, вагітним, роділлям і породіллям.

Значною мірою ефективність акушерської допомоги визначається переорієнтацією її на науково-обґрунтовану практику та доказовий менеджмент. В Україні переорієнтація закладів акушерської допомоги на науково-обґрунтовану практику розпочалася ще з 2004 р. шляхом розроблення і впровадження клінічних протоколів, лікувально-діагностичні технології яких

ґрунтуються на даних надійних досліджень. Всесвітньо визнаною доказовою технологією організації медичної допомоги матерям і дітям є її регіоналізація, яка передбачає: забезпечення наступності та етапності в наданні медичної допомоги на основі чіткого розподілу закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) за рівнями надання медичної допомоги; запровадження єдиних стандартів, рекомендацій та порядку госпіталізації вагітних до родопомічних закладів відповідно до визначених обсягів надання допомоги вагітним і новонародженим; задоволення населення якістю і доступністю медичної допомоги [10].

Наразі система акушерської допомоги регламентована наказами МОЗ України від 29.12.2003 № 620 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні» [7], від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [8], від 31.10.2011 № 726 «Про удосконалення організації надання допомоги матерям та новонародженим в перинатальних центрах» [9], від 29.11.2013 № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України від 20.12.2013 № 2162/24694 [11], від

Таблиця

Динаміка мережі лікувально-профілактичних закладів, що надають перинатальну допомогу, Україна, 2001–2019 рр.

Рік	Пологові будинки		Відділення (кабінети) в амбулаторно-поліклінічних закладах				
	усього	в них жіночих консультацій	жіночі консультації	акушерсько-гінекологічні	оглядові	планування сім'ї та репродукції особи	медико-генетичні
2000	93	92	466	1346	1752	54	81
2001	91	89	460	1349	1886	69	90
2002	91	90	468	1321	2004	74	94
2003	91	90	465	1290	2037	73	95
2004	92	90	462	1298	2076	73	93
2005	89	87	471	1299	2150	76	97
2006	90	88	478	1303	2214	78	95
2007	89	89	479	1285	2211	120	95
2008	89	89	476	1276	2301	101	94
2009	87	88	494	1223	2287	107	92
2010	87	88	499	1191	2444	108	92
2011	88	87	462	1190	2138	107	96
2012	86	86	443	1171	1979	103	94
2013	88	85	417	1029	1228	98	90
2014	74	73	340	885	1040	83	76
2015	74	72	342	917	1011	81	73
2016	76	75	340	892	978	82	74
2017	75	75	340	899	999	82	71
2018	77	74	334	865	957	84	70
2019	71	68	331	841	876	81	63

19.10.2018 № 1881 «Про затвердження об'єму надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, що має забезпечуватися багатопрофільними лікарнями інтенсивного лікування першого та другого рівня, та Змін до Порядку регіоналізації перинатальної допомоги» [12].

Розробка цих наказів ґрунтувалася на необхідності забезпечення жіночого населення незалежно від віку й місця проживання сталим доступом до служб планування сім'ї, акушерської допомоги, етапності надання медичних послуг при забезпеченні спадкоємності лікувально-діагностичного процесу на всіх етапах, визначенні видів і обсягів допомоги на кожному етапі.

Станом на 01.01.2020 до складу закладів акушерської служби входить 71 пологовий будинок, в яких функціонує 68 жіночих консультацій. Крім того, 331 ЗОЗ має жіночі консультації, 841 — акушерсько-гінекологічні кабінети, 876 — оглядові кабінети, 81 — планування сім'ї та репродукції особи, 63 — медико-генетичні консультації. У 2019 р. в усіх стаціонарах країни налічувалося 15,9 тис. ліжок для вагітних та роділь і 2033 — для недоношених і хворих новонароджених. Відповідно до стратегічних напрямів розвитку служби охорони здоров'я матері і дитини продовжено планомірне реформування мережі і структури закладів, які надають медичну допомогу жінкам і новонародженим. З 2001 р. скорочено 20 малопотужних пологових будинків, 150 жіночих консультацій, 130 акушерсько-гінекологічних кабінетів, 1001 оглядовий кабінет, 12 відділень (кабінетів) планування сім'ї та репродукції людини, 27 медико-генетичних кабінетів (табл.).

Ці зміни, безумовно, пов'язані як із соціально-економічними процесами, демографічною ситуацією, так і з неповними даними щодо їх кількості в АР Крим і регіонах, де продовжуються військові дії, — у Донецькій і Луганській областях. Водночас вони здебільшого визначалися основними напрямками реформування сфери охорони здоров'я та заходами державних програм стосовно охорони материнства і дитинства.

Так, для підвищення якості, доступності перинатальної допомоги з урахуванням раціонального використання можливостей існуючої системи надання медичної допомоги жінкам репродуктивного віку, вагітним, родільням, породільням, новонародженим, створення можливості виходжування дітей з малою та дуже малою масою тіла при народженні в Україні у переважній більшості регіонів організовані і функціонують перинатальні центри III рівня.

Важливим завданням діяльності ЗОЗ, що надають стаціонарну медичну допомогу вагітним, родільням, породільням і новонародженим, є повне задоволення їхніх потреб у базовій кваліфікованій і висококваліфікованій, спеціалізованій медичній допомозі, що забезпечується достатньою кількістю стаціонарних ліжок для цих контингентів населення. Зміни кількості родильних ліжок останніми роками в цілому відповідали стану демографічної ситуації. Чисельність їх скоротилася з 24,4 тис. у 2001 р. до 15,9 тис. у 2019 р., і наразі в середньому на 1000 пологів припадає 41,85 родильних ліжок проти 65,7, темп убутку — 56,9%, а на 1000 жінок фертильного віку — 1,62 проти 1,9, теми убутку — 17,2%. Менш інтенсивними темпами зменшувалася кількість неонатологічних ліжок (2109 — у 2001 р., 2033 — у 2019 р.), що на тлі стрімкого падіння кількості новонароджених (375–722 і 294–148 відповідно) зумовило зростання забезпечення новонароджених неонатологічними ліжками з 5,62 на 10 тис. новонароджених у 2001 р. до 6,91 у 2019 р. (температура приросту — 18,7%).

Медичні кадри є ваговою складовою системою ресурсного забезпечення охорони здоров'я, забезпечуючи результативну та ефективну діяльність не лише галузі в цілому, але й окремих служб, ЗОЗ та їх структурних підрозділів. Політика кадрового забезпечення перинатальної служби, як і в цілому сфери охорони здоров'я, ґрунтується на принципах задоволення потреби у кваліфікованих і досвідчених кадрах з урахуванням досягнень медичної науки, пропорційному розподілу за територіальним принципом та залежно від типу закладу і рівня надання медичної допомоги. За рахунок випередження темпів зниження чисельності акушерів-гінекологів (з 12,3 тис. у 2001 р. до 9,6 тис. у 2019 р.) порівняно з жіночим населенням (26 260,8 тис. і 22 528,3 тис. відповідно) показник забезпеченості акушерами-гінекологами має тенденцію до зменшення — 4,6–4,29 на 10 тис. жіночого населення (температура убутку — 7,25%). За цей же період кількість педіатрів-неонатологів зменшилася з 1602 до 1572. Проте забезпеченість ними у зв'язку зі зниженням рівня народжуваності збільшилася з 4,58 на 1000 народжених живими до 5,34 відповідно (температура приросту — 14,2%), (рис. 1).

Укомплектованість штатних посад акушерів-гінекологів зайнятими по Україні у 2019 р. становила в середньому 92,26%, а основними працівниками — 87,6%. При цьому різниця між

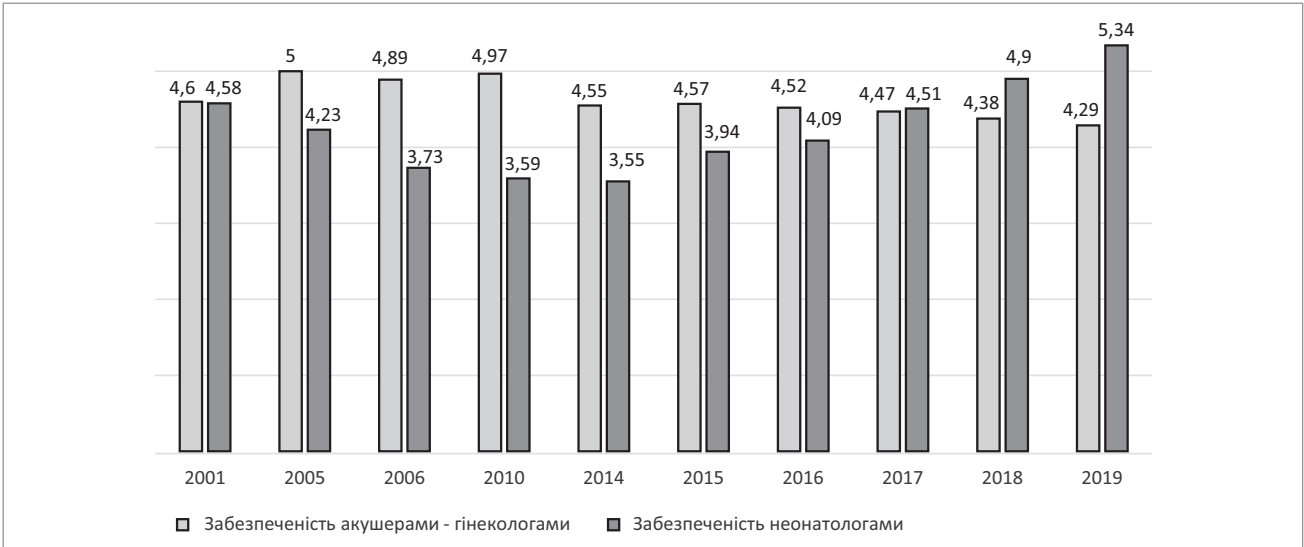


Рис. 1. Динаміка забезпеченості населення лікарями акушерами-гінекологами та педіатрами-неонатологами, Україна, 2001–2019 рр. на 10 тис. жіночого населення та 1000 народжених живими

штатними посадами акушерів-гінекологів і фізичними особами була значною – 1222 одиниць. Нижчою залишилася укомплектованість ЗОЗ педіатрами-неонатологами – 89,06% зайнятими посадами і 71,76% основними працівниками при різниці між штатними посадами та основними працівниками – 440 одиниць.

У цілому кадровий дефіцит в Україні спричинений міграційними процесами, зростаючою соціальною мобільністю медиків, рівнем заробітної плати, що не задовольняє спеціалістів, відсутністю достатнього обсягу програм соціального захисту медичних працівників.

За даними атестації, професійний рівень спеціалістів служби охорони здоров'я матері і дитини останніми роками був достатнім. Так, частка атестованих акушерів-гінекологів упродовж останніх десятиріч коливалася в

межах 80,40–87,05% і у 2019 р. становила 85,8%. За цей період частка атестованих педіатрів-неонатологів становила 72,7–76,79% при 75,32% у 2019 р.

Важливим компонентом перинатальної допомоги є антенатальний догляд, оскільки вагітність та пологи є етапами життя, під час яких можливий раптовий розвиток небезпечного для життя стану, пов'язаного з порушенням життєво важливих функцій організму як матері, так і дитини. Тому в системах надання медико-санітарної допомоги більшості країн антенатальній допомозі приділяється особлива увага. Метою допологової допомоги є запобігання проблемам, пов'язаним зі здоров'ям як матері, так і немовляти, а також забезпечення здорового початку життя кожній новонародженій дитині.

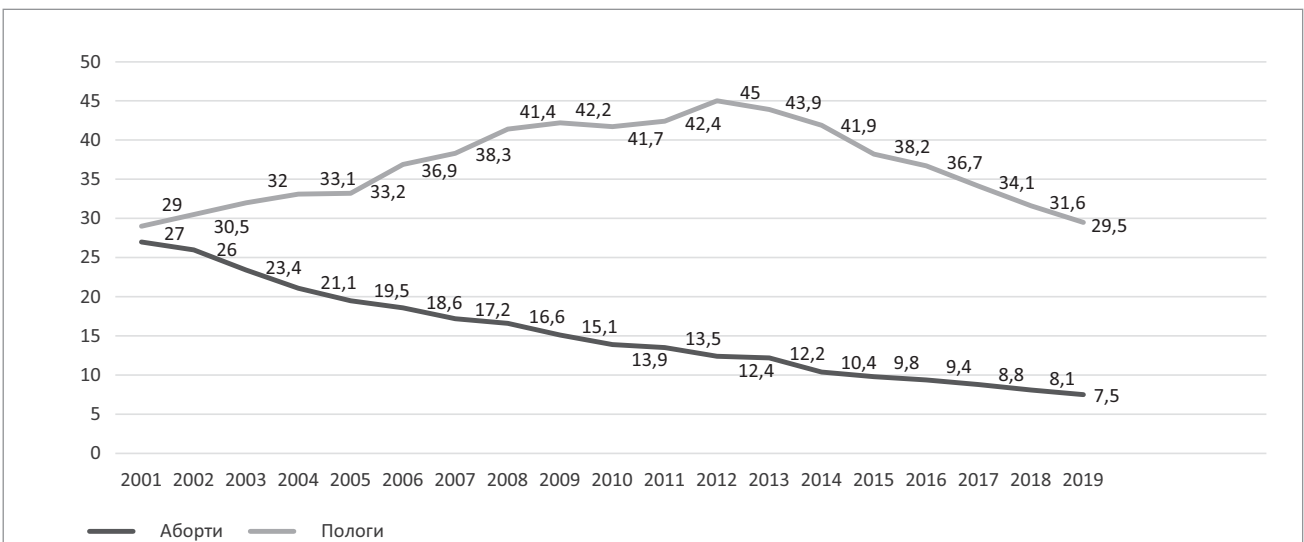


Рис. 2. Динаміка частоти пологів і абортів, Україна, 2001–2019 рр., на 1000 жінок фертильного віку

Перинатальна допомога у 2019 р. надавалася 24 565,6 тис. жінкам, у т.ч. 31–142,6 тис. дівчаткам віком до 14 років, 533,6 тис. дівчаткам віком 15–17 років та 9983,6 тис. жінкам фертильного віку. У цілому протягом 2001–2019 рр. кількість жінок фертильного віку зменшилася з 12–542,9 тис. до 9983,6 тис.

Суттєве значення в профілактиці ускладнень вагітності та пологів має профілактика абортів. Відомо, що аборт має як безпосередні негативні наслідки для народжуваності (тобто втрачено потенційне життя плода, який не народився, можливі випадки втрати життя жінки, яка в майбутньому могла б народити), так і опосередковані – наступні невиношування вагітності або навіть безпліддя [2].

У цілому частота абортів і високий показник перинатальної смертності висвітлюють складну соціально-економічну ситуацію, обмеження доступу до безпечної та ефективної медичної допомоги, а також обмежені можливості жінок у виборі здорового способу життя. Два вищевказані показники роблять власний внесок у показник смертності через материнську смертність, пов'язану з абортами, і дитячу смертність. Крім того, існує взаємозв'язок між застосуванням контрацептивів, показником абортів та здоров'ям матерів і дітей. Ось чому показники частоти абортів, частоти використання контрацептивів і показник перинатальної смертності можуть бути використані як такі, що специфічно відображають стан репродуктивного здоров'я жінок в Україні.

Кількість абортів залежить від багатьох чинників, таких як рівень урбанізації населення, освітній рівень, соціально-економічне становище жінок, репродуктивні тенденції, релігія, культура, доступ до засобів планування сім'ї, законодавство.

Активна діяльність служби планування сім'ї, переорієнтація закладів перинатальної допомоги на науково-обґрунтовану практику сприяли позитивній динаміці частоти абортів в Україні – з 27,0 на 1000 жінок фертильного віку у 2001 р. до 7,5 у 2019 р. Загальна кількість абортів за цей період зменшилася на 271,8 тис., ВШ з 95% ДІ 0,26 (0,26–0,27).

У середньому кожна жінка фертильного віку робить за життя 4–5 абортів. У світі статистика відношення абортів до живонароджених виглядає як 1:7, в Україні лише з 2001 р. частота пологів почала перевищувати частоту абортів, і у 2019 р. співвідношення абортів до живонароджених становило 1:3,9 (рис. 2).

Важливим напрямом антенатального догляду є спостереження за станом здоров'я вагітних жінок, організація і проведення профілактичних заходів, що передбачають попередження і раннє виявлення відхилень у стані здоров'я матері й новонародженого, зменшення частоти ускладнень вагітності та пологів, проведення заходів щодо запобігання післяпологовим ускладненням, щодо антенатальної охорони плода.

Останніми роками в Україні своєчасне охоплення вагітних жінок раннім (до 12 тижнів вагітності) диспансерним наглядом залишаєть-

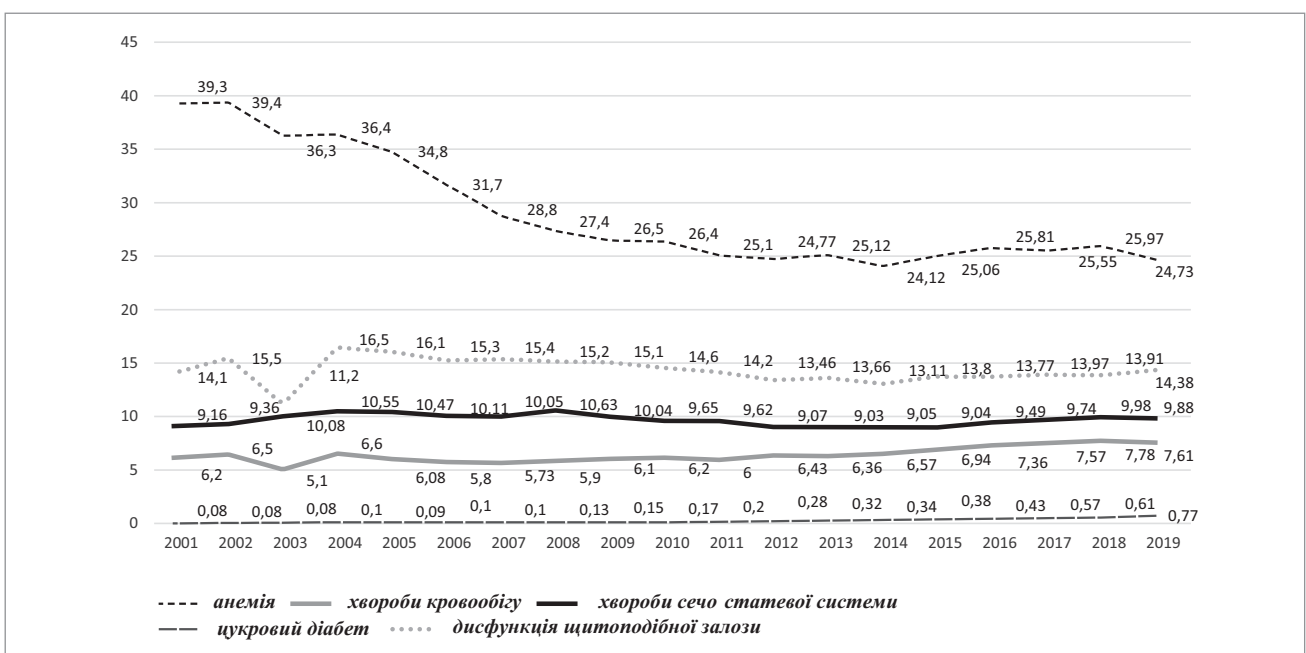


Рис. 3. Динаміка частоти окремих захворювань вагітних, Україна, 2001–2019 рр., на 100 вагітних

ся на рівні 91,96–90,25%, що є недостатнім. За даними досліджень, раннє звернення до жіночої консультації, своєчасне диспансерне спостереження вагітних сприяє поліпшенню показників здоров'я: зменшення частки народження недоношених і маловагових дітей, зниження рівня перинатальної смертності.

Повніше забезпечення раннього охоплення належним наглядом вагітних можливе як шляхом формування відповідних знань із питань впливу своєчасного обстеження та раннього консультування щодо розвитку вагітності на здоров'я майбутньої дитини та жінки, які слід проводити на всіх рівнях освіти, починаючи зі школи, так і ліпшим виконанням сімейними лікарями функцій з надання акушерсько-гінекологічної допомоги, передбачених наказом МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

Суттєвим резервом зниження рівня перинатальної патології є виявлення груп ризику вагітних щодо перинатальної патології з проведенням диспансерного нагляду за ними. До чинників, що впливають на зменшення рівня життєздатності потомства на всіх етапах його розвитку, належить високий рівень захворюваності вагітних і роділь. Надзвичайно серйозною проблемою в сучасній Україні є зростання у 9,6 раза захворюваності вагітних на цукровий діабет – з 0,08 на 100 вагітних у 2001 р. до 0,77 у 2019 р., тенденція до збільшення частоти хвороб щитоподібної залози – з 9,16 до 9,88, хвороб системи кровообігу – з 6,2 до 7,61, хвороб сечостатевої системи – з 14,1 до 14,38 відповідно. Наразі, незважаючи на позитивну тенденцію, все ще в кожній четвертій вагітній відмічається анемія, що є маркером як соціально-економічного благополуччя країни, так і гіпоксії плода та має прямий помірний зв'язок із рівнем перинатальної смертності – $r=+0,4$ (рис. 3).

Загальновизнано, що частота перинатальної патології залежить як від рівня екстрагенітальних захворювань, так і від якості роботи жіночих консультацій. Незважаючи на впровадження регламентованих клінічними протоколами сучасних медико-організаційних технологій з доведеною ефективністю в діяльність амбулаторної ланки акушерської служби, в цілому по Україні все ще високими при позитивній тенденції залишаються частота гестозів – 11,3 на 100 вагітних у 2001 р. і 6,57 у 2019 р., темп убутку – 71,9%, прееклампсії і еклампсії – 2,8% у 2001 р., 2,11% у 2019 р. і темп убутку – 24,6%.

На розвиток перинатальної патології у вагітних суттєво впливають захворювання, що передаються статевим шляхом, у зв'язку з чим вагального значення набуває своєчасність і повнота виявлення цієї патології. Слід зазначити, що, за даними державної статистики, в Україні щорічно обстежується на сифіліс 96–98% вагітних, а охоплення дворазовим обстеженням на наявність ВІЛ/СНІДу останніми роками становить 99,19–99,26%.

Програми допологової діагностики включають оцінку росту і розвитку плода, стану фетоплацентарної системи, виявлення природжених вад розвитку плода за даними ультразвукового дослідження (УЗД). Охоплення УЗД вагітних до 22 тижнів вагітності двічі протягом останніх років утримувалося в межах 96,05–96,62%. Регламентною системою надання акушерської допомоги передбачено обстеження вагітних із групи перинатального ризику на альфа-фетопротеїни. Упродовж останніх десятиріч охоплення цим методом зросло з 9,9% у 2001 р. до 59,58% у 2019 р., темп приросту – 83,4%. За даними наукових досліджень, немає єдиної точки зору стосовно обов'язкового обстеження усіх вагітних на альфа-фетопротеїни. Однак досвід засвідчив, що в результаті охоплення вагітних цим дослідженням можна значно зменшити частоту народження дітей з аненцефалією та спинномозковою килою.

Діяльність стаціонарних закладів акушерського сектору спрямовувалася на забезпечення доступності стаціонарної допомоги жінкам і новонародженим, збереження її ефективності при оптимальних фінансових затратах. Для створення необхідних умов з надання доступної та якісної медичної допомоги матерям і новонародженим в умовах трирівневої системи перинатальної допомоги проведено такі заходи: закриття малопотужних пологових відділень; перепрофілювання ліжок у пологових відділеннях у бік збільшення ліжок для вагітних і породіль та скорочення ліжок патології вагітності; розгортання ліжок для реанімації та інтенсивної терапії новонароджених; відпрацювання маршрутизації вагітних.

У 2019 р. із загальної кількості родильних ліжок, включаючи ліжка патології вагітності в пологових будинках і самостійних перинатальних центрах, функціонувало 6695 ліжок, або 41,9% ліжкового фонду, в обласних лікарнях – 907, або 5,7%, у міських лікарнях – 2268, або 14,2%, у центральних районних і районних

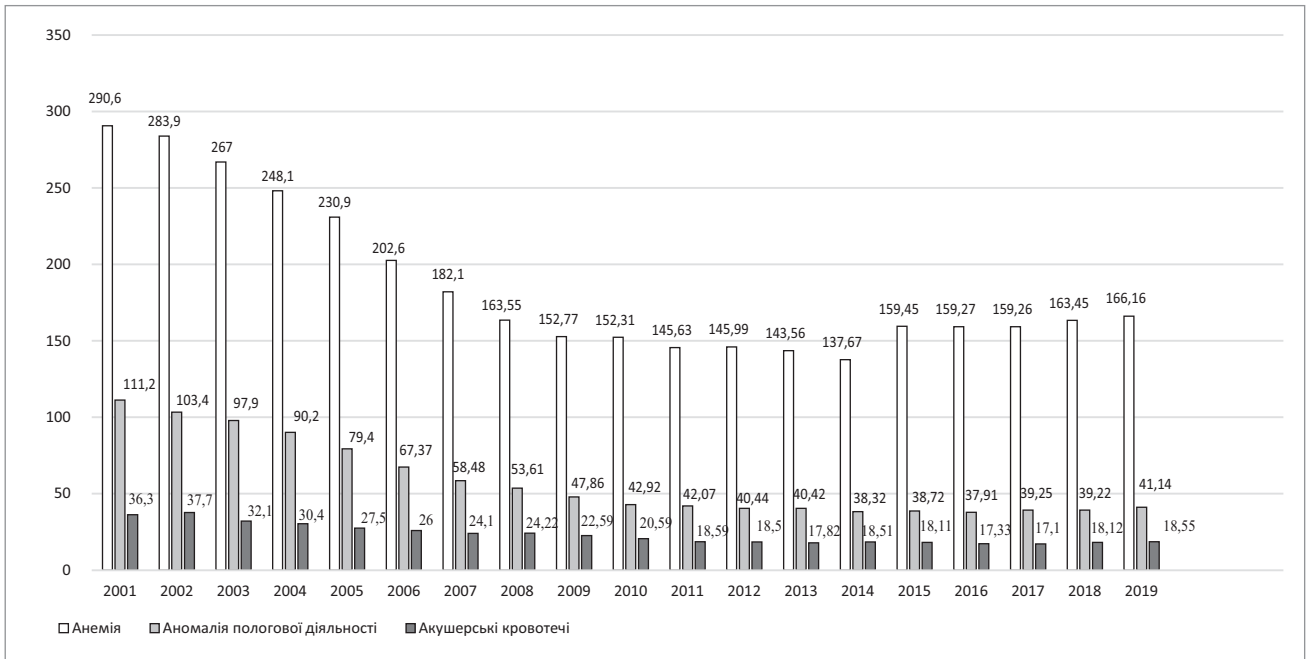


Рис. 4. Динаміка деяких ускладнень пологів і післяпологового періоду, Україна, 2001–2019 рр., на 1000 пологів

лікарнях — 5976, або 34,4% відповідно. У структурі пологових ліжок ліжка патології вагітності становили в цілому по Україні 40,1%, з них в обласних лікарнях — 7,5%, у пологових будинках і перинатальних центрах — 47,5%, у міських лікарнях — 12,7%, у центральних районних і районних лікарнях — 31,5%. Ці дані переважно відповідають стратегічним напрямкам перинатальної допомоги, проте потребує посилення реструктуризація ліжкового фонду для вагітних і роділь у бік зменшення ліжок патології вагітності.

На тлі несприятливої демографічної ситуації, що склалася в Україні, поступово зменшується число пологів. Так, у 2001 р. прийнято 373 808 пологів, у 2019 р. цей показник зменшився на 21,9% і становив 291 929 пологів.

Незважаючи на те, що якість соматичного і генеративного здоров'я населення України все ще не відповідає міжнародним стандартам і суттєво впливає на частоту ускладнених пологів, частка їх останніми роками зменшилася з 67,8% у 2001 р. до 36,23% у 2019 р., ВШ з 95% ДІ 0,26 (0,26–0,27). Імовірно, це зумовлено впровадженням у діяльність закладів акушерсько-гінекологічної служби сучасних перинатальних технологій, зокрема, родопомочі, орієнтованої на участь сім'ї, демедикалізації пологів, ведення партограми тощо.

Однією з провідних проблем сучасного акушерства є патологія скоротливої діяльності матки, яка проявляється аномаліями пологової діяльності, матковими кровотечами і рядом

інших патологічних станів у пологах і післяпологовому періоді [5]. В Україні досягнута позитивна динаміка аномалій пологової діяльності з 111,2 на 1000 пологів у 2001 р. до 41,14 — у 2019 р., ВШ з 95% ДІ 0,3 (0,3–0,4). акушерських кровотеч — з 36,3 до 18,55, ВШ з 95% ДІ 0,5 (0,49–0,53).

При цьому нами підтверджені дані вітчизняних дослідників [5] щодо залежності частоти пологових аномалій від анемії вагітних і роділь — виявлено прямий високої сили зв'язок частоти пологових анемії і аномалій, $r=0,98$.

За даними досліджень, впровадження сучасних перинатальних технологій сприяє зниженню таких тяжких ускладнень пологів і післяпологового періоду, як розриви матки, промежини та родовий сепсис і розлита післяродова інфекція. Однак після суттєвого зниження цих ускладнень у 2002–2015 рр. останніми роками утримується стабілізація розривів промежини III–IV ступенів на рівні 0,16–0,18 на 1000 пологів, розривів матки — на рівні 0,05–0,08, родового сепсису і розлитої післяродової інфекції — 0,05–0,02. Частота родового сепсису і розлитої післяродової інфекції мала позитивну динаміку (0,13 — у 2001 р., 0,05 — у 2019 р.) із піком 0,1 у 2006 р.

Особливе значення для зниження рівня материнської, дитячої, перинатальної захворюваності та смертності і, цим самим, поліпшення здоров'я майбутніх поколінь, мають методи оперативного розродження, серед яких найпоширенішими є: кесарів розтин, операція накла-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дення акушерських щипців і вакуум-екстракція плода. Частота родорозроджувальних операцій у сучасному акушерстві значною мірою визначається показаннями, зумовленими станом плода, і розширенням показань до кесаревого розтину. Наразі в цивілізованих країнах кесарів розтин є найпоширенішою родорозроджувальною операцією. Водночас немає єдиної думки про доцільність розширення показань до операції кесаревого розтину з метою зниження перинатальних втрат. На думку ряду авторів, рівень цього показника не має перевищувати 10–15% і подальше зростання частоти абдомінального розродження не тільки не впливає на результат вагітності й пологів, але не забезпечує поліпшення показників перинатальної захворюваності й смертності. Незважаючи на переваги вагінального розродження в Україні, останніми десятиріччями рівень кесаревих розтинів зріс і становив 114,99 у 2001 р., 185,35 – у 2015 р. і 236,16 – у 2019 р., ВШ з 95% ДІ 2,4 (2,3–2,4).

Незважаючи на поширеність і безпечність кесаревого розтину, питання оперативних пологів через природні пологові шляхи шляхом вакуум-екстракції плода та накладання акушерських щипців не втрачає актуальності. За даними літератури, у розвинених країнах частота вакуум-екстракції плода становить 2,7–6,3% від загальної кількості пологів, а накладання щипців – 0,15–8,3%. В Україні протягом 2001–2019 рр. частота накладання акушерських щипців зменшилася з 4,46% у 2001 р. до 0,91% у 2019 р., темп убутку – 390,1%, частота плодоруйнівних операцій – з 0,58% до 0,12%, темп убутку – 383,3%, а частота вакуум-екстракції плода зросла

у 53 рази – з 0,23% до 12,37%. У цілому частота інструментальних вагінальних пологів збільшилася з 5,27% до 13,8%, ВШ з 95% ДІ 26 (2,5–2,8). Така ситуація свідчить про доцільність вивчення причин високої частоти хірургічних втручань у пологах і збільшення використання різних медичних технологій, що полегшують пологи.

Важливим завданням акушерської служби є забезпечення сприятливого результату кожної бажаної вагітності. На стан здоров'я плода, для якого материнський організм є зовнішнім середовищем, що повністю забезпечує внутрішньоутробний розвиток, закономірно впливає ефективність акушерської допомоги. У свідомо патологічних умовах зростання плід має підвищений ризик розвитку патології і під час пологів, і в постнатальному житті. Переорієнтація акушерської допомоги на науково-обґрунтовану практику та доказовий менеджмент зумовили позитивну динаміку частоти хворих новонароджених (рис. 5).

Проведений у ході дослідження кореляційно-регресійний аналіз виявив зворотний високої сили зв'язок вагомих критеріїв якості акушерської допомоги – частоти нормальних пологів і частоти хворих новонароджених, $r = -0,98$.

До інтегральних показників стану здоров'я матерів і діяльності ЗОЗ матері й дитини належать перинатальна і материнська смертність. За даними Державної служби статистики України, рівень перинатальної смертності у 2001 р. становив 9,1 на 1000 народжених живими і мертвими. Протягом 2001–2004 рр. відмічалася позитивна динаміка цього показника до 7,9 при щорічному зниженні

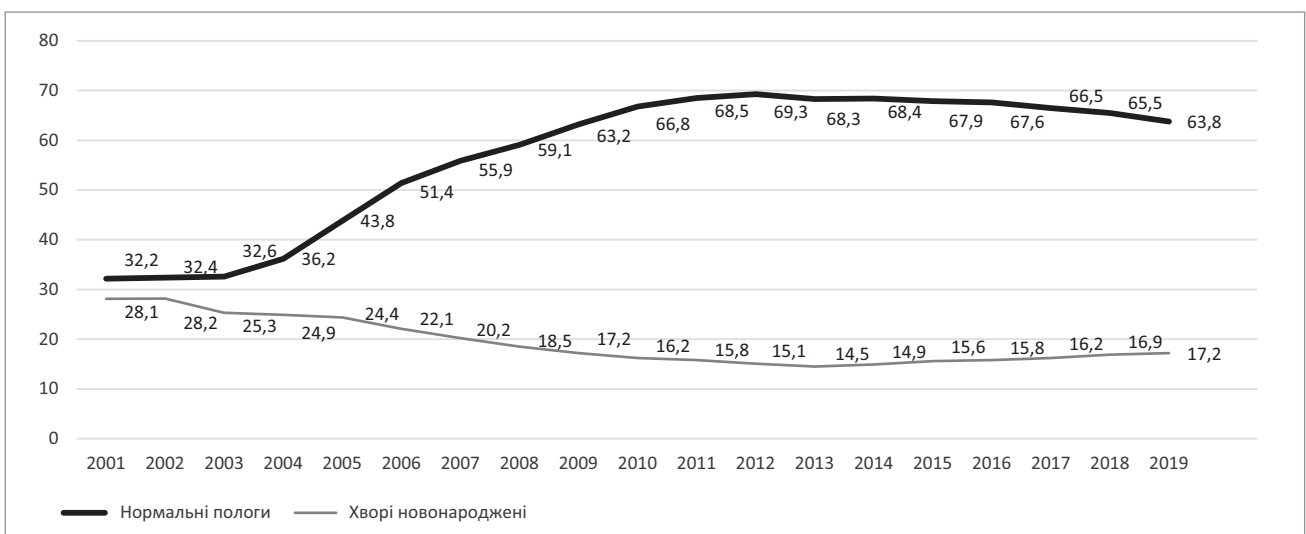


Рис. 5. Динаміка частоти нормальних пологів і хворих новонароджених, Україна, 2001–2019 рр., на 100 пологів і 100 народжених живими

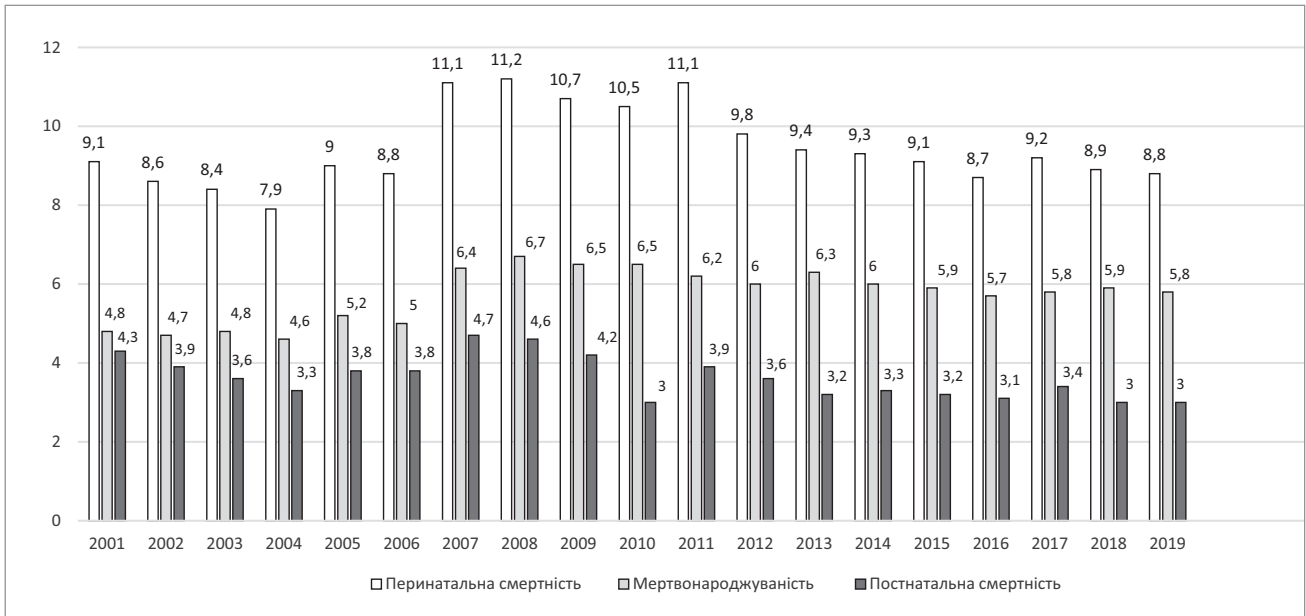


Рис. 6. Динаміка складових перинатальної смертності, Україна, 2001–2019 рр., на 1000 народжених живими і мертвими

на 1–9%, яка була порушена підвищенням до 9,0 у 2005 р., 8,8 – у 2006 р., що, вірогідно, зумовлено підготовкою до переходу на критерії ВООЗ щодо визначення перинатального періоду та реєстрації перинатальної смертності й підтверджується тенденцією до збільшення частоти народжених живими і мертвими з масою тіла при народженні 1000,0–1499,0 г з 0,3% у 2004 р. до 0,4% у 2006 р. при одночасному зменшенні частоти народжених живими і мертвими з масою тіла при народженні 500,0–999,0 г з 1,4% до 0,8% відповідно. Негативна динаміка перинатальних втрат утримувалася і в перші два роки після переходу України на критерії ВООЗ щодо визначення перинатального періоду та реєстрації перинатальної смертності – 11,0 і 11,2 у 2007–2008 рр., із подальшою тенденцією до зниження: 10,7 – у 2009 р.; 9,8 – у 2012 р.; 9,3 – у 2014 р.; 8,8 – у 2019 р. (рис. 6).

При цьому загальний рівень перинатальної смертності значно перевищує аналогічний показник у середньому по країнах Євросоюзу – 6,1%, Європейського регіону – 7,2% (2017 р.).

Роздільний аналіз динаміки мертвонароджуваності та постнатальної смертності виявив зміни в співвідношенні цих показників при загальній тенденції до їх зниження. Зниження перинатальної смертності в країні як до переходу на критерії ВООЗ стосовно перинатального періоду, живонародженості й мертвонародженості, так і після переходу на критерії ВООЗ відбулося за рахунок зменшення постнатальної смертності з 4,3% до 3,0%, ВШ з 95% ДІ

0,7 (0,6–0,8) і при збільшенні мертвонародженості з 4,8% до 5,8%, ВШ з 95% ДІ 1,2 (1,1–1,3).

У цілому рівень мертвонародженості перевищував рівень постнатальної смертності до переходу на критерії ВООЗ стосовно перинатального періоду, живонародженості і мертвонародженості у 1,15–1,33 раза, а після переходу – у 1,38–1,96 раза.

Загально визнано, що рівень мертвонароджуваності тісно пов'язаний як із рівнем розвитку медицини, економіки в країні, функціонуванням системи охорони здоров'я в цілому, так і зі здоров'ям батьків і поведінкою матері під час вагітності.

Сучасна перинатальна ситуація в країні характеризується стійким зростанням частки антенатальної смерті плода – з 85,3% у структурі мертвонароджуваності у 2001 р. до 90,5% у 2019 р. Слід зазначити, що, за даними досліджень, основний контингент жінок з антенатальною смертністю становлять соціально неблагополучні вагітні, і з цих позицій зростання питомої ваги допологової загибелі плода в структурі мертвонароджуваності й перинатальної смертності може бути показником соціального неблагополуччя популяції.

Інтегруючим показником здоров'я жінок репродуктивного віку, що відображає популяційний підсумок взаємодій економічних, екологічних, культурних, соціально-гігієнічних чинників і водночас критерієм якості та рівня організації роботи родопомічних закладів, ефективності впровадження наукових досягнень у практику охорони здоров'я. У 1991 р., коли Україна стала незалежною державою, рівень материнсь-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кої смертності становив 34,2 на 100 тис. народжених живими. Упродовж останніх десятиріч динаміка цього показника мала хвилеподібний характер із піком у 2009–2010 рр. — 25,8 і 23,9, зумовленим екстраординарною ситуацією — епідемічним ростом захворюваності вагітних на грип H1N1 при загальній тенденції до зниження — 14,9 у 2019 р. (рис. 7).

Основними причинами материнських втрат останніми роками залишаються прямі причини акушерської смерті (7,4–8,1 на 100 тис. живонароджених). Незважаючи на позитивну динаміку материнських втрат, рівень материнської смертності все ще в 1,5 раза перевищує аналогічні показники країн Європейського регіону та інших розвинених країн [16].

Висновки

Теперішня система акушерської допомоги ґрунтується на принципах науково-обґрунтованої практики і доказового менеджменту. За період 2001–2019 рр. відповідно до медико-демографічної ситуації і потреб матерів у конкретних видах медичної допомоги в умовах трансформації сфери охорони здоров'я, розроблено клінічні протоколи медичної допомоги матерям і новонародженим, що ґрунтуються на доказах, здійснена регіоналізація перинатальної допомоги, проведено скорочення числа малопотужних нерентабельних ЗОЗ та їх структурних підрозділів при спадній тенденції забезпеченості жінок родильними ліжками (темп убутку — 8,7%), лікарями акушерами-гінекологами (темп убутку — 7,25%) і позитивній тенденції забезпеченості новонароджених ліжками (темп приросту — 18,7%) і лікарями педіатрами-неонатологами (темп приросту — 14,2%).

Зниження рівня народжуваності в цей період супроводжувалося зменшенням числа абортів, рівень яких знизився з 27,0 на 1000 жінок фертильного віку у 2001 р. до 7,5 у 2019 р., ВШ з 95% ДІ 0,26 (0,26–0,27) і лише з 2001 р. частота пологів почала перевищувати частоту абортів. При цьому серйозною проблемою залишається висока частота при негативній тенденції екстрагенітальних захворювань вагітних.

Проведене на популяційному рівні суцільне дослідження змін показників організації акушерської допомоги на догоспітальному етапі засвідчило достатньо повне охоплення вагітних обстеженням на сифіліс (96–98%), наявність ВІЛ/СНІДу (99,19–99,26%), УЗД (96,05–96,62%), збільшення частоти обстежень на альфа-фетопротеїни з 9,9% у 2001 р.

до 59,58% у 2019 р. Проте все ще недостатнім залишається своєчасне охоплення вагітних жінок раннім (до 12 тижнів вагітності) диспансерним наглядом — 91,96–90,25%, високими при позитивній тенденції утримуються частота гестозів — 11,3 на 100 вагітних у 2001 р. і 6,57 у 2019 р., темп убутку — 71,9%, прееклампсії і еклампсії 2,8% у 2001 р, 2,11% у 2019 р. і темп убутку — 24,6%.

Організація акушерської і неонатальної допомоги на основі розроблених протоколів, що ґрунтуються на даних доказової медицини, дала змогу забезпечити зменшення ускладнених пологів із 67,8% у 2001 р. до 36,23% у 2019 р., ВШ з 95% ДІ 0,26 (0,26–0,27), позитивну динаміку аномалій пологової діяльності з 111,2 на 1000 пологів у 2001 р. до 41,14 у 2019 р., ВШ з 95% ДІ 0,3 (0,3–0,4), акушерських кровотеч з 36,3 до 18,55, ВШ з 95% ДІ 0,5 (0,49–0,53). При цьому значно зросли обсяги хірургічних втручань у пологах — частота кесаревих розтинів збільшилася з 114,99% до 253,1%, ВШ з 95% ДІ 2,4 (2,3–2,4), а інструментальних вагінальних пологів — з 5,27% до 13,8%, ВШ з 95% ДІ 2,6 (2,5–2,8), що свідчить про доцільність збільшення використання різних медичних технологій, що полегшують пологи.

Зв'язок параметрів здоров'я новонароджених із показниками акушерської допомоги найбільш виражений відносно частоти нормальних пологів — коефіцієнт кореляції частоти нормальних пологів із частотою хворих новонароджених становить — 0,98.

Зареєстроване зниження репродуктивних втрат упродовж аналізованого періоду з 9,1% у 2001 р. до 8,8% у 2019 р. супроводжувалося несприятливою зміною структури перинатальної смертності — збільшенням мертвонародженості з 4,8% до 5,8%, ВШ з 95% ДІ 1,2 (1,1–1,3) при зменшенні рівня постнатальної смертності з 4,3% до 3,0%, ВШ з 95% ДІ 0,7 (0,6–0,8), що на тлі стійкого зростання частки антенатальної смерті плода — з 85,3% у структурі мертвонароджуваності у 2001 р. до 90,5% у 2019 р. може свідчити про серйозні дефекти акушерської допомоги на пренатальному етапі.

Незважаючи на позитивну динаміку, високим (23,9 на 100 тис. народжених живими у 2001 р. і 14,9 у 2019 р.) залишається рівень материнської смертності і в 1,5 раза перевищує аналогічні показники країн Європейського регіону та інших розвинених країн.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Antypkin YuH, Lapshyn VF, Marushko RV, Dudina OO, Bondarenko NLU. (2020). Suchasnyi stan reproduktyvnoho potentsialu zhinko Ukrainy. Reproduktyvna endokrynolohiia. 53: 9–18. [Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Марушко РВ, Дудіна ОО, Бондаренко НЮ. (2020). Сучасний стан репродуктивного потенціалу жінок України. Репродуктивна ендокринологія. 53: 9–18].
- Derzhavnyi komitet statystyky Ukrainy. (2008). Naseleння Ukrainy. Narodzhuvanist v Ukraini v konteksti suspilno-transformatsiinykh protsesiv. Instytut demografii ta sotsialnykh doslidzhen NAN Ukrainy. Kyiv: ADEF-Ukraina: 190–192. [Державний комітет статистики України. (2008). Населення України. Народжуваність в Україні в контексті суспільно-трансформаційних процесів. Інститут демографії та соціальних досліджень НАН України. Київ: АДЕФ-Україна: 190–192].
- Grshybowyskyj JL, Smianov VA, Myronyuk JV et al. (2019). Ten Indicators Which Characterize Medical-Demographic Processes in Adjacent Regions of Ukraine and Poland. Wiadomosci Lekarskie. 72 (5): 868–876.
- Kobyletska NA. (2015). Profilaktyka anomalii polohovoi diialnosti ta perynatalnoi patolohii z vykorystanniam partnerskykh polohiv. 14.01.01 — akusherstvo ta hinekolohiia. Dys na zdobuttia nauk stup kandmed nauk. Sumy: 139. [Кобилецька НА. (2015). Профілактика аномалій пологової діяльності та перинатальної патології з використанням партнерських пологів. 14.01.01 — акушерство та гінекологія. Дис на здобуття наук ступ канд. мед. наук. Суми: 139].
- Markin LB, Kucheroва MM. (2014). Profilaktyka slabkosti polohovoi diialnosti. Pediatriia, akusherstvo ta hinekolohiia. 2: 80–82. [Маркін ЛБ, Кучерова ММ. (2014). Профілактика слабкості пологової діяльності. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2: 80–82]. URL: <https://nmapo.edu.ua/zagruzka/DrAr/DrKobyletska.pdf>.
- Marushko RV, Dudina OO, Marushko TL. (2020). Analiz stanu zdorovia ditei pershooho roku zhyttia. Suchasna pediatriia. Ukraina 5 (109): 24–32. [Марушко РВ, Дудіна ОО, Марушко ТЛ. (2020). Аналіз стану здоров'я дітей першого року життя. Сучасна педіатрія. Україна 5 (109): 24–32]. doi: 10.15574/SP.2020.109.24.
- MOZ Ukrainy. (2003). Pro orhanizatsiiu nadannia statsionarnoi akushersko-hinekologichnoi ta neonatologichnoi dopomohy Ukraini. Nakaz MOZ Ukrainy vid 29.12.2003 № 620 «Pro orhanizatsiiu nadannia statsionarnoi akushersko-hinekologichnoi ta neonatologichnoi dopomohy Ukraini». [МОЗ України. (2003). Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги Україні. Наказ МОЗ України від 29.12.2003 № 620 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги Україні»]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0620282-03/ed20031229/print>.
- MOZ Ukrainy. (2011). Pro orhanizatsiiu ambulatornoi akushersko-hinekologichnoi dopomohy v Ukraini. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.07.2011 № 417 «Pro orhanizatsiiu ambulatornoi akushersko-hinekologichnoi dopomohy v Ukraini». [МОЗ України. (2011). Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»]. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ3428>.
- MOZ Ukrainy. (2011). Pro udoskonalennia orhanizatsii nadannia dopomohy materiam ta novonarodzhenum v perynatalnykh tsentrah. Nakaz MOZ Ukrainy vid 31.10.2011 № 726 «Pro udoskonalennia orhanizatsii nadannia dopomohy materiam ta novonarodzhenum v perynatalnykh tsentrah». [МОЗ України. (2011). Про удосконалення організації надання допомоги матерям та новонародженим в перинатальних центрах. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 726 «Про удосконалення організації надання допомоги матерям та новонародженим в перинатальних центрах»]. URL: <https://medprosvita.com.ua/nakaz-moz-ukrayini-vid-31-10-2011-n-726-pro-vdoskon/>.
- MOZ Ukrainy. (2012). Za red. Moiseienko RO. Natsionalni pidkhody do vprovadzhenia systemy rehionalizatsii perynatalnoi dopomohy v Ukraini. Kyiv: 135. [МОЗ України. (2012). За ред. Моїсеєнко РО. Національні підходи до впровадження системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні. Київ: 135]. URL: https://jsrui/bitstream/lib/21115/1/Кер_вництво_з_per_dspace.uzhnu.edu.ua/jsrui/.
- MOZ Ukrainy. (2013). Pro udoskonalennia systemy planuvannia simi ta okhorony reproduktyvnoho zdorovia v Ukraini. Nakaz MOZ Ukrainy vid 29.11.2013 r. № 1030/102 «Pro udoskonalennia systemy planuvannia simi ta okhorony reproduktyvnoho zdorovia v Ukraini». [МОЗ України. (2013). Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні. Наказ МОЗ України від 29.11.2013 р. № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні»]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2162-13>.
- MOZ Ukrainy. (2018). Pro zatverdzhennia Obiemu nadannia vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy, shcho povynen zabezpechuvatsia bahatoprofilnyimi likarniamy intensyvnoho likuvannia pershooho ta druhooho rivnia, ta Zmin do Poriadku rehionalizatsii perynatalnoi dopomohy. Nakaz MOZ Ukrainy vid 19.10.2018 roku № 1881 «Pro zatverdzhennia Obiemu nadannia vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy, shcho povynen zabezpechuvatsia bahatoprofilnyimi likarniamy intensyvnoho likuvannia pershooho ta druhooho rivnia, ta Zmin do Poriadku rehionalizatsii perynatalnoi dopomohy». [МОЗ України. (2018). Про затвердження Об'єму надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, що повинен забезпечуватися багатопрофільними лікарнями інтенсивного лікування першого та другого рівня, та Змін до Порядку регіоналізації перинатальної допомоги. Наказ МОЗ України від 19.10.2018 року № 1881 «Про затвердження Об'єму надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, що повинен забезпечуватися багатопрофільними лікарнями інтенсивного лікування першого та другого рівня, та Змін до Порядку регіоналізації перинатальної допомоги»]. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/RE32744Z.html.
- NMU im. Bohomoltsia O.O. (2009). Akusherstvo (uchbovyi posibnyk dlia studentiv medychnykh fakultetiv): Kyiv. [НМУ ім. Богомольця О.О. (2009). Акушерство (учбовий посібник для студентів медичних факультетів): Київ]. URL: https://medinfo.social/akusherstvo_880-ginekologiya/uchbovyi-posibnik-dlya-studentiv-medichnih.html.
- Shelkovaia NN. (2013). Demograficheskaia znachymost reproduktyvnykh poter Uchet y statystyka. 32 (4): 111–124. [Шелковая НН. (2013). Демографическая значимость репродуктивных потерь Учет и статистика. 32 (4): 111–124].
- Susan M, Lee Rife I. (2010). Women's Empowerment and Reproductive Experiences Over the Lifecourse. Social Science and Medicine. 71 (3): 634–642.
- WHO. (2019). World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0827/biblio01.php>.
- Yaroslavskiy KV. (2019). Akusherskiye y orhanyzatsyonnye aspekty obespecheniya monytorynha y upravleniya kachestvom medytynskoi pomoshchy v rodovspomozheny. 14.01.01. — akusherstvo y hinekolohiia 14.02.03. — obshchestvennoe zdorove y zdavoookhraneniye. Avtor dyss na soyskanye uchenoi stepeny kand med nauk Sankt-Peterburh: 23. [Ярославский КВ. (2019). Акушерские и организационные аспекты обеспечения мониторинга и управления качеством медицинской помощи в родовспоможении. 14.01.01. — акушерство и гинекология 14.02.03. — общественное здоровье и здравоохранение. Автор дисс на соискание ученой степени канд мед наук Санкт-Петербург: 23]. URL: https://ott.ru/files/news/pg/2019_yaroslavskiy/av-toreferat_dissertatsii_yaroslavskiy.pdf.

Відомості про авторів:

Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науково-організаційного відділення ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71. <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Гойда Ніна Григорівна — д.мед.н., проф., професор кафедри управління охороною здоров'я Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м Київ, вул. Дорогожичського, 9; тел. (044) 205-49-90.

Дудіна Олена Олександрівна — к.мед.н., ст.н.с., пров.н.с. науково-організаційного відділення ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-59. <http://orcid.org/0000-0001-9828-976X>.

Стаття надійшла до редакції 28.10.2020 р.; прийнята до друку 12.02.2021 р.

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська

Ентеросорбція як терапія супроводу раннього токсикозу у вагітних після допоміжних репродуктивних технологій на тлі закріпів

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 42-46; doi 10.15574/PP.2021.85.42

For citation: Davydova IuV, Lymanskaya AY. (2021). Enterosorption as concomitant therapy for early toxicosis in pregnant women after assisted reproductive technologies against the background of constipation. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 42-46. doi 10.15574/PP.2021.85.42

Мета — оцінити ефективність призначення препарату «Атоксіл Плюс» у групі вагітних після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) із раннім токсикозом легкого ступеня тяжкості на тлі закріпів.

Матеріали та методи. Досліджено ефективність застосування препарату «Атоксіл Плюс» (Орісіл-Фарм) у 37 вагітних із раннім токсикозом легкого ступеня на тлі закріпів. Досліджувані вагітні не мали іншої коморбідності (патології шлунково-кишкового тракту, серцевої недостатності тяжкого ступеня, інфекційних захворювань тощо). Враховуючи, що визначення показника якості життя є інтегральним показником ефективності лікування, досліджено якість життя вагітних до та після комплексного лікування раннього токсикозу з використанням препарату «Атоксіл Плюс» за спеціальним опитувальником «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GIRS). Цей опитувальник складається з 15 питань, які дають змогу оцінити такі параметри: наявність абдомінального болю, печії, закрепу, діареї, ознак диспепсії. Результати за досліджуваними параметрами тим кращі, чим вони нижчі. Усі вагітні отримували препарат «Атоксіл Плюс» (2 г 3 рази / добу) протягом 10–14 діб. Будь-які послаблювальні препарати загальної і місцевої дії вилучено зі схеми лікування.

Результати. Лікування раннього токсикозу вагітних є важливим, враховуючи втрати електролітів, мікроелементів, рідини та суттєве погіршення якості життя. Велика сорбційна ємність Атоксілу Плюс відносно продуктів порушеного метаболізму, бактеріальних токсинів та нагромаджених у надлишковій кількості нормальних метаболітів, завдяки великій площі активної поверхні та підвищеній швидкості адсорбції, обумовлює швидкий терапевтичний ефект та можливість застосування помірних терапевтичних доз. На тлі застосування ентеросорбенту «Атоксіл Плюс» не збільшується частота закріпів, що дуже важливо в період вагітності, та нормалізується кількість випорожнень завдяки наявності лактулози у складі препарату, особливо враховуючи значну кількість гестагенів, яку отримує вагітна після ДРТ.

Висновки. Неінвазивний характер застосування Атоксілу Плюс, пероральний прийом, висока ефективність у вагітних із раннім токсикозом, яка проявляється в поліпшенні якості життя та загального самопочуття, високий профіль безпеки дають змогу рекомендувати цей препарат як терапію раннього токсикозу легкого ступеня тяжкості на тлі закріпів у вагітних після ДРТ.

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

Ключові слова: вагітні, допоміжні репродуктивні технології, закріп, лікування, сорбенти.

Enterosorption as concomitant therapy for early toxicosis in pregnant women after assisted reproductive technologies against the background of constipation

Iu.V. Davydova, A.Y. Lymanskaya

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

The aim is to evaluate the effectiveness of the drug «Atoxil Plus» use in the group of pregnant women after assisted reproductive technologies (ART) with early mild toxicosis against the background of constipation.

Materials and methods. The effectiveness of the drug «Atoxil Plus» (Orisil-Pharma) in 37 pregnant women with early mild toxicosis on the background of constipation was studied. The pregnant women in the study had no other comorbidities (pathology of the gastrointestinal tract, severe heart failure, infectious diseases, etc.). Taking into account that the definition of the quality of life indicator is an integral indicator of the effectiveness of treatment, the quality of life of pregnant women was assessed according to the «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GIRS), a special questionnaire, before and after complex treatment of early toxicosis using the drug «Atoxil Plus». GIRS includes 15 questions to assess the following domains: the presence of abdominal pain, heartburn, constipation, diarrhea and signs of dyspepsia. The lower the results for the studied domains, the better. All pregnant women used the «Atoxil Plus» (2 g 3 times / day) for 10–14 days. Any general or local laxatives were excluded from the treatment regimen.

Results. Treatment of early pregnancy toxicosis is important, given the loss of electrolytes, microelements, water and significant deterioration in the quality of life. High sorption capacity of Atoxil Plus in relation to microorganisms and bacterial toxins, the possibility of moderate therapeutic doses use due to the large active surface area, the increased binding rate of bacteria and their toxins provide quick therapeutic effect.

Against the background of the «Atoxil Plus» enterosorbent use, not only does the constipation frequency not increase, which is very important during pregnancy, but the number of bowel movements is normalized due to the presence of lactulose in the medication, especially given the significant amount of gestagens pregnant women receive after ART.

Conclusions. The non-invasive nature of the use of Atoxil Plus, its oral administration, high efficacy in pregnant women with early toxicosis, which manifests itself in improving the quality of life and general well-being, a high safety profile make it possible to recommend this drug as a treatment for early mild toxicosis against the background of constipation in pregnant women after ART.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of women was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

Key words: pregnant women, assisted reproductive technologies, constipation, treatment, sorbents.

Энтеросорбция в качестве терапии сопровождения раннего токсикоза у беременных после вспомогательных репродуктивных технологий на фоне запоров

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская

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

Цель — оценить эффективность применения препарата «Атоксил Плюс» в группе беременных после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с ранним токсикозом легкой степени тяжести на фоне запора.

Материалы и методы. Исследована эффективность применения препарата «Атоксил Плюс» (Орисил-Фарм) у 37 беременных с ранним токсикозом легкой степени на фоне запора. Исследуемые беременные не имели другой коморбидности (патологии желудочно-кишечного тракта, сердечной недостаточности тяжелой степени, инфекционных заболеваний и т.д.). Учитывая, что определение показателя качества жизни является интегральным показателем эффективности лечения, исследовано качество жизни беременных до и после комплексного лечения раннего токсикоза с использованием препарата «Атоксил Плюс» по специальному опроснику «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS). Этот опросник состоит из 15 вопросов, позволяющих оценить следующие параметры: наличие абдоминальной боли, изжоги, запоров, диареи, признаков диспепсии. Результаты по исследуемым параметрам тем лучше, чем они ниже. Все беременные получали препарат «Атоксил Плюс» (2 г 3 раза/сутки) в течение 10–14 суток. Любые слабительные препараты общего и местного действия исключены из схемы лечения.

Результаты. Лечение раннего токсикоза беременных является важным, учитывая потери электролитов, микроэлементов, воды и существенное ухудшение качества жизни. Большая сорбционная емкость Атоксила Плюс относительно продуктов нарушенного метаболизма, бактериальных токсинов и накопления в чрезмерном количестве нормальных метаболитов, благодаря большой площади активной поверхности и повышенной скорости адсорбции, обуславливает быстрый терапевтический эффект и возможность применения умеренных терапевтических доз. На фоне применения энтеросорбента «Атоксил Плюс» не увеличивается частота запоров, что очень важно в период беременности, и нормализуется количество испражнений благодаря наличию лактулозы в составе препарата, особенно учитывая значительное количество гестагенов, которое получает беременная после ВРТ.

Выводы. Неинвазивный характер применения Атоксила Плюс, пероральный прием, высокая эффективность у беременных с ранним токсикозом, которая проявляется в улучшении качества жизни и общего самочувствия, высокий профиль безопасности позволяют рекомендовать этот препарат в качестве терапии раннего токсикоза легкой степени тяжести на фоне запоров у беременных после ВРТ.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: беременные, вспомогательные репродуктивные технологии, запор, лечение, сорбенты.

Проблема безпліддя є однією з актуальних соціальних, загальнодержавних проблем. Частота виникнення безплідного шлюбу становить 15–25% і не має тенденції до зниження, що призвело до значного розвитку допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [11,12]. До них належать: екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), перенесення жіночих і чоловічих гамет до маткових труб, перенесення зигот, ЕКЗ із використанням заморожених ембріонів, а також ЕКЗ із застосуванням інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ІКСІ). Відомості про ефективність програми ЕКЗ суперечливі за даними різних авторів і становлять від 18% до 40% [12].

Методи ДРТ широко застосовуються в клінічній практиці в останні десятиліття, дають змогу підвищити ймовірність настання вагітності багато в чому завдяки використанню препаратів, що стимулюють ріст фолікулів, унаслідок чого в організмі жінки істотно підвищується рівень естрадіолу. При цьому імплантація і розвиток ембріона відбуваються на тлі вираженої гіперестрогенії, у тому числі за рахунок екзогенного введення значної кількості препаратів естрогенів багатьом пацієнтам у програмах ДРТ. Особливе місце в лікуванні безпліддя

за допомогою методів ДРТ посідає донорство ооцитів. Підготовка ендометрія до вагітності в реципієнтів донорських ооцитів із нефункціонуючими або видаленими яєчниками неможлива без застосування препаратів естрадіолу, що викликають проліферацію ендометрія і підтримують вагітність на ранніх термінах [11–13].

Одним із наслідків такої гіперестрогенії є виникнення закріпів у вагітних. За результатами зарубіжних досліджень, від 11% до 66,8% жінок у період фізіологічного перебігу вагітності турбують закріпи [10].

Зростання рівня прогестерону послаблює кишкову моторику внаслідок розслаблення гладкої мускулатури. Закрепи у вагітних на ранніх термінах можуть починатися із сильного токсикозу. Регулярна нудота знижує апетит, а блювання і зневоднення організму призводить до виникнення недостатнього об'єму дефекацій, що підтримує тривалість закріпів [2,9].

За даними статистики останнього десятиліття, до 60–80% вагітних скаржаться на нудоту і запаморочення вранці. Слід зазначити, що у 35% вагітних клінічні прояви цього ускладнення вагітності, хоча і не призводять до госпіталізації, але значно погіршують якість життя, працездатність і сімейні взаємини [1,3–5].

Унаслідок блювання вагітних порушується гемодинаміка, нейроендокринна регуляція, метаболізм, що проявляється в: зміні реологічних властивостей крові (зниження об'єму циркулюючої крові, підвищення рівня гематокри-ту, збільшення в'язкості крові); зміні екскреції глюкокортикоїдів та естрогенів; зниженні глікогену і білково-синтезуючої та антиоксидантної функції печінки; порушенні водно-сольового обміну; зрушенні кислотно-лужного стану в бік ацидозу; накопиченні недоокислених продуктів розпаду жирів; підвищенні агрегаційної здатності еритроцитів [2–4].

Блювання вагітних – складний клінічний синдром, для якого характерні розлади травлення, які, своєю чергою, спричиняють дегідратацію, порушення жирового, білкового, вуглеводного обміну і викликають електrolітний дисбаланс.

На сьогодні до комплексної терапії раннього токсикозу доцільно вводити ентеросорбенти.

Основна перевага ентеросорбції визначається її неінвазивністю, незначною кількістю протипоказань, відсутністю ускладнень та змін біохімічного складу крові за довготривалого курсу лікування. Сорбенти здатні поглинати ендо- та екзотоксини й елімінувати збудників бактеріальної та вірусної природи. Додаткова сорбція токсичних продуктів запалення, порушення метаболізму, накопичення недоокислених продуктів розпаду жирів і порушення травлення може істотно зменшити прояви ендотоксикозу та, відповідно, клінічних синдромів інтоксикації і токсикозу.

З огляду на те, що ранній токсикоз виникає в першому триместрі, у періоді органогенезу та хоріогенезу, будь-яке медикаментозне втручання має бути суворо регламентоване вірогідністю ембріотоксичної дії, тому найбезпечнішим і неінвазивним методом детоксикації є ентеросорбція. Під час вагітності спостерігаються відомі розлади ферментативної і моторної функцій кишечника з порушенням процесів перетравлення їжі, дисбактеріоз, що призводить до появи ентерогенних токсинів, які, потрапляючи в кров, посилюють токсикоз; і навіть вже це є показанням для ентеросорбції.

Одним із сучасних ентеросорбентів, що містять діоксид кремнію в поєднанні з пробіотиком, є препарат «Атоксіл Плюс» (Орісіл-Фарм), який має високу сорбційну ємність, не руйнується в шлунково-кишковому тракті і здатний зв'язувати екзо- і ендogenous речовини.

Застосування Атоксілу істотно знижує метаболічне навантаження на органи екскреції і детоксикації (печінка, нирки тощо), сприяє нормалізації моторної, евакуаторної та травної функцій шлунково-кишкового тракту, нормалізує мікробіоценоз, сприяє відновленню цілісності і проникності слизової оболонки кишечника, кровообігу. Найбільш значущими є дезінтоксикаційний, метаболічний і цитопротективний ефекти Атоксілу (нормалізація кількості та реологічних властивостей захисного шару слизової оболонки).

Порівняно з іншими групами сорбентів Атоксіл Плюс має ряд позитивних фармакологічних ефектів: можливість застосування помірних терапевтичних доз завдяки збільшеній площі їх активної поверхні, підвищеній швидкості зв'язування ентеротоксинів, білкових продуктів розпаду, а також продуктів порушеного метаболізму чи нормальних метаболітів, які накопичуються у надлишкових кількостях, що обумовлює швидкий терапевтичний ефект. До переваг препарату відноситься і те, що на тлі його призначення нормалізується та відновлюється мікрофлора кишечника.

Мета дослідження – оцінити ефективність призначення препарату «Атоксіл Плюс» у групі вагітних після ДРТ із раннім токсикозом легкого ступеня тяжкості на тлі закріпів.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено ефективність застосування препарату «Атоксіл Плюс» (Орісіл-Фарм) у 37 вагітних із раннім токсикозом легкого ступеня на тлі закріпів. Досліджувані вагітні не мали іншої коморбідності (патології шлунково-кишкового тракту, серцевої недостатності тяжкого ступеня, інфекційних захворювань тощо). Враховуючи, що показник якості життя є інтегральним показником ефективності лікування, досліджено якість життя вагітних до та після комплексного лікування раннього токсикозу з використанням препарату «Атоксіл Плюс» за спеціальним опитувальником «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS). Цей опитувальник складається з 15 питань, які дають змогу оцінити такі параметри: наявність абдомінального болю, печії, закріпу, діареї, ознак диспепсії. Результати за досліджуваними параметрами тим кращі, чим вони нижчі. Усі вагітні отримували препарат «Атоксіл Плюс» (2 г 3 рази / добу) протягом 10–14 діб. Будь-які посла-

Таблиця

Ефективність терапії супроводу Атоксілом Плюс у вагітних із раннім токсикозом на тлі закріпів

Показник	Ефект від початку лікування				
	1-ша доба лікування	3-4-та доба лікування	5-7-ма доба лікування	10-та доба лікування	14-та доба лікування
Відсутність або значне зменшення блювання (абс., %)	11 (29,7)	17 (45,9)	32 (86,4)	35 (94,6)	35 (94,6)*
Відсутність або значне зменшення нудоти (абс., %)	13 (35,1)	18 (48,6)	33 (89,1)	35 (94,6)	35 (94,6)*
Відсутність або значне зменшення гіперсалівації (абс., %)	13 (35,1)	22 (59,4)	35 (94,6)	35 (94,6)	33 (89,1)*
Поліпшення або повне відновлення апетиту (абс., %)	11 (29,7)	25 (67,5)	33 (89,1)	33 (89,1)	33 (89,1)*
Відсутність закріпів	7 (100)	25 (67,5)	33 (89,1)	35 (94,6)	36 (97,3)*
Показник якості життя	7,2±0,3	4,5±0,1	2,2±0,1	2,1±0,1	2,1±0,1*

Примітка: * – достовірність різниці між показниками на 1 і 14-ту добу лікування.

блювальні препарати загальної і місцевої дії вилучено зі схеми лікування.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Призначено препарат «Атоксіл Плюс» вагітним із симптомами раннього токсикозу легкого ступеня. Жінки скаржилися на появу нудоти, блювання (не більше 4 разів), порушення апетиту, гіперсалівацію. Також майже всі жінки висловлювали скарги на закрепи – затримка випорожнень до двох трьох діб.

За даними таблиці, у середньому у 29–35% жінок поліпшився стан вже на першу добу терапії супроводу Атоксілом Плюс.

На 3–4-ту добу застосування препарату Атоксіл Плюс у 67% жінок вже не було закріпів і відновився апетит; у 45–48% вагітних нівелювалися нудота і блювання. На п'яту–сьому добу комплексного лікування у 89% вагітних жінок поліпшився стан і зникли симптоми раннього токсикозу, у 94,4% жінок нівелювалися закрепи. Слід зазначити, що жінки не отримували жодних послаблювальних препаратів.

На тлі застосування Атоксілу Плюс суттєво поліпшилася якість життя вагітних із раннім токсикозом. Вже на 5–7-му добу лікування відповідний показник знизився майже у 3 рази

порівняно з початковим, що відповідає підвищенню якості життя.

Висновки

Лікування раннього токсикозу вагітних є важливим, враховуючи втрати електролітів, мікроелементів, рідини та суттєве погіршення якості життя.

Велика сорбційна ємність Атоксілу Плюс відносно продуктів порушеного метаболізму, бактеріальних токсинів та накопичених у надлишковій кількості нормальних метаболітів, завдяки великій площі активної поверхні та підвищеній швидкості адсорбції, обумовлює швидкий терапевтичний ефект та можливість прийому помірних терапевтичних доз.

За призначення ентеросорбенту «Атоксіл Плюс» не збільшується частота закріпів, що дуже важливо в період вагітності, але й нормалізується кількість випорожнень завдяки наявності лактулози у складі препарату, особливо враховуючи значну кількість гестагенів, яку отримує вагітна після ДРТ.

Неінвазивний характер застосування Атоксілу Плюс, пероральний прийом, висока ефективність у вагітних із раннім токсикозом, яка проявляється в поліпшенні якості життя та загального самопочуття, високий профіль безпеки дають змогу рекомендувати цей препарат як терапію раннього токсикозу легкого ступеня тяжкості на тлі закріпів у вагітних після ДРТ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ACOG. (2004). Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. American College of Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 103: 803–814.
2. Bradley Catherine S, Kennedy Colleen M, Turcea Anne M, Rao Satish S C, Nygaard Ingrid E. (2008). Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstetrics and gynecology.* 110 (6): 1351–1357.
3. Davyidova YuV, Limanskaya AYu, Butenko LP, Ogorodnik AA. (2016). Antiemeticheskaya terapiya rannego toksikoza u beremennyih s vrozhdennymi porokami serdtsa. *Perinatologiya i pediatriya.* 3: 35–37. [Давьидова ЮВ, Лиманская АЮ, Бутенко ЛП, Огородник АА. (2016). Антиэметическая терапия раннего токсикоза у беременных с врожденными пороками сердца. *Перинатология и педиатрия.* 3: 35–37].

4. Davyidova YuV, Voloshina TV, Limanskaya AYu, Tудай VN, Dvulit MP, Baranova VV. (2014). Ranniy toksikoz beremennosti: otsenka riskov i taktika. Zdrorove zhenschiny. 6: 62–66. [Давыдова ЮВ, Волошина ТВ, Лиманская АЮ, Тудай ВН, Двудит МП, Баранова ВВ. (2014). Ранний токсикоз беременности: оценка рисков и тактика. Здоровье женщины. 6: 62–66].
5. ElYounis CM, Abulafia O, Sh'erer DM. (2008). Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. Am J Perinatol. 15: 533–534.
6. Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC. (2001). Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. Obstet Gynecol Surv. 56: 775–782.
7. Kocak I, Akcan Y, Ustun C. (2009). Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Int J Gynaecol Obstet. 66: 251–254.
8. Koch KL, Stern RM, Vascy M. (2010). Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. Dig Dis Sci. 35: 961–968.
9. Kamm MA. (2006). Clinical Case: Chronic Constipation. Gastroenterology. 131: 23B3–23B9.
10. Leung L, Riutta T, Kotecha J, Rosser W. (2011). Chronic constipation: an evidence-based review. J Am Board Fam Med. 24 (4): 436–451.
11. Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Zhang Q, Chen XD. (2013). Yang Oral oestradiol supplementation as luteal support in IVF/ICSI cycles: a prospective, randomized controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 167: 171–175. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.11.026.
12. Moini A, Zadeh MS, Amirchaghmaghi E, Mirghavam N, Khafri S, Reza AM, Yazdi RS. (2011). The effect of adding oral oestradiol to progesterone as luteal phase support in ART cycles — a randomized controlled study. Arch Med Sci. 7: 112–116. doi: 10.5114/aoms.2011.20613.
13. Var T, Tonguc EA, Doganay M, Gulerman C, Gungor T, Mollamahmutoglu L. (2011). A comparison of the effects of three different luteal phase support protocols on in vitro fertilization outcomes: a randomized clinical trial. Fertil Steril. 95: 985–989.

Відомості про авторів:

Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>.

Лиманська Аліса Юріївна — пров.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>.

Стаття надійшла до редакції 08.11.2020 р.; прийнята до друку 12.03.2021 р.

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 616.341-02-036.4-092-053.31

О.К. Слепов, М.Ю. Мигур, О.П. Пономаренко,
К.Л. Знак, В.П. Сорока, О.П. Гладышко

Особливості клінічних проявів атрезії тонкої кишки в перші хвилини життя новонароджених дітей

Центр неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 47-52; doi 10.15574/PP.2021.85.47

For citation: Slieпов OK, Migur Mlu, Ponomarenko OP, Znak KL et al. (2021). Features of the small intestinal atresia clinical manifestation in newborns in the first minutes of their life. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 47-52. doi 10.15574/PP.2021.85.47

Клінічні ознаки атрезії тонкої кишки, широко описані в літературі, зазвичай розвиваються після першої доби життя дитини. Роботи, присвячені клінічним проявам інтестинальної атрезії в перші хвилини життя новонароджених, дотепер відсутні.

Мета — дослідити особливості клінічних ознак атрезії тонкої кишки при різних її типах, які можна виявити під час фізикального обстеження новонародженої дитини одразу після її народження.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження 77 новонароджених із природженою непрохідністю тонкої кишки (ПНТК), яким проведено хірургічне лікування в Центрі неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Для досягнення поставленої мети досліджено клінічні прояви ПНТК при атрезіях дванадцятипалої (n=44), голодної (n=14) та здухвинної (n=19) кишок, а також проведено статистичне порівняння їх зустрічаємості.

Результати. Достовірної різниці в об'ємі стазу при зондуванні шлунка, зустрічаємості здуття живота та відходження меконію в пацієнтів із дуоденальною непрохідністю при різних її типах не виявлено (P>0,05). Встановлено, що при непрохідності дванадцятипалої та голодної кишок в дитини одразу після народження виділяється достовірно більше стазу зі шлунка (38,0±23,9 мл і 42,3±20,0 мл відповідно) порівняно з пацієнтами з атрезією здухвинної кишки (14,7±12,8 мл), (P<0,05). Достовірних відмінностей зустрічаємості здуття живота та відходження меконію не виявлено (P>0,05).

Висновки. Атрезія дванадцятипалої та голодної кишок супроводжується відходження надмірної кількості стазу зі шлунка, а відходження меконію може бути нормальним. Здуття живота завжди відмічається при дуоденальній атрезії та може бути відсутнім при атрезіях голодної та здухвинної кишок. У пацієнтів з атрезією здухвинної кишки може не бути ознак кишкової непрохідності при народженні.

Рівень доказовості. Рівень III.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: атрезія, тонка кишка, клінічні прояви, новонароджені діти.

Features of the small intestinal atresia clinical manifestation in newborns in the first minutes of their life

O.K. Slieпов, M.Iu. Migur, O.P. Ponomarenko, K.L. Znak, V.P. Soroka, O.P. Gladishko

Neonatal Surgery Center for Congenital Malformations and their Rehabilitation

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician E.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Clinical signs of small bowel atresia, which are widely described in the literature, usually develop after the first day of life. Studies on the clinical manifestations of intestinal atresia in newborns in the first minutes of their lives are still lacking.

Purpose — to identify clinical signs of different types of intestinal atresia which can be detected by physical examination of the newborn, immediately after birth.

Materials and methods. A retrospective study of 77 newborns with congenital small intestinal obstruction (SIO) who underwent surgical management at the Neonatal Surgery Center for Congenital Malformations and their Rehabilitation SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. E.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» was conducted. The clinical manifestations of SIO in patients with duodenal (n=44), jejunal (n=14) and ileal (n=19) atresia were studied and a statistical analysis was performed.

Results. There was no significant difference in the volume of gastric stasis, abdominal bloating and meconium discharge in patients with different types of duodenal obstruction (P>0.05). It was found that patients with duodenal and jejunal obstruction, immediately after birth, have a significantly higher volume of gastric stasis (38.0±23.9 ml and 42.3±20.0 ml, respectively) compared with patients who had ileal atresia (14.7±12.8 ml), (P<0.05). There were no significant differences in the incidence of abdominal bloating and meconium discharge (P>0.05).

Conclusions. Duodenal and jejunal atresia are associated with excessive gastrostasis, but meconium discharge may be normal. Abdominal bloating always occurs in duodenal atresia and may be absent in jejunal and ileal atresia. In patients with ileal atresia, there may be no signs of intestinal obstruction immediately after birth. Level of evidence. Level III.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of an participating institution. The informed consent of the child's parents was obtained from the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: atresia, small intestine, clinical manifestations, newborns.

Особенности клинических проявлений атрезии тонкой кишки в первые минуты жизни новорожденных детей

А.К. Слепов, М.Ю. Мигур, А.П. Пономаренко, К.Л. Знак, В.П. Сорока, О.П. Гладышко

Центр неонатальной хирургии пороков развития и их реабилитации

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

Клинические признаки атрезии тонкой кишки, широко описанные в литературе, как правило, развиваются после первых суток жизни ребенка. Работы, посвященные клиническим проявлениям интестинальной атрезии в первые минуты жизни новорожденных, до сих пор отсутствуют.

Цель — исследовать особенности клинических признаков атрезии тонкой кишки при различных ее типах, которые можно обнаружить при физикальном обследовании новорожденного ребенка сразу после его рождения.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 77 новорожденных детей с врожденной непроходимостью тонкой кишки (ВНТК), которым проведено хирургическое лечение в Центре неонатальной хирургии пороков развития и их реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства

и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Для достижения поставленной цели исследованы клинические проявления ВНТК при атрезиях двенадцатиперстной (n=44), тощей (n=14) и подвздошной (n=19) кишок, а также статистическое сравнение их встречаемости.

Результаты. Достоверной разницы в объеме стаза при зондировании желудка, встречаемости вздутия живота и отхождения мекония у пациентов с двенадцатиперстной непроходимостью при различных ее типах не обнаружено ($P>0,05$). Установлено, что при непроходимости двенадцатиперстной и тощей кишок сразу после рождения выделяется достоверно больше стаза из желудка ($38,0\pm 23,9$ мл и $42,3\pm 20,0$ мл соответственно) по сравнению с пациентами, которые имели атрезию подвздошной кишки ($14,7\pm 12,8$ мл), ($P<0,05$). Достоверных различий встречаемости вздутия живота и отхождения мекония не обнаружено ($P>0,05$).

Выводы. Атрезия двенадцатиперстной и тощей кишок сопровождается отхождением избыточного количества стаза из желудка, а отхождение мекония может быть нормальным. Вздутие живота всегда имеет место при дуоденальной атрезии и может отсутствовать при атрезиях тощей и подвздошной кишок. У пациентов с атрезией подвздошной кишки, могут отсутствовать признаки кишечной непроходимости при рождении.

Уровень доказательности. Уровень III.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: атрезия, тонкая кишка, клинические проявления, новорожденные дети.

Вступ

Природжена непрохідність, обумовлена атрезією тонкої кишки, є вадою розвитку, що потребує невідкладної хірургічної допомоги новонародженій дитині [11,13]. Клінічні ознаки атрезії тонкої кишки, широко описані в літературі, зазвичай розвиваються після першої доби життя дитини [4,7,11,13]. Роботи, присвячені клінічним проявам інтестинальної атрезії в перші хвилини життя новонароджених, дотепер відсутні. У зв'язку з розвитком в Україні мережі перинатальних центрів дитячі хірурги дедалі частіше оглядають новонароджених дітей у пологовій залі, коли клінічні ознаки атрезії можуть бути нечіткими, стертими або відсутніми. У такій ситуації, особливо за відсутності пренатальної діагностики вади, неонатолог або дитячий хірург неправильно трактує відсутність проявів непрохідності, помилково виключає діагноз, тому дитину починають годувати через рот, втрачають час до встановлення діагнозу і операції, з відповідними тяжкими наслідками. Отже, проблема виявлення характеру та частоти клінічних ознак атрезії тонкої кишки під час фізикального обстеження новонародженої дитини в пологовій залі є вельми актуальною.

Мета — дослідити особливості клінічних ознак атрезії тонкої кишки при різних її типах, які можна виявити при фізикальному обстеженні новонародженої дитини, одразу після її народження.

Матеріали та методи дослідження

У Центрі неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» проліковано 77 новонароджених дітей з природженою непрохідністю тонкої кишки (ПНТК). З них 44 — мали високу ПНТК (дуоденальну), а 33 —

низьку (атрезію голодної та здухвинної кишок). До дослідження залучено новонароджених, які оглянуті в пологовій залі хірургом або неонатологом та народжені в умовах ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (n=45) та інших закладів (n=32), з наявними даними обстежень, необхідними для дослідження. У пацієнтів, залучених до дослідження, вивчено такі показники: об'єм стазу при зондуванні шлунка; зустрічаємість здуття живота та відходження меконію; наявність ознак кишкової непрохідності з моменту народження. Враховуючи відмінність патофізіології високої та низької непрохідності тонкої кишки, цих пацієнтів досліджено окремо.

Пацієнтів із високою ПНТК (n=44; 100%) поділено на три групи (табл. 1): 1-ша — діти з атрезією дванадцятипалої кишки (ДПК) I типу (n=24; 54,5%), тобто з частковою високою непрохідністю; 2-га — діти з атрезіями ДПК II–III типу (n=15; 34,1%), з повною непрохідністю; 3-тя група — діти з кільцеподібною підшлунковою залозою (n=5; 11,4%). Оскільки характер стазу залежить не від типу атрезії ДПК, а від відношення впадання Фатерова сосочка до місця непрохідності (проксимально або дистально її рівня), дані щодо характеру стазу не враховано.

Пацієнтів із низькою ПНТК (n=33; 100%) поділено на дві групи (табл. 2): 1-ша — діти з атрезією голодної кишки I–IV тип (n=14; 42,4%); 2-га — діти з атрезіями здухвинної кишки II–IV типу (n=19; 57,6%).

Оцінку статистичної значимості різниці між порівнюваними групами проведено за U-критерієм Манна–Вітні (Mann–Whitney U-test) і критерієм хі-квадрат (Chi-squared test). Значення $P<0,05$ вважали достовірними.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослі-

дження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати

Показники зустрічаємості клінічних проявів ПНТК у дітей одразу після народження наведено в таблицях 1–3. Результати подано у вигляді абсолютних і відсоткових показників, а також середніх значень (M) і середньоквадратичних відхилень (σ).

У дітей з високою ПНТК 1-ї групи при зондуванні шлунка одразу після народження спостерігалось відходження стазу в об'ємі $31,9 \pm 22,5$ мл (від 10 мл до 100 мл), (рис. 1). Зустрічаємість здуття епігастральної ділянки живота становила 100% (n=24), а відходження меконію (самостійного або після очисної клізми) – 70,8% (n=17). У дітей 2-ї групи об'єм гастростазу дорівнював $37,4 \pm 34,5$ мл (від 10 мл до 90 мл), здуття епігастральної ділянки живота виявлено у 100% (n=15) дітей, а нормальне відходження меконію – у 40% (n=6). Під час дослідження дітей 3-ї групи встановлено, що кількість стазу зі шлунка становила $50,0 \pm 42,2$ мл (від 20 мл до 80 мл), зустрічаємість здуття живота в епігастральній ділянці – 100% (n=5), відходження меконію – 60% (n=3). Достовірної різниці досліджених показників між порівнюваними групами не встановлено ($P > 0,05$).

У дітей з низькою ПНТК, які входили до 1-ї групи, спостерігалось відходження стазу в об'ємі $42,3 \pm 20,0$ мл (від 20 мл до 65 мл), зустрічаємість здуття епігастральної та мезогастральної ділянок живота становила 92,8% (n=13), а відходження меконію – 21,4% (n=3). Серед дітей 2-ї групи об'єм гастростазу дорівнював $14,7 \pm 12,8$ мл (від 7 мл до 30 мл), здуття живота виявлено у 63,2% (рис. 2), а нормальне відходження меконію – у 58,3% (n=7), в інших випадках відмічалось випорожнення у вигляді ахолічних слизових пробок (рис. 3).

Серед новонароджених дітей з природженою непрохідністю здухвинної кишки спостерігалось виділення достовірно меншого об'єму стазу зі шлунка порівняно з дітьми з непрохідністю голодної кишки ($14,7 \pm 12,8$ мл проти $42,3 \pm 20,0$ мл; $P < 0,05$). Достовірних відмінностей зустрічаємості здуття живота та відходження меконію не встановлено ($P > 0,05$).

Ураховуючи відсутність достовірної різниці досліджених показників у пацієнтів із високою ПНТК (за різних типів дуоденальної обструк-



Рис. 1. Зовнішній вигляд дитини з атрезією дванадцятипалої кишки; з моменту народження спостерігається виділення стазу зеленого кольору по назогастральному зонду



Рис. 2. Зовнішній вигляд дитини з атрезією голодної кишки та виразним здуттям живота одразу після народження

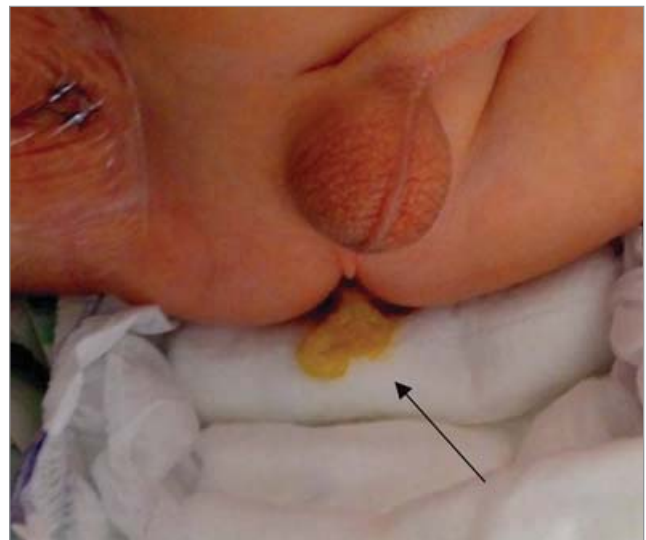


Рис. 3. Відходження ахолічного випорожнення (указано стрілкою) в дитини з атрезією голодної кишки

Таблиця 1

Клінічні прояви атрезії дванадцятипалої кишки в перші хвилини життя новонароджених

Досліджуваний показник	1-ша група (n=24)	2-га група (n=15)	3-тя група (n=5)
Об'єм стазу при зондуванні шлунка (мл), $M \pm \sigma$	31,9 \pm 22,5	37,4 \pm 34,5	50,0 \pm 42,2
Зустрічаємість здуття живота	24 (100%)	15 (100%)	5 (100%)
Зустрічаємість відходження меконію	17 (70,8%)	6 (40%)	3 (60%)

Таблиця 2

Клінічні прояви атрезії голодної та здухвинної кишок у перші хвилини життя новонароджених

Досліджуваний показник	1-ша група (n=14)	2-га група (n=19)
Об'єм стазу при зондуванні шлунка (мл), $M \pm \sigma$	42,3 \pm 20,0*	14,7 \pm 12,8*
Зустрічаємість здуття живота	13 (92,8%)	12 (63,2%)
Зустрічаємість відходження меконію	3 (21,4%)	7 (58,3%)

Примітка: * — достовірна відмінність у групах між порівнюваними величинами.

Таблиця 3

Клінічні прояви природженої непрохідності дванадцятипалої, голодної та здухвинної кишок у перші хвилини життя новонароджених

Досліджуваний показник	Атрезії дванадцятипалої кишки (n=44)	Атрезії голодної кишки (n=14)	Атрезії здухвинної кишки (n=19)
Об'єм стазу при зондуванні шлунка (мл), $M \pm \sigma$	38,0 \pm 23,9*	42,3 \pm 20,0*	14,7 \pm 12,8**
Зустрічаємість здуття живота	44 (100%)	13 (92,8%)	12 (63,2%)
Зустрічаємість відходження меконію	26 (59,1%)	3 (21,4%)	7 (58,3%)

Примітка: * — значення, яке достовірно відрізняється в порівнюваних групах.

ції), а також для диференційної діагностики рівня непрохідності тонкої кишки проведено порівняння середніх досліджуваних показників при високій та низькій ПНТК (із непрохідністю голодної та здухвинної кишок), (табл. 3).

Після оцінки статистичної значущості різниці між порівнюваними групами встановлено, що за непрохідності дванадцятипалої та голодної кишки одразу після народження виділяється достовірно більше стазу зі шлунка порівняно з пацієнтами з атрезією здухвинної кишки

($P < 0,05$). Достовірних відмінностей зустрічаємість здуття живота та відходження меконію не виявлено ($P > 0,05$).

Дискусія

Своєчасна діагностика природженої кишкової непрохідності має вкрай важливе значення в лікуванні пацієнтів з атрезіями тонкої кишки, оскільки забезпечує профілактику передопераційних ускладнень, дає змогу обрати правильну тактику й стратегію хірургічного лікування, приводить до зменшення ризику розвитку інтестинальних ускладнень (ішемії, некрозу та перфорації), особливо при атрезії голодної та здухвинної кишок [12–14]. Загальновідомо, що провідними ознаками інтестинальної атрезії є блювання застійним вмістом, дегідратація, здуття живота та порушення відходження меконію [4,7,11]. Наведені симптоми широко описані в ранніх публікаціях, присвячених високій та низькій ПНТК, та є типовими для новонароджених перших 24 год життя та старших [1,4]. У сучасних умовах діагноз інтестинальної атрезії встановлюють під час пренатального ультразвукового дослідження [4,7,11]. Для розродження вагітну скеровують до перинатального центру, де новонароджену дитину оглядає хірург у пологовій залі одразу після народження, коли клінічні ознаки кишкової непрохідності можуть бути сумнівними або відсутніми [4,7,11]. У такому разі неправильне виключення діагнозу інтестинальної атрезії призводить до розвитку ускладнень, пов'язаних із початком годування дитини (блювання, аспіраційна пневмонія тощо), втратою часу до встановлення діагнозу і операції, а також спричиняє розвиток ексикозу, гіповолемічного шоку, ішемії, некрозу та перфорації кишкової стінки [4,13,14].

При зондуванні шлунка одразу після народження дитини характерною ознакою кишкової непрохідності є виділення понад 20,0 мл забарвленого або безбарвного шлункового вмісту, тоді як у здорових дітей виділяється <5,0 мл безбарвної рідини [4,7,9,11]. Близько 10% дітей мають атрезію проксимальніше Фатерового сосочка, тому домішки жовчі в блювотних масах відсутні [4,9]. Це вказує на те, що найбільше діагностичне значення має кількісна характеристика стазу при народженні, а не його забарвлення. Наявність кільцеподібної підшлункової залози завжди асоційована зі стенозом або повною атрезією ДПК, чим

пояснюється розвиток клінічних проявів високої ПНТК [8]. За даними літературних джерел, мінімальна дуоденальна обструкція, за «м'якого» стенозу або мембрани, може не мати чітких клінічних проявів [4,11]. Проте нами не виявлено достовірної різниці кількості стазу при народженні в пацієнтів з атрезіями ДПК I–III типів і кільцеподібною підшлунковою залозою ($P>0,05$). За власними даними, при атрезії голодної кишки спостерігалось надмірне виділення стазу зі шлунка, як і при дуоденальній обструкції, проте при атрезії здухвинної кишки кількість стазу достовірно менша ($P<0,05$). Це пояснюється тим, що при ілеальній атрезії кишковий вміст депонується в дистальних відділах тонкої кишки, тому його накопичення в шлунку відсутнє [5,15].

Здуття живота в пацієнтів із ПНТК відбувається через надмірне внутрішньоутробне накопичення кишкового вмісту в дилатованих петлях атрезованої тонкої кишки та поступово зростає постнатально з моменту заковтування повітря новонародженою дитиною [4,9,15]. За даними власного дослідження, в усіх пацієнтів із дуоденальною обструкцією спостерігалось здуття живота в епігастральній ділянці, одразу після народження. Здуття живота значно зменшувалося після зондування шлунка для визначення кількості стазу та його декомпресії назогастральним зондом. На відміну від дуоденальної непрохідності, у новонароджених дітей з атрезіями голодної та здухвинної кишок, здуття живота в пологовій залі, до початку пневматизації кишечника, спостерігалось у 63,2–92,8% випадків, без достовірної різниці його зустрічальності між порівнюваними групами ($P>0,05$).

За літературними джерелами, у дітей з частковою обструкцією ДПК відходження меконію може бути нормальним або незначно порушеним [4,5,11]. Аналогічні дані виявлені в пацієнтів із повною високою і низькою ПНТК [2,5,7]. Меконій може мати нормальний вигляд, але, частіше, через пряму кишку відходять лише ахолічні слизові пробки [2,4,5]. За результатами власного дослідження, відходження меконію одразу після народження спостерігалось у 40,0–70,8% новонароджених із високою ПНТК, а 21,4–58,3% — із низькою непрохідністю, з відсутньою достовірною різницею досліджених показників у порівнюваних групах ($P>0,05$). Нормальне відходження меконію в пацієнтів з ПНТК пояснюється тим, що внутрішньоутробний мезентеріальний інсульт, який призводить до атрезії тонкої кишки, може відбутися в будь-

якому терміні внутрішньоутробного розвитку, у тому числі після закінчення реканалізації тонкої кишки та проходження меконію в дистальні відділи шлунково-кишкового тракту [3,4].

Правильне встановлення діагнозу ПНТК новонародженій дитині під час первинного огляду хірургом у пологовій залі має важливе значення для призначення належного інструментального обстеження та своєчасного хірургічного лікування. За власними даними, оперативне лікування з приводу дуоденальної обструкції в усіх випадках, крім завороту середньої кишки, може бути проведене після повної стабілізації стану дитини у терміні понад 24 год після народження, за умови декомпресії шлунка назогастральним зондом та належної інфузійної терапії [14]. На відміну від дуоденальної непрохідності, при атрезіях голодної та здухвинної кишок хірургічна корекція вади має бути проведена в терміні 6–8 год після народження [12,13]. Відтермінування хірургічної корекції призводить до розвитку секвестрації рідини в третьому просторі, розвитку гіповолемічного шоку, ішемії кишкової стінки з подальшим розвитком її некрозу та перфорації, бактеріємії та сепсису [6,10,13].

Таким чином, у пацієнтів із високою кишковою непрохідністю одразу при народженні спостерігається відходження надмірної кількості стазу зі шлунка та здуття епігастральної ділянки живота; відходження меконію може бути нормальним. У новонароджених дітей з атрезією голодної кишки, стабільною ознакою її обструкції є наявність великої кількості застійного вмісту зі шлунка, здуття живота та порушення відходження меконію можуть не спостерігатися. Найбільших діагностичних помилок слід очікувати в пацієнтів з атрезією здухвинної кишки, оскільки серед останніх можуть бути повністю відсутні ознаки низької ПНТК: стаз зі шлунка, здуття живота та порушення відходження меконію. Проте такі пацієнти потребують оперативного лікування в перші години життя у зв'язку з можливістю розвитку описаних вище ускладнень. У таких випадках слід ретельно вивчити дані пренатальної діагностики, а за наявності ознак кишкової непрохідності у плода, — призначити невідкладну постнатальну інструментальну діагностику та оперативне лікування в належні терміни.

Висновки

Під час фізикального обстеження дитини з природженою тонкокишковою непро-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хідністю одразу після народження спостерігається відходження надмірної кількості стазу зі шлунка в пацієнтів із непрохідністю дванадцятипалої та голодної кишок, а відходження меконію може бути нормальним.

Здуття живота завжди відмічається в пацієнтів з атрезією дванадцятипалої кишки та може бути відсутнє при атрезії голодної та здухвинної кишок.

У пацієнтів з атрезією здухвинної кишки при народженні можуть не виявлятися ознаки тонкокишкової непрохідності.

Для встановлення правильного діагнозу кишкової непрохідності хірург повинен дотримуватися належного алгоритму фізикального обстеження новонародженої дитини та мати дані її пренатальної діагностики.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Bairov GA, Sitkovskiy NB, Topuzov VS. (1977). Nephrochodnost kishchynka u detey. Kiev. Zdorovya: 160. [Баиров ГА, Ситковский НБ, Топузов ВС. (1977). Непроходимость кишечника у детей. Киев. Здоровья: 160].
- Dong Ma, Dengming Lai, Xiaoxia Zhao et al. (2019, Jul 25). Therapeutic experience of type III-b congenital intestinal atresia. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 48 (5): 487–492.
- Fairbanks TJ, Sala FG, Kanard R et al. (2006, Jan). The fibroblast growth factor pathway serves a regulatory role in proliferation and apoptosis in the pathogenesis of intestinal atresia. J Pediatr Surg. 41 (1): 132–136. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.054.
- Holcomb GW III, Murphy JP, JD, Ostlie. (2014). Ashcraft's Pediatric Surgery. 6th ed Philadelphia: Elsevier saunders: 1040.
- Miscia ME, Lauriti G, Chiesa PL et al. (2019, Jan). Duodenal atresia and associated intestinal atresia: a cohort study and review of the literature. Pediatr Surg Int. 35 (1): 151–157. doi: 10.1007/s00383-018-4387-1.
- Morikawa K, Nozaki M, Hirata K et al. (2021, Feb 1). Clostridium tertium Peritonitis and Bacteremia in a Neonate With Congenital Intestinal Atresia: A Case Report. Pediatr Infect Dis J. 40 (2): 159–161. doi: 10.1097/INF.0000000000002920.
- Migur M. (2016). Modern problematic issues of diagnostics and surgical treatment of congenital low intestinal obstruction in neonates (literature review). Perinatologiya i pediatriya. 4 (68): 63–72. [Мигур МЮ. (2016). Сучасні проблемні питання діагностики та хірургічного лікування природженої низької обструкції тонкої кишки у новонароджених дітей (огляд літератури). Перинатологія та педіатрія. 4 (68): 63–72]./doi: 10.15574/PP.2016.68.63
- Sandrasegaran K, Patel A, Fogel EL et al. (2009). Annular pancreas in adults. AJR Am J Roentgenol. 193: 455.
- Shawis R, Antao B. (2006). Prenatal bowel dilatation and the subsequent postnatal management. Early Hum Dev. 297–303.
- Shisong Zhang, Yurui Wu, Hongzhen Liu et al. (2018, May 25). Experience in treatment of complex congenital intestinal atresia in children. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 47 (3): 255–260.
- Slieпов OK, Migur MYu, Soroka VP. (2016). Modern problems of diagnosis and treatment of congenital duodenal obstruction in newborn infants (literature review). Perinatologiya i pediatriya. 3: 134–140. [Слепов ОК, Мигур МЮ, Сорока ВП. (2016). Сучасні проблеми діагностики та лікування природженої обструкції дванадцятипалої кишки у новонароджених дітей (огляд літератури). Перинатологія та педіатрія. 3: 134–140]. doi: 10.15574/PP.2016.67.134
- Slieпов O, Migur M, Soroka V. (2017). Surgical treatment of congenital jejunoileal obstruction in newborns. Paediatric Surgery.Ukraine. 2 (55): 70–75. [Слепов ОК, Мигур МЮ, Сорока ВП. (2017). Хірургічне лікування низької природженої обструкції тонкої кишки у новонароджених дітей. Хірургія дитячого віку. 2 (55): 70–75]. doi: 10.15574/PS.2017.55.70
- Slieпов OK, Migur MYu, Juravel AO. (2017). Risk factors and their influence on surgical results of congenital jejunoileal obstruction in infants. Perinatologiya i pediatriya. 2 (70): 108–112. [Слепов ОК, Мигур МЮ, Журавель АО. (2017). Фактори ризику та їх вплив на результати хірургічного лікування низької природженої обструкції тонкої кишки у новонароджених дітей. Перинатологія та педіатрія. 2 (70): 108–112]. doi: 10.15574/PP.2017.70.108
- Slieпов O, Migur M, Juravel A. (2017). Risk factors and their influence on the surgical results of congenital duodenal obstruction in infants. Sovremennaya pediatriya. 4 (84): 134–138. [Слепов ОК, Мигур МЮ, Журавель АО. (2017). Фактори ризику та їх вплив на результати хірургічного лікування високої природженої обструкції тонкої кишки у новонароджених дітей. Сучасна педіатрія. 4 (84): 134–138]. doi: 10.15574/SP.2017.84.134
- Wax JR, Hamilton T, Cartin A, Dudley J, Pinette MG, Blackstone J. (2006). Congenital Jejunal and Ileal Atresia Natural Prenatal Sonographic History and Association With Neonatal Outcome. Ultrasound Med. 25: 337–342.

Відомості про авторів:

Слепов Олексій Костянтинович — д.мед.н., проф., засл. лікар України, керівник Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-22-80. <https://orcid.org/0000-0002-6976-1209>.

Мигур Михайло Юрійович — к.мед.н., мол.н.с. Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9513-5965>.

Пономаренко Олексій Петрович — к.мед.н., зав. відділення торако-абдомінальної хірургії Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-28.

Знак Костянтин Леонідович — лікар інтерн дитячий хірург Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-28.

Сорока Василь Петрович — к.мед.н., засл. лікар України, пров.н.с. відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-28.

Гладишко Оксана Петрівна — зав. відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-28.

Стаття надійшла до редакції 11.11.2020 р.; прийнята до друку 17.03.2021 р.

УДК 612.36+616.348-002.44-053.2

М.Ф. Денисова, Т.Д. Задорожна, Н.Ю. Букулова, Т.М. Арчакова

Стан епітеліального бар'єру товстої кишки в дітей із різними клінічними формами виразкового коліту

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 53-61; doi 10.15574/PP.2021.85.53

For citation: Denisova MF, Zadorojna TD, Bukulova NY, Archakova TM. (2021). Colon epithelial barrier state in children with various types of ulcerative colitis clinical forms. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 53-61. doi 10.15574/PP.2021.85.53

Мета — проаналізувати стан епітеліального бар'єру товстої кишки в дітей з різними клінічними формами виразкового коліту (ВК).

Матеріали та методи. Обстежено 42 дітей з хронічним колітом у стадії загострення, з них 28 дітей з ВК (14 хворих з активною тотальною формою, 14 пацієнтів із сегментарною помірно активною); 14 дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом становили групу порівняння. Усім хворим проведено загальні лабораторні методи — гемограму, протеїнограму, біохімію крові, визначення концентрації фекального кальпротектину; ендоскопічне дослідження з біопсією всіх відділів товстої кишки та гістологічним дослідженням біоптатів.

Результати. Клінічні прояви ВК у періоді загострення оцінені педіатричним індексом активності (PUCAI) і залежали від локалізації та ступеня активності запального процесу. Середній показник PUCAI при активному коліті становив $50,2 \pm 1,8$ балу, при помірному — $35,3 \pm 1,7$ балу, при мінімальному — $24,1 \pm 1,2$ балу, але серед дітей з тотальним активним запальним процесом 19% пацієнтів мали найвищі показники — 65 балів, що відповідало клінічним ознакам маніфестації ВК, які супроводжуються односпрямованими змінами поверхневих (дистрофічні зміни епітелію, деформація крипт, зменшення кількості келихоподібних клітин) і глибоких (дифузна запальна інфільтрація власної пластинки, наявність крипт-абсцесів, криптитів, дилатація судин) структур слизової оболонки товстої кишки, більш виражених при активних тотальних формах ВК.

Період загострення ВК характеризується порушенням епітеліального бар'єру слизової оболонки товстої кишки внаслідок зниження синтезу слизу й змін його біохімічних властивостей, низькою експресією секреторного (MUC2) і мембраноасоційованого (MUC4) муцинів, переважно при активних тотальних формах ВК, втратою регуляторного впливу треоїлового пептиду на регенерацію та захист слизової оболонки кишечника.

Висновки. Проведені дослідження на основі патогенетичного підходу до визначення чинників загострення хвороби дали змогу отримати докази на користь вагомості ролі порушень епітеліального бар'єру слизової оболонки товстої кишки, що суттєво доповнює існуючі уявлення про патогенез ВК у дитячому віці.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: виразковий коліт, діти, епітеліальний бар'єр, муцини, треоїловий фактор.

Colon epithelial barrier state in children with various types of ulcerative colitis clinical forms

M.F. Denisova, T.D. Zadorojna, N.Y. Bukulova, T.M. Archakova

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

Purpose — analyse the state of the epithelial barrier of the colon in children with different clinical forms. Materials and methods. 42 children with acute chronic colitis were examined, including 28 with ulcerative colitis (14 with active total form, 14 with moderately active segmental); and 14 with chronic non-specific colitis formed a comparison group. Laboratory methods were performed on all patients — hemogram, protein-gram, blood biochemistry, fecal calprotectin concentration; endoscopic examination with biopsy of all colon regions and histological examination of biopsies.

Results. The clinical manifestations of ulcerative colitis (UC) during the acute period were assessed by the Paediatric Activity Index (PUCAI) and depended on the localization and activity of the inflammatory process. The average for active colitis was found to be 50.2 ± 1.8 , moderate to 35.3 ± 1.7 , minimum to 24.1 ± 1.2 , but for children with total active inflammation 19 per cent of patients had the highest rates: 65, which corresponded to clinical signs of ulcerative colitis, accompanied by unidirectional changes of surface (dystrophic changes of epithelium, crypt deformation, reduced number of flax cells) and deep (diffuse inflammatory infiltration of its own plate, presence of crypt abscesses, cryptites, vascular dilation) structures of the mucous membrane of the large intestine, which are more pronounced in the active total forms of ulcerative colitis.

The period of UC exacerbation is characterized by the violation of the epithelial barrier mucous membrane colon due to reduced mucus synthesis and changes in its biochemical properties, low secretory (MUC2) and membrane-associated (MUC4) expression Mucins, mainly in the active total forms of UC, loss of the regulatory effect of the club peptide on regeneration and protection of the mucous membrane of the intestine.

Conclusions. Studies based on a pathogenetic approach to determining the cause of the exacerbation of the disease have shown evidence of a significant role in the epithelial barrier of the colon membrane, This is a significant addition to the known knowledge of ulcerative colitis pathogenesis in childhood.

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

The authors declare no conflicts of interests.

Key words: ulcerative colitis, children, epithelial barrier, mucins, clubs.

Состояние эпителиального барьера толстой кишки у детей с различными клиническими формами

М.Ф. Денисова, Т.Д. Задорожная, Н.Ю. Букулова, Т.М. Арчакова

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

Цель — проанализировать состояние эпителиального барьера толстой кишки у детей с различными клиническими формами язвенного колита (ЯК).

Материалы и методы. Обследованы 42 ребенка с хроническими колитами в стадии обострения, из них 28 детей с ЯК (14 детей с активной тотальной формой, 14 детей — с умеренно активной сегментарной); 14 детей с хроническим неспецифическим неязвенным колитом составили группу сравнения. Всем больным проведены лабораторные методы — гемограмма, протеинограмма, биохимия крови, концентрация фекального кальпротектина; эндоскопическое исследование с биопсией всех отделов толстой кишки и гистологическим исследованием биоптатов.

Результаты. Клинические проявления ЯК в периоде обострения оценены педиатрическим индексом активности (PUCAI) и зависели от локализации и степени активности воспалительного процесса. Средний показатель при активном колите составил $50,2 \pm 1,8$ балла, при умеренном — $35,3 \pm 1,7$ балла,

при мінімальному — $24,1 \pm 1,2$ балла, но среди детей с тотальным активным воспалительным процессом 19% пациентов имели наиболее высокие показатели — 65 баллов, что соответствовало клиническим признакам манифестации ЯК, сопровождающимся односторонними изменениями поверхностных (дистрофические изменения эпителия, деформация крипт, уменьшение количества бокаловидных клеток) и глубоких (диффузная воспалительная инфильтрация собственной пластинки, наличие крипт-абсцессов, криптитов, дилатация сосудов) структур слизистой оболочки толстой кишки, более выраженных при активных тотальных формах язвенного колита.

Период обострения ЯК характеризуется нарушением эпителиального барьера СО толстой кишки вследствие снижения синтеза слизи и изменений его биохимических свойств, низкой экспрессией секреторного (MUC2) и мембраноассоциированного (MUC4) муцинов, преимущественно при активных тотальных формах ВК, потерей регулирующего воздействия треоилового пептида на регенерацию и защиту слизистой оболочки кишечника.

Выводы. Проведенные исследования на основе патогенетического подхода к определению причины обострения болезни позволили получить доказательства в пользу значимой роли нарушений эпителиального барьера слизистой оболочки толстой кишки, что существенно дополняет известные представления о патогенезе язвенного колита в детском возрасте.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют про отсутствие конфликта интересов.

Ключевые слова: язвенный колит, дети, эпителиальный барьер, муцины, треоиловый фактор.

Проблема запальних захворювань кишечника у дітей, зокрема виразкового коліту (ВК), останнім часом набуває все більшої актуальності, що пов'язано зі значним рівнем поширеності захворювань у дітей усіх вікових груп, неконтрольованим рецидивним перебігом, негативним впливом на фізичний і статевий розвиток хворих, якість їхнього життя та соціальну адаптацію в подальшому [3–5,20].

З сучасних позиції ВК розглядається як мультифакторна хвороба, що характеризується переважно ураженням слизової оболонки (СО) товстої кишки [2,15,22,23].

Провідне значення в патогенезі ВК мають генетичні, імунні фактори, транслокація кишкової мікрофлори внаслідок порушення протективного бар'єру товстої кишки [4,14].

Розпочаті ще в 80-ті роки ХХ ст. наукові дослідження щодо ролі кишкової цитопротекції в патогенезі хвороб шлунково-кишкового тракту отримали підтвердження результатами сучасних клініко-експериментальних досліджень [8,23].

При ВК встановлені множинні порушення різних ланок епітеліального бар'єру товстої кишки, які стосуються продукції слизу та його властивостей, будови глікокалікса, клітинного складу епітеліального вистелання щільних контактів [19,24,25].

Виконані роботи сприяли формуванню точки зору про структуру та функції епітеліального бар'єру товстої кишки, який складається із шару слизу, глікокаліксу і власне епітеліального вистелання, створюючи міцний механічний бар'єр для бактерії та різноманітних антигенів, який бере участь у регуляції імунних реакції та патогенної мікрофлори [15,23].

Першим бар'єром СО товстої кишки, що захищає її внутрішнє середовище, є слиз, основними структурними компонентами якого

є муцини — високоглікозировані глікопротеїни, що складаються з білкової осі (апомуцину) і О-пов'язаних із нею олігосахаридних ланцюгів [24].

Крім муцинів, до складу слизу входять також інші продукти келихоподібних клітин — фактор трілісника 3 (TFF3, Trefoil factor 3), резистенноподібна молекула β (RELM β), Fc-зв'язаний білок (FCgBP), антимікробні пептиди, секреторний IgA [25].

Дослідженнями у дорослих із ВК доведено, що у відсутності відновлення та регенерації СО кишечника значну роль відіграють порушення зовнішнього та внутрішнього шарів слизу, сформованих гелюформуючими муцинами (MUC1, MUC4, MUC12), дисбаланс регуляторного впливу треоїлових пептидів на синтез і протективні властивості муцинів [7,17].

Таким чином, отримані дані зниження резистентності протективного бар'єру товстої кишки в дорослих на ВК визначають перспективність проведення аналогічних досліджень у дітей з цією патологією, результати яких можуть бути використані для розробки персоналізованої стратегії лікування, спрямованої на досягнення загоєння СО кишечника, попередження рецидивів захворювання, підвищення якості життя хворої дитини.

Мета дослідження — оцінити стан епітеліального бар'єру товстої кишки в періоді загострення ВК у дітей з різними клінічними формами захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 42 дітей з хронічними колітами в стадії загострення, з них 28 хворих із ВК (14 дітей з тотальною формою, 14 пацієнтів із сегментарним помірно активним); 14 дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом становили групу порівняння.

Усім хворим проведено загальноклінічні методи обстеження — гемограму, протейнограму, біохімію крові, визначення концентрації фекального кальпротектину; ендоскопічне дослідження з біопсією всіх відділів товстої кишки та морфологічним дослідженням біоптатів. Після забору матеріалу біоптати зафіксовано в 10% формаліні та опрацьовано за загальноприйнятою гістологічною методикою із забарвленням зрізів гематоксилін-еозином і за Ван-Гізон. Дослідження біоптатів виконано на мікроскопі Axioskop 40 (Німеччина) із фотодокументуванням. Біопсію виконано згідно із загальною декларацією з біоетики та прав людини, ухваленою Генеральною конференцією ЮНЕСКО 19 жовтня 2005 року. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Гістохімічні дослідження. Слизоутворювальну функцію епітелію визначено за допомогою PAS-реакції (забарвлення з Шифф-йодною кислотою), яка виявляє глікопротеїди, гліколіпиди та глікоген, і реакції з альціановим синім рН=2,5 для виявлення кислих мукополісахаридів. Результати оцінено залежно від ступеня забарвлення епітеліальних клітин і визначено кількістю плюсів: (+) — слабо виражене забарвлення, (++) — помірно виражене забарвлення, (+++) — виражене забарвлення.

Імуногістохімічні дослідження виконано на серійних парафінових зрізах відповідно до стандартних протоколів із застосуванням моноклональних антитіл Mucin2 (MUC2) (Clone Ccp58), Mucin4 (MUC4) (Clone 8G7) та Anti-Trefoil Faktor 3 Mouse anti-human [EPR3973] ab109104 та системи візуалізації Ultra Vision Quanto Detection System HRP (USA). Антигенпозитивні клітини ідентифікували за коричневим забарвленням.

Рівень експресії MUC2, MUC4 і Anti-Trefoil Faktor 3 оцінено напівкількісним методом — від 0 до 3 балів. Поширеність реакції: 1 бал — 1–30% позитивно забарвлених клітин; 2 бали — 30–80% позитивно забарвлених клітин; 3 бали — понад 80% позитивно забарвлених клітин. Вираженість забарвлення: 0 балів — відсутнє видиме забарвлення; 1 бал — слабе забарвлення; 2 бали — помірне забарвлення; 3 бали — виражене забарвлення.

Аналіз даних проведено з використанням точного критерію Фішера, коефіцієнта взаємної спряженості Пірсона з оцінкою сили зв'язку між ознаками, критерію χ^2 для довільних таблиць. Статистично значущими вважалися

відмінності даних у двох незалежних групах при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні прояви ВК у періоді загострення оцінювалися педіатричним індексом активності (PUCAI — синдромів гемоколіту, абдомінального больового, астенічного) і мали залежності від локалізації та ступеня активності запального процесу. Середній показник при високоактивному коліті становив $50,2 \pm 1,8$ балу, при помірному — $35,3 \pm 1,7$ балу, при мінімальному — $24,1 \pm 1,2$ балу, але серед дітей з тотальним активним запальним процесом 19% пацієнтів мали найвищі показники — 65 балів, що відповідало клінічним ознакам маніфестації ВК.

Високоактивні форми ВК, незалежно від локалізації, характеризувалися синдромом гемоколіту (100%, із них у 29% значною ректальною кровотечею), помірним абдомінальним синдромом (86%), діареєю (10%), 6 і 7-м типом консистенції випорожнення за Бристольською шкалою (74%) із частотою 6–8 разів на добу (29%) або 3–5 разів на добу (54%) та епізодами нічного випорожнення (29%), обмеженою фізичною активністю (49%).

Помірноактивні форми характеризувалися абдомінальним синдромом (90%), незначною ректальною кровотечею (100%), 6 і 5-м типом випорожнення за Бристольською шкалою з частотою 3–5 разів (52%) або 6–8 разів на добу (24%), епізодами нічного випорожнення (7%), частково обмеженою фізичною активністю (69%).

Аналіз середніх показників стандартного аналізу крові з різними клінічними формами ВК виявив такі зміни: високоактивні форми характеризувалися лейкоцитозом (56%), тромбоцитозом (39%), підвищенням швидкості осідання еритроцитів — ШОЕ (43%). Помірні форми також характеризувалися лейкоцитозом (34%), тромбоцитозом (10%), підвищенням ШОЕ (24%). Високоактивні форми ВК супроводжувалися підвищенням концентрації фекального кальпротектину >400 мкг/г (у 56% випадків), у межах 200–399 мкг/г — у 25% випадків, 50–199 мкг/г — у 19% пацієнтів. Але всі наведені показники у дітей з високоактивним запальним процесом мали достовірну відмінність від аналогічних показників за помірної активності запального процесу ($p < 0,05$).

Період загострення ВК у дітей з різними клінічними формами супроводжується односпря-

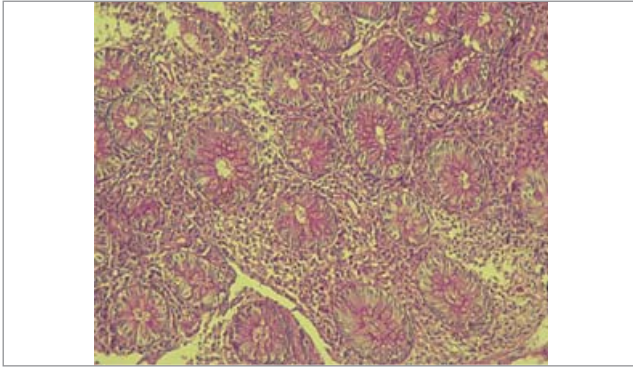


Рис. 1. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з тотальним виразковим колітом. Слабке рожеве забарвлення вакуолей келихоподібних клітин залоз. Гістохімічна PAS-реакція з Шифф-йодною кислотою. Збільшення 10x10

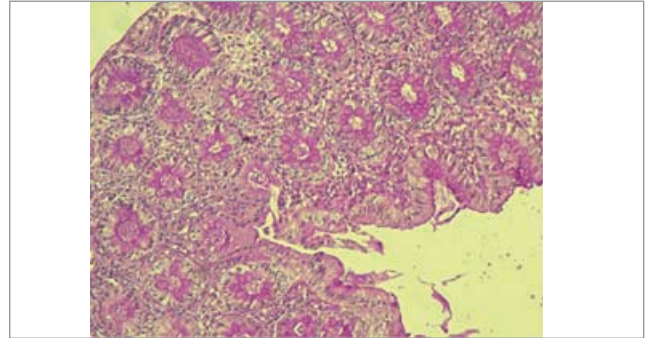


Рис. 2. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з тотальним виразковим колітом. Помірне рожеве забарвлення вакуолей келихоподібних клітин поверхневого епітелію залоз. Гістохімічна PAS-реакція з Шифф-йодною кислотою. Збільшення 10x10

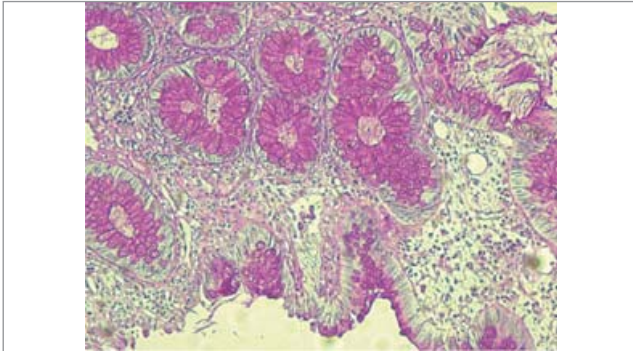


Рис. 3. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з сегментарним виразковим колітом. Виражене забарвлення вакуолей келихоподібних клітин поверхневого епітелію і епітелію залоз. Гістохімічна PAS-реакція з Шифф-йодною кислотою. Збільшення 10x10

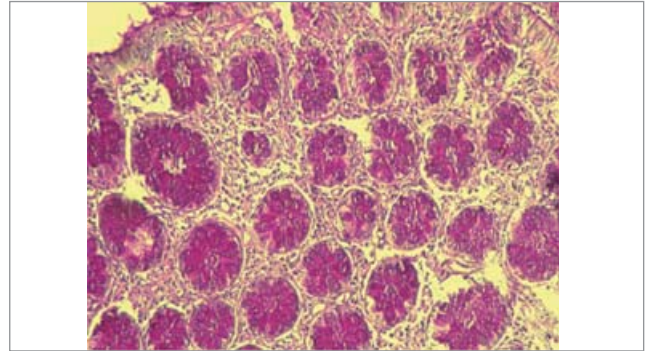


Рис. 4. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з хронічним неспецифічним невиразковим колітом. Виражене забарвлення вакуолей келихоподібних клітин поверхневого епітелію та епітелію залоз. Гістохімічна PAS-реакція з Шифф-йодною кислотою. Збільшення 10x10

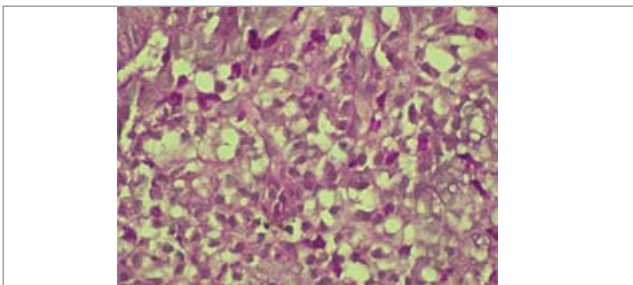


Рис. 5. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з тотальним виразковим колітом. Забарвлення цитоплазми нейтрофілів у власній пластинці слизової оболонки. Гістохімічна PAS-реакція з Шифф-йодною кислотою. Збільшення 10x40

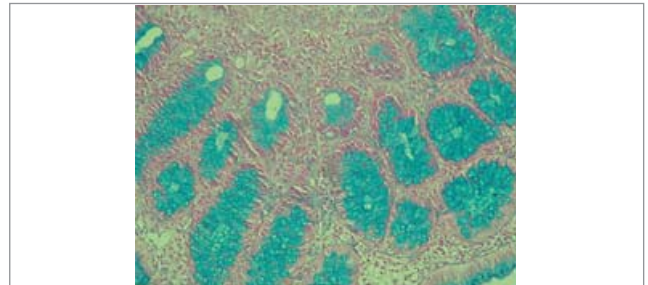


Рис. 6. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з хронічним неспецифічним невиразковим колітом. Виражене забарвлення вакуолей келихоподібних клітин поверхневого епітелію та епітелію залоз. Гістохімічна реакція з альціановим синім рН=2,5. Збільшення 10x10.

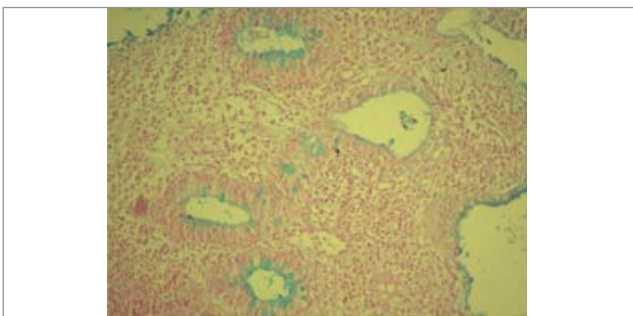


Рис. 7. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з тотальним виразковим колітом. Слабке забарвлення вакуолей келихоподібних клітин залоз. Гістохімічна реакція з альціановим синім рН=2,5. Збільшення 10x10

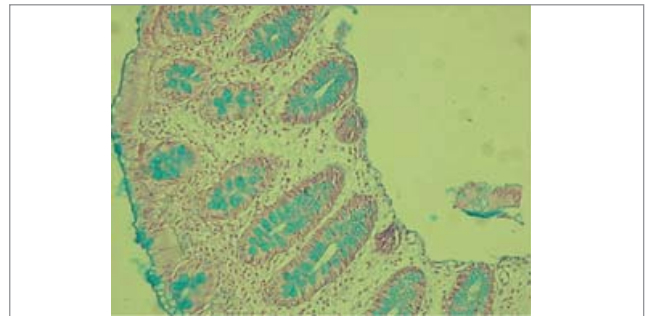


Рис. 8. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з сегментарним колітом. Помірне забарвлення вакуолей келихоподібних клітин поверхневого епітелію та епітелію залоз. Гістохімічна реакція з альціановим синім рН=2,5. Збільшення 10x10

Таблиця 1

Розподіл дітей залежно від форми виразкового коліту та інтенсивності PAS-реакції в епітелії та нейтрофілах, абс. (%)

Форма коліту	Інтенсивність забарвлення епітелію			
	слабка (+)	помірна (++)	виражена (+++)	забарвлення нейтрофілів
1. Тотальний (n=14)	4 (29)	7 (50)	3 (21)	5 (36)
2. Сегментарний (n=14)	1 (7)	9 (64)	4 (29)	4 (29)
3. Невиразковий (n=14)	–	4 (29)	10 (71)	–
p^{1-3}	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
p^{2-3}	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
p^{1-2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C^{1-2} сила зв'язку	0,269 помірна	0,143 слабка	0,082 несуттєва	0,076 несуттєва

Статистичний висновок: 1. $\chi^2_{1-2}=2,193$, $\chi^2_{кр}=5,911$, $p=0,335$. Зв'язок між тотальним і сегментарним колітом і результативними ознаками статистично не значущий ($p>0,05$). 2. $\chi^2_{1-2-3}=12,159$, $\chi^2_{кр}=9,488$, $p=0,017$. Зв'язок між виразковим і невиразковим колітом і результативними ознаками статистично значущий ($p<0,05$).

мованими змінами поверхневих і глибинних структур СО товстої кишки: на рівні поверхневих структур встановлені дистрофічні зміни епітелію в поєднанні з порушенням їх гістоархітекτονіки — деформацією крипт, зменшенням кількості келихоподібних клітин. Стромальні порушення СО товстої кишки характеризувалися дифузною запальною інфільтрацією власної пластинки СО товстої кишки, наявністю крипт-абсцесів, криптитів, дилатацією судин.

У більшості дітей з ВК визначалося зниження інтенсивності PAS-реакції в келихоподібних клітинах поверхневого епітелію та епітелію залоз, але не мало статистичної розбіжності між тотальним і сегментарним колітом ($p>0,05$). Однак відмічалися деякі особливості в кожній групі. Слабко виражена реакція (+) спостерігалася у 29% дітей з тотальною формою коліту проти 7% при сегментарному, і хоча показники статистично не відрізнялися за розрахунком точного критерію Фішера, розбіжності мали помірну силу ($p>0,05$, $C=0,269$), (табл. 1, рис. 1).

У більшості випадків при тотальному і сегментарному колітах спостерігалася помірно виражена PAS-реакція (рис. 2).

Виражене забарвлення келихоподібних клітин відмічалася при тотальному коліті у 21%, при сегментарному — у 29% дітей ($p>0,05$), (рис. 3).

У дітей групи порівняння муцин келихоподібних клітин поверхневого епітелію і епітелію залоз дає виражену PAS-реакцію, що проявлялася інтенсивним рожевим забарвленням вакуолей келихоподібних клітин (рис. 4) і мало статистично значущі розбіжності з групою дітей з ВК ($p<0,05$).

До складу запального інфільтрату у власній пластинці у всіх випадках входили нейтрофіли.

При застосуванні PAS-реакції в цитоплазмі цих клітин, у деяких випадках виявлялося інтенсивне PAS-позитивне забарвлення, що свідчило про наявність глікогену. Наявність глікогену в нейтрофілах, за даними літератури [7], свідчить про найгострішу фазу захворювання, оскільки глікоген у цитоплазмі лейкоцитів використовується для утворення активних форм кисню шляхом окиснення, що відповідає клінічним проявам цієї форми захворювання. У наших дослідженнях нейтрофіли з вмістом глікогену зустрічалися при тотальному коліті у 36% дітей, при сегментарному — у 29% ($p>0,05$) випадків (рис. 5).

Також запроваджено забарвлення альціановим синім рН=2,5. За допомогою цієї методики виявляли сульфатировані та нессульфатировані протеоглікани і глікопротеїни (кислі мукополісахариди).

У дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом спостерігалася виражене синьо-блакитне забарвлення цитоплазми келихоподібних клітин поверхневого епітелію та епітелію залоз (рис. 6), що статистично відрізнялося від показників у групі дітей з ВК ($p<0,05$), (табл. 2).

При тотальному коліті у 21% дітей відзначалося слабе забарвлення келихоподібних клітин ($p>0,05$, $C=0,327$) (табл. 2, рис. 7). У більшості випадків — 43% при тотальному коліті, 64% — при сегментарному, виявлялося помірне забарвлення келихоподібних клітин (рис. 8). Виражена реакція спостерігалася однаково часто (у 36% випадків) як у дітей з тотальним, так і сегментарним ($p>0,05$) колітом (рис. 9).

Виявлені зміни в порушенні слизоутворюючої функції СО вказують на значне зниження вироблення слизу та аномальне гліколізування, яке порушує захисну функцію СО при ВК.

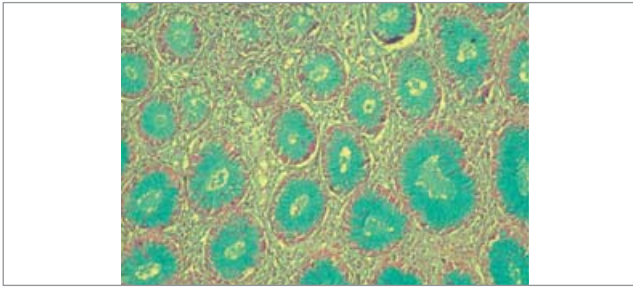


Рис. 9. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з сегментарним колітом. Виражене забарвлення вакуолей келихоподібних клітин поверхневого епітелію та епітелію залоз. Гістохімічна реакція з альціановим синім рН=2,5. Збільшення 10x10

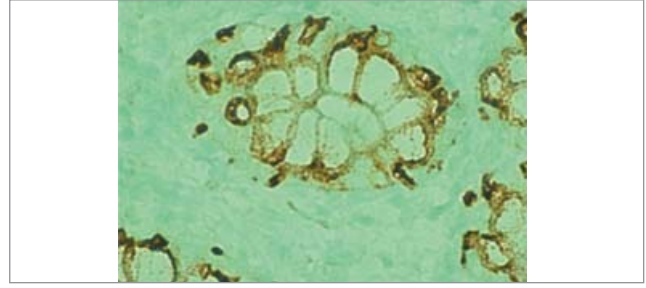


Рис. 10. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з тотальною формою виразкового коліту. Експресія MUC2 у келихоподібних клітинах. Виражене забарвлення цитоплазми навколо вакуолей келихоподібних клітин. Імуногістохімічна реакція з МКАТ Mucin2 (MUC2). Збільшення 10x40

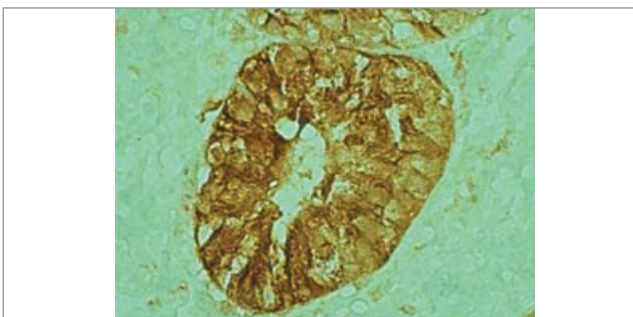


Рис. 11. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з сегментарною формою виразкового коліту. Виражена експресія MUC4 у келихоподібних клітинах. Імуногістохімічна реакція з МКАТ Mucin4 (MUC4). Збільшення 10x40

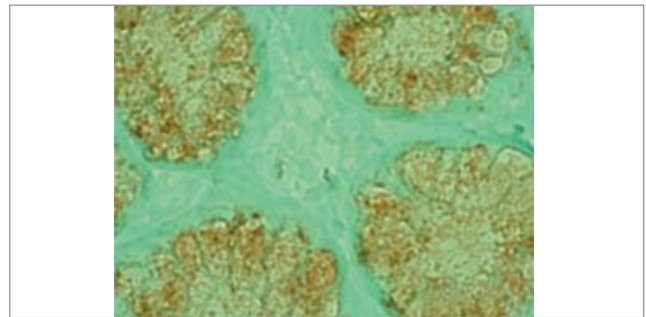


Рис. 12. Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини з сегментарною формою виразкового коліту. Виражена експресія TFF3 у келихоподібних клітинах. Імуногістохімічна реакція з МКАТ Mucin4 (MUC4). Збільшення 10x40

Таблиця 2

Розподіл дітей залежно від форми виразкового коліту та інтенсивності забарвлення альціановим синім у поверхневому епітелії та епітелії залоз, абс. (%)

Форма коліту	Інтенсивність забарвлення епітелію		
	слабке (+)	помірне (++)	виражене (+++)
1. Тотальний (n=14)	3 (21)	6 (43)	5 (36)
2. Сегментарний (n=14)	–	9 (64)	5 (36)
3. Невиразковий (n=14)	–	4 (29)	10 (71)
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05
C ₁₋₂ сила зв'язку	0,327 помірна	0,210 помірна	0 несуттєва

Статистичний висновок: 1. $\chi^2_{1-2}=3,600$, $\chi^2_{кр}=5,911$, $p=0,166$. Зв'язок між тотальним і сегментарним колітом та результативними ознаками статистично не значущий ($p>0,05$). 2. $\chi^2_{1-2-3}=10,500$, $\chi^2_{кр}=9,488$, $p=0,033$. Зв'язок між виразковим і невиразковим колітом та результативними ознаками статистично значущий ($p<0,05$).

За даними літератури [18], у незмінних СО товстої кишки спостерігається середній рівень експресії секреторних (MUC2) і мембраноасоційованих (MUC4) муцинів. За даними, встановленими у власному дослідженні, рівень експресії MUC2 у всіх групах дітей, хворих на ВК, був низьким. При цьому відмічалася слабка негомогенне забарвлення муцинів

у вакуолях келихоподібних клітин і помірне або виражене в цитоплазмі навколо вакуолей (табл. 3, рис. 10). Відсутність реакції в вакуолях келихоподібних клітин при тотальному коліті відмічалася у 36% дітей ($p<0,05$, $C=0,423$).

При тотальному коліті у 50% спостерігалася слабка (1 бал) забарвлення вакуолей келихоподібних клітин із поширеністю 1–30% позитив-

Таблиця 3

Розподіл дітей залежно від форми виразкового коліту та рівня експресії MUC2, абс. (%)

Форма коліту	Експресія у вакуолях			
	0 балів	1 бал	2 бали	3 бали
1. Тотальний (n=14)	5 (36)	7 (50)	2 (14)	–
2. Сегментарний (n=14)	–	10 (71)	4 (29)	–
3. Невиразковий (n=14)	–	2 (14)	12 (86)	–
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05	
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05	
p ₁₋₂	<0,05	>0,05	>0,05	
C ₁₋₂ сила зв'язку	0,423 відносно сильна	0,214 помірна	0,171 слабка	

Статистичний висновок: 1. $\chi^2_{1-2}=6,196$, $\chi^2_{кр}=5,911$, $p=0,046$. Зв'язок між тотальним і сегментарним колітом та результативними ознаками статистично значущий ($p<0,05$). 2. $\chi^2_{1-2-3}=24,491$, $\chi^2_{кр}=13,277$, $p<0,001$. Зв'язок між виразковим і невиразковим колітом та результативними ознаками статистично значущий ($p<0,01$).

Таблиця 4

Розподіл дітей залежно від форми виразкового коліту та рівня експресії MUC4, абс. (%)

Форма коліту	Експресія у вакуолях			
	0 балів	1 бал	2 бали	3 бали
1. Тотальний (n=14)	3 (21)	10 (72)	1 (7)	–
2. Сегментарний (n=14)	2 (14)	9 (64)	3 (21)	–
3. Невиразковий (n=14)	–	6 (43)	8 (57)	–
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	<0,05	
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	<0,05	
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	
C ₁₋₂ сила зв'язку	0,093 несуттєва	0,076 несуттєва	0,200 слабка	

Статистичний висновок: 1. $\chi^2_{1-2}=1,253$, $\chi^2_{кр}=5,911$, $p=0,535$. Зв'язок між тотальним і сегментарним колітом та результативними ознаками статистично не значущий ($p>0,05$). 2. $\chi^2_{1-2-3}=14,276$, $\chi^2_{кр}=13,277$, $p=0,01$. Зв'язок між виразковим і невиразковим колітом та результативними ознаками статистично значущий ($p<0,01$).

но забарвлених клітин проти 71% випадків при сегментарному коліті ($p>0,05$, $C=0,214$). Водночас зустрічався помірний рівень експресії з поширеністю реакції 30–80% позитивно забарвлених клітин при сегментарному коліті у 29% ($p>0,05$). При сегментарному коліті рівень експресії цих муцинів був достовірно вищим щодо групи дітей з тотальним колітом ($p<0,05$).

Рівень експресії MUC4 у келихоподібних клітинах теж знижений. При цьому відмічається слабе або помірне забарвлення вакуолей келихоподібних клітин та інтенсивне забарвлення цитоплазми навколо вакуолей (рис. 11).

Відсутність експресії при тотальному коліті спостерігалася у 21% дітей, при сегментарному у 14% випадків (табл. 4).

Таблиця 5

Розподіл дітей залежно від форми виразкового коліту та рівня експресії TFF3, абс. (%)

Форма коліту	Експресія у вакуолях		
	1 бал	2 бали	3 бали
1. Тотальний (n=14)	4 (29)	4 (29)	6 (42)
2. Сегментарний (n=14)	1 (7)	3 (21)	10 (72)
3. Невиразковий (n=14)	–	2 (14)	12 (86)
p ₁₋₃	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₂	<0,05	>0,05	>0,05
C ₁₋₂ сила зв'язку	0,269 помірна	0,082 несуттєва	0,277 помірна

Статистичний висновок: 1. $\chi^2_{1-2}=2,943$, $\chi^2_{кр}=5,911$, $p=0,230$. Зв'язок між тотальним і сегментарним колітом та результативними ознаками статистично не значущий ($p>0,05$). 2. $\chi^2_{1-2-3}=7,867$, $\chi^2_{кр}=9,488$, $p=0,097$. Зв'язок між виразковим і невиразковим колітом та результативними ознаками статистично не значущий ($p>0,05$).

Низький рівень експресії зі слабким забарвленням вакуолей та поширеністю реакції до 30% відзначався у 72% дітей при тотальному коліті та у 64% випадків при сегментарному коліті ($p > 0,05$). Середній рівень експресії з поширеністю реакції від 30% до 80% відзначався при тотальному коліті у 7% випадків, при сегментарному – у 21% дітей ($p < 0,05$). Не відмічено статистичної значущості експресії MUC4 між тотальним і сегментарним колітом ($p > 0,05$), але встановлено достовірні розбіжності між невиразковим колітом і ВК у дітей ($p < 0,01$).

Експресія треоїлового фактора (TFF3) у СО товстої кишки в цілому по групах була вираженою, на відміну від експресії муцинів. За літературними даними, локалізація TFF3 у СО товстої кишки співпадає з розподілом муцинів і спостерігається в цитоплазмі келихоподібних клітин та їх вакуолях. Високий рівень експресії TFF3 при тотальному коліті спостерігався у 42% дітей, при сегментарному – у 72% випадків ($p > 0,05$, $C = 0,277$), (табл. 5, рис. 12).

Помірний рівень експресії TFF3 спостерігався як при тотальному коліті (29% випадків), так і при сегментарному (21% випадків, $p > 0,05$). Низький рівень експресії зі слабким забарвленням цитоплазми був більш притаманний дітям із тотальною формою коліту (29%), ніж із сегментарною (7%), і хоча статистичної відмінності між даними групами хворих не встановлено, проте відмічено помірну силу розбіжностей ($p > 0,05$, $C = 0,269$), що свідчить на користь тенденції взаємозв'язку між клінічними формами.

Статистичний аналіз не виявив розбіжностей експресії TFF3 між тотальною і сегментарною формами ВК ($p > 0,05$), хоча відмічалася помірна сила відмінностей при незначному забарвленні вакуолей келихоподібних клітин (1 бал) за рахунок зменшення частоти вираженої експресії TFF3 (3 бали). Також виявлено достовірні відмінності вираженої експресії TFF3 між групою дітей з тотальною формою ВК і дітей групи порівняння (42% проти 86%, $p < 0,05$), на відміну від групи хворих із сегментарним колітом (72% проти 86%, $p > 0,05$), що може свідчити про менш агресивний перебіг сегментарної форми, як й у пацієнтів із хронічним неспецифічним невиразковим колітом.

Таким чином, рівень експресії MUC2 та MUC4 муцинів у хворих дітей на ВК був низьким, який проявлявся слабким забарвлен-

ням вакуолей келихоподібних клітин, що, можливо, свідчило про зниження секреторної активності СО товстої кишки, порушення її протективної функції [6,12,16]. Водночас при незначному забарвленні вакуолей келихоподібних клітин спостерігалось інтенсивне забарвлення муцинів навколо вакуолей, що, вірогідно, відображало високу інтенсивність метаболічних процесів в епітеліальних клітинах товстої кишки.

Наявність відсутності експресії (0 балів) MUC2 і MUC4 (у 36% та 21% дітей з тотальною формою ВК, відповідно), які формують два основні шари слизу, вказує про більш значущі порушення захисного бар'єру і може розглядатися як предиктор несприятливого перебігу ВК.

Експресія TFF3, на відміну від експресії MUC2 і MUC4, у всіх групах була вираженою. Визначений дисбаланс експресії наведених пептидів на сьогодні залишається нез'ясованим, але існує точка зору, що висока експресія треоїлового фактора може розглядатися як компенсаторний механізм протективної бар'єрної функції СО оболонки при запаленні [1,9,10,13,21].

Висновки

Отже, період загострення ВК характеризується порушенням епітеліального бар'єру СО товстої кишки внаслідок зниження синтезу слизу і зміни його біохімічних властивостей, низькою експресією MUC2 і MUC4, переважно при активних тотальних формах ВК, втратою регуляторного впливу треоїлового пептиду на регенерацію та захист СО кишечника.

Найбільш значущі порушення епітеліального бар'єру СО товстої кишки слід зіставляти з даними патоморфологічних досліджень біоптатів товстої кишки пацієнтів із ВК, а саме, зменшенням кількості келихоподібних клітин із незрілими вакуолями, дистрофією епітелію СО і порушенням його гістоархітекtonіки.

Слід зазначити, що проведені дослідження на основі патогенетичного підходу до визначення чинників загострення хвороби дали змогу отримати докази на користь вагомості ролі порушень епітеліального бар'єру СО товстої кишки, що суттєво доповнює існуючі уявлення про патогенез ВК у дитячому віці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Aamann L et al. (2014, Mar 28). Trefoil factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 20 (12): 3223–3330. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3223.
- Birg TM i dr. (2015). Endoskopicheskie i morfologicheskie sopostavleniya pri vospalitelnykh zabolovaniyakh kishhechnika. *Koloproktologiya.* 51 (1): 97–98. [Бирг ТМ і др. (2015). Эндоскопические и морфологические сопоставления при воспалительных заболеваниях кишечника. *Колопроктология.* 51 (1): 97–98].
- Chernega NV, Denisova MF, Muzika NM, Bukulova NYu. (2017). Yakist zhyttia ditei, khvorykh na vyrazkoviy kolit. *Suchasna gastroenterologhiia.* 6: 7–11. [Чернега НВ, Денисова МФ, Музика НМ, Букулова НЮ. (2017). Якість життя дітей, хворих на виразковий коліт. *Сучасна гастроентерологія.* 6: 7–11].
- Chirkova ML, Kostyukevich SV. (2018). Epiteliy slizistoy obolochki tolstoy kishki v norme i pri vospalitelnykh zabolovaniyakh kishhechnika. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 153 (5): 128–132. [Чиркова МЛ, Костюкевич СВ. (2018). Эпителий слизистой оболочки толстой кишки в норме и при воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 153 (5): 128–132].
- Denysova MF. (2020). Vyrazkoviy kolit ta dity — skladne pytannia diahnostryky ta likuvannia. *Zdorovia Ukrainy. Pediatria.* 1 (52): 10–11. [Денисова МФ. (2020). Виразковий коліт та діти — складне питання діагностики та лікування. *Здоров'я України. Педіатрія.* 1 (52): 10–11].
- Dharmni P et al. (2009). Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens. *J Innate Immun.* 1: 123–135.
- Dorofeev AE, Vasilenko IV, Rassohina OA. (2013). Izmeneniya ekspressii MUC2, MUC3, MUC4, TFF3 v slizistoy obolochke tolstogo kishhechnika u bolnykh nespetsificheskim yazvennym kolitom. *Gastroenterologiya.* 1 (47): 80–84. [Дорофеев АЭ, Василенко ИВ, Рассохина ОА. (2013). Изменения экспрессии MUC2, MUC3, MUC4, TFF3 в слизистой оболочке толстого кишечника у больных неспецифическим язвенным колитом. *Гастроэнтерология.* 1 (47): 80–84].
- Droy MT, Drouet Y, Geraud G, Schatz B. (1985). Cytoprotection intestinale. *Gastroenterol Clin Biol.* 9 (12Pt2): 37–44.
- Hensel KO et al. (2014). Differential expression of mucosal trefoil factors and mucins in pediatric inflammatory bowel diseases. *Sci Rep.* 4: 7343. doi: 10.1038/srep07343.
- Kondo S et al. (2018). Downregulation of trefoil factor-3 expression in the rectum is associated with the development of ulcerative colitis-associated cancer. *Oncol Lett.* 16 (3): 3658–3664. doi: 10.3892/ol.2018.9120.
- Lukyanova EM, Denisova MF. (2004). Yazvennyy kolit u detey (klinika, diagnostika, lechenie). *Kiev:* 78. [Лукьянова ЕМ, Денисова МФ. (2004). Язвенный колит у детей (клиника, диагностика, лечение). *Киев:* 78].
- McGuckin MA et al. (2009). Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 15: 100–113.
- Nakov R et al. (2019, Jan). Serum trefoil factor 3 predicts disease activity in patients with ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 23 (2): 788–794. doi: 10.26355/eurrev_201901_16893.
- Olen O et al. (2019). Increased Mortality of Patients With Childhood-Onset inflammatory Bowel Diseases, Compared With the General Population. *Castroenterology.* 156 (3): 614–622. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.028.
- Orlinskaya NYu i dr. (2018). Znachenie morfologicheskikh issledovaniy pri vospalitelnykh zabolovaniyakh kishhechnika u detey. *Meditsinskiy almanah.* 3 (54): 31–35. [Орлинская НЮ и др. (2018). Значение морфологических исследований при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Медицинский альманах.* 3 (54): 31–35].
- Perez Vilar J. (2007). Mucin granule intraluminal organization. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 36 (2): 183–190. doi: 10.1165/rcmb.2006-0291TR.
- Shestopalov VA i dr. (2019). Trefoilovyye faktoryi — novyye markeryi mukozalnogo barera zheludochno-kishhechnogo trakta. *Infektsiya i immunitet.* 9 (1): 39–46. [Шестопалов ВА и др. (2019). Трефоилловые факторы — новые маркеры мукозального барьера желудочно-кишечного тракта. *Инфекция и иммунитет.* 9 (1): 39–46]. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-39-46.
- Shishkin MA. (2019). MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, Cdx2: harakteristika immunogistohimicheskoy ekspressii v polipah i adenokartsinome distalnykh otdelov tolstogo kishhechnika. *Patologhiia.* 16 (1): 73–80. [Шишкин МА. (2019). MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, Cdx2: характеристика иммуногистохимической экспрессии в полипах и аденокарциноме дистальных отделов толстого кишечника. *Патология.* 16 (1): 73–80]. doi: 10.14739/2310-1237. 2019.1.166313.
- Shumilov PV i dr. (2010). Klinicheskoe znachenie pristenochnoy mikrofloryi u detey s nespetsificheskim yazvennym kolitom. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 7 (5): 71–76. [Шумилов ПВ и др. (2010). Клиническое значение пристеночной микрофлоры у детей с неспецифическим язвенным колитом. *Педиатрическая фармакология.* 7 (5): 71–76].
- Silva LC et al. (2020). Quality of Life in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: Impact and Predictive Factors. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 23 (3): 286–296. doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.286.
- Srivastava S et al. (2015). Serum human trefoil factor 3 is a biomarker for mucosal healing in ulcerative colitis patients with minimal disease activity. *J Crohns Colitis.* 9 (7): 575–579. doi: 10.1093/ecco-jcc/jvv075.
- Suvorova GN i dr. (2018). Gistologicheskaya kartina i mikrobnii peyzazh pri yazvennom kolite. *Vestnik novih meditsinskih tehnologiy.* 25 (4): 170–175. [Суворова ГН и др. (2018). Гистологическая картина и микробный пейзаж при язвенном колите. *Вестник новых медицинских технологий.* 25 (4): 170–175].
- Vasilenko IV. (2010). Morfoloicheskaya diagnostika nespetsificheskogo yazvennogo kolita. *Gazeta «Novosti meditsiny i faktoryi».* Gastroenterologiya: 313. [Василенко ИВ. (2010). Морфологическая диагностика неспецифического язвенного колита. *Газета «Новости медицины и факторы».* *Гастроэнтерология:* 313]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11922>.
- Zolotova NA, Makarova OV. (2016). Barernaya rol mutsinov tolstoy kishki v norme i pri yazvennom kolite. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya.* 3 (19): 69–74. [Золотова НА, Макарова ОВ. (2016). Барьерная роль муцинов толстой кишки в норме и при язвенном колите. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 3 (19): 69–74].
- Zolotova NA. (2014). Strukturnaya i funktsionalnaya harakteristika mutsinov. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya.* 1 (9): 66–72. [Золотова НА. (2014). Структурная и функциональная характеристика муцинов. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 1 (9): 66–72].

Відомості про авторів:

Денисова Маргарита Федорівна — д.мед.н., проф., керівник відділення проблем захворювань травлення ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-1719-1918>.

Задорожна Тамара Данилівна — чл.-кор. НАМНУ, д.мед.н., проф., зав. лабораторії патоморфології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-8819-8901>.

Букулова Нана Юріївна — н.с. відділення проблем захворювань травлення ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-8549-2267>.

Арчакова Тетяна Миколаївна — к.мед.н., ст.н.с. лабораторії патоморфології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-5271-5479>.

Стаття надійшла до редакції 01.11.2020 р.; прийнята до друку 17.03.2021 р.

А.А. Буратинська

Стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою, поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 62-65; doi 10.15574/PP.2021.85.62

For citation: Buratynska AA. (2021). State of respiratory function and features of airway inflammation in children with asthma combined with gastroesophageal reflux disease. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 62-65. doi 10.15574/PP.2021.85.62

Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей з бронхіальною астмою (БА) коливається від 32% до 80%. Інтенсивність респіраторних симптомів, порушення бронхіальної прохідності більш виражені в дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, ніж у дітей з ізольованою БА. Існують лише поодинокі та суперечливі дані щодо різниці між клітинним складом індукованого мокротиння в дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, та з ізольованою БА.

Мета — вивчити стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ.

Матеріали та методи. Обстежено 67 дітей з БА середньотяжкого контрольованого перебігу, яких методом рандомізації поділено на дві групи: 1-ша група — 32 дитини з ізольованою БА, 2-га група — 35 дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ. Групу контролю (3-тя група) становили 30 практично здорових дітей. Усім дітям проведено загальний огляд, спірометрію з тестом на зворотність обструкції, цитоморфологічний аналіз індукованого мокротиння. Фіброєзофагогастроуденоскопію проведено групам пацієнтів з БА.

Результати. Вентиляційна недостатність обструктивного характеру I ступеня вірогідно частіше відмічалася у 10 (28,57%) дітей 2-ї групи, а в 1-ї групі не реєструвалася. Вентиляційна недостатність рестриктивного характеру I ступеня вірогідно частіше відмічалася в 1-ї групі — 10 (31,25%) дітей, на відміну від 2-ї групи — 2 (5,71%) дитини (OR, CI 95% 7,50 (1,50–37,57)). У дітей 2-ї групи індуковане мокротиння мало вірогідно вищу кількість нейтрофілів, лімфоцитів і макрофагів порівняно з 3-ю групою ($p < 0,05$), різниця між цими параметрами була більш значущою порівняно з 2-ю групою. Кількість епітеліальних клітин індукованого мокротиння в дітей 2-ї групи була значно нижчою, ніж у дітей 1-ї групи.

Висновки. ГЕРХ негативно впливає на функціональні показники зовнішнього дихання в дітей з БА. Запалення дихальних шляхів більш виражене в дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, ніж у дітей з ізольованою БА.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бронхіальна астма, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діти, спірометрія, індукована мокрота.

State of respiratory function and features of airway inflammation in children with asthma combined with gastroesophageal reflux disease

A.A. Buratynska

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

The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children with asthma ranges from 32% to 80%. The intensity of respiratory symptoms, bronchial obstruction are more pronounced in children with asthma combined with GERD than in children with isolated asthma. However, there are limited and conflicting data on the difference between the induced sputum in asthmatic children with or without GERD.

Purpose — to examine the status of lung function and features of airway inflammation in children with asthma combined with gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods. Sixty-seven children ages 6–17 years with moderate asthma and 30 healthy children ages 6–17 years were observed. They were assigned to three groups: group 1 (32 children with isolated asthma), and group 2 (35 children with asthma and GERD) and group 3 (30 healthy children). All children included in the study were identical in age and gender. Clinical assessment, spirometry with test of reversibility of airway obstruction, and cytological analysis of induced sputum samples were performed on all patients. Upper gastrointestinal endoscopy was done in the asthmatic groups.

Results. There were 10 (28.57%) children in the 2nd group with first degree obstructive spirometry pattern and none in the 1st group of children. First degree restrictive spirometry pattern was more significant observed in the 1st group of children — 10 (31.25%) than in the 2nd group of children — 2 (5.71%) (OR, CI 95% 7.50–1.50–37.57). In the 2nd group of children, induced sputum had a significantly higher number of neutrophils, lymphocytes and macrophages compared to the 3rd group ($p < 0.05$). Also the difference between these parameters were significant compared to the 1st group of children. The number of induced sputum epithelial cells in 2nd group was significantly less than in 1st group of children.

Conclusions. GERD negatively affects the parameters of lung function in children with asthma. Airway inflammation in children with asthma combined with GERD appears to be more significant compared to isolated asthma.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of an participating institution. The informed consent of the child's parents was obtained from the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: asthma, gastroesophageal reflux disease, children, spirometry, induced sputum.

Состояние функции внешнего дыхания и особенности воспалительного процесса дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

А.А. Буратинская

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

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей с бронхиальной астмой (БА) составляет от 32% до 80%. Интенсивность респираторных симптомов, нарушение бронхиальной проходимости более выражены у детей с БА, сочетанной с ГЭРБ, чем у детей с изолированной БА. Существуют лишь единичные и противоречивые данные относительно разницы между клеточным составом индуцированной мокроты у детей с БА, сочетанной с ГЭРБ, и с изолированной БА.

Цель — изучить состояние функции внешнего дыхания и особенности воспалительного процесса дыхательных путей у детей с БА, сочетанной с ГЭРБ.

Материалы и методы. Обследовано 67 детей с БА среднетяжелого контролируемого течения, которые методом рандомизации разделены на две группы: 1-я группа — 32 ребенка с изолированной БА, 2-я группа — 35 детей с БА, сочетанной с ГЭРБ. Группу контроля (3-я группа) составили 30 практически здоровых детей. Всем детям проведены общий осмотр, спирометрия с тестом на возвратимость обструкции, цитоморфологический анализ индуцированной мокроты. Фиброэзофагогастроуденоскопия проведена группам пациентов с БА.

Результаты. Вентиляционная недостаточность обструктивного характера I степени наблюдалась у 10 (28,57%) детей 2-й группы, а в 1-й группе она не регистрировалась. Вентиляционная недостаточность рестриктивного характера I степени достоверно чаще наблюдалась в 1-й группе — 10 (31,25%) детей, в отличие от 2-й группы — 2 (5,71%) ребенка (OR, CI 95% 7,50 (1,50 37,57). У детей 2-й группы индуцированная мокрота имела достоверно большее количество нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов по сравнению с 3-й группой ($p < 0,05$), разница между этими параметрами была более значима по сравнению со 2-й группой. Количество эпителиальных клеток индуцированной мокроты у детей 2-й группы было значительно ниже, чем у детей 1-й группы.

Выводы. ГЭРБ негативно влияет на функциональные показатели внешнего дыхания у детей с БА. Воспалительный процесс в дыхательных путях более выраженный у детей с БА, сочетанной с ГЭРБ, чем у детей с изолированной БА.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, спирометрия, индуцированная мокрота.

Вступ

Поширеність гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей з бронхіальною астмою (БА) коливається від 32% до 80% [3,6]. За даними наукової літератури, рефлюкс призводить до погіршення перебігу БА [6]. Інтенсивність респіраторних симптомів, порушення бронхіальної прохідності більш виражені в дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, ніж у дітей з ізольованою БА [4]. У деяких пацієнтів із ГЕРХ навіть без респіраторних симптомів дослідження показують підвищену опірність дихальних шляхів [2]. Частина наукових досліджень повідомляє про взаємозв'язок порушень функції дихальних шляхів у пацієнтів із БА, поєднаної з ГЕРХ, а інші це заперечують [8]. Науковці пояснюють механізми поєднання бронхіальної астми і ГЕРХ, виділяючи дві теорії [12]. Перша теорія рефлюксу описана у вигляді повторюваних мікроаспірацій шлункового вмісту або вмісту дванадцятипалої кишки в стравохід і легені [2]. Цей вміст пошкоджує не тільки слизову стравоходу, але й тканини гортані, зубну емаль, якщо механізм рефлюксу піднімається вище. За умови потрапляння гастродуоденального вмісту на легеневу тканину відбувається пошкодження епітеліоцитів і вивільнення різних цитокинів, що призводить до формування хронічного запалення, гіперреактивності та обструкції дихальних шляхів [8,11]. Також описані нейрозапальні рефлексії, за яких гіперреактивність і запалення дихальних шляхів зумовлена вивільненням тахікінів (речовина-Р і нейрокінін А) і стимуляцією чутливих до капсаїцину С волокон [8,12]. Дослідження індукованого мокротиння є неінвазивною процедурою і дає змогу оцінити ступінь, різновид і причини запалення бронхів [5].

Незважаючи на значну кількість наукових досліджень, сьогодні залишається недостатньо вивченими стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ.

Мета дослідження — вивчити стан функції зовнішнього дихання та особливості запально-

го процесу дихальних шляхів у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 67 дітей з БА середньотяжкого контрольованого перебігу, яких методом рандомізації поділено на дві групи: 1-ша група — 32 дитини з ізольованою БА, 2-га група — 35 дітей з БА поєднаною з ГЕРХ. Групу контролю (3-тя група) становили 30 практично здорових дітей.

Усі діти були ідентичними за віком і статтю. Діагноз БА і ступінь її тяжкості встановлено відповідно до затверджених критеріїв (наказ МОЗ України № 868 і міжнародні рекомендації GINA, 2020). Діагноз ГЕРХ встановлено з урахуванням нових критеріїв, розроблених експертами різних країн у 2017 р. [7,9].

Стан функції зовнішнього дихання вивчено за допомогою спірометрії з визначенням загально прийнятих функціональних показників легеневої вентиляції. Оцінку стану рецепторного апарату бронхів у дітей з БА проведено із застосуванням бронходилататорного та провокаційного (з фізичним навантаженням шляхом 6–8-хвилинного повільного бігу) тестів за стандартними міжнародними протоколами дослідження.

Для отримання індукованого мокротиння (ІМ) проведено інгаляції гіпертонічним розчином (10% розчин натрію хлориду) через ультразвуковий небулайзер «Компакт» (фірми «Gamma», Англія), спостерігаючи за станом дітей. Для профілактики бронхоспазму за 15 хв до інгаляції усім дітям запропоновано вдихнути дві дози (200 мг) сальбутамолу. Запальні зміни слизової оболонки дихальних шляхів вивчено за допомогою аналізу ІМ за розробленою нами спрощеною методикою, захищеною патентом (№ 67055UA, Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою програми «STATISTICA 13.0» (StatSoft Inc., серія № ZZS9990000099100363DEMO-L) і використано програмне забезпечення «Microsoft Excel»

Таблиця 1

Демографічні характеристики дітей досліджуваних груп

Показник	Група			OR, CI 95%	OR, CI 95%	OR, CI 95%
	1-ша, n=32	2-га, n=35	3-тя, n=30	1,2	1,3	2,3
Середній вік дітей, року	9,66±2,70	10,11±2,62	9,17±2,61	–	–	–
Діти віком 6–11 років, абс. (%)	22 (68,75)	21 (60,0)	24 (80,0)	1,47 (0,54 4,02)	1,82 (0,57 5,83)	2,67 (0,87 8,19)
Діти віком 12–17 років, абс. (%)	10 (31,25)	14 (40,0)	6 (20,0)	1,47 (0,54 4,02)	1,82 (0,57 5,83)	2,67 (0,87 8,19)
Дівчата, абс. (%)	14 (43,75)	15 (42,86)	18 (60,0)	1,04 (0,40 2,73)	1,93 (0,70 5,30)	2,00 (0,74 5,39)
Хлопці, абс. (%)	18 (56,25)	20 (57,14)	12 (40,0)	1,04 (0,40 2,73)	1,93 (0,70 5,30)	2,00 (0,74 5,39)

(Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAID:O15_RTM_VL1_RTM_RU). Для порівняння даних використано критерій Колмогорова—Смірнова, U-критерій Манна—Вітні. Для усіх розрахованих статистичних оцінок проведено перевірку статистичної значущості на рівні не нижче 95% ($p < 0,05$). Достовірність відмінностей для чисельних показників за нормального їх розподілу розраховано за допомогою критерію Стьюдента (t). Для статистичної обробки матеріалів дослідження використано показники співвідношення шансів (OR — odds ratio) та їх довірчі інтервали (95% CI — confidence interval).

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

Результати дослідження та їх обговорення

Демографічні характеристики дітей в групах наведено в таблиці 1. Серед обстежених дітей з БА переважали хлопчики. Середній вік дітей 1-ї групи становив 9,66 ($\pm 2,70$) року, 2-ї групи — 10,11 ($\pm 2,62$) року, а 3-ї групи — 9,17 ($\pm 2,61$) року. Статистичної різниці відповідно до віку досліджених дітей не виявлено.

Вентиляційна недостатність обструктивного характеру I ступеня відмічалася в 10 (28,57%) дітей 2-ї групи, яка в дітей 1-ї групи не реєструвалася (табл. 2). Під час дослідження спірометричних параметрів у дорослих пацієнтів із БА, поєднаною з ГЕРХ, науковці визначили обструктивний характер змін дихальної функції легень [1]. Вентиляційна недостатність рестриктивного характеру I ступеня вірогідно частіше

відмічалася в 1-ї групі — 10 (31,25%) дітей, на відміну від 2-ї групи — 2 (5,71%) дитини (OR, CI 95% 7,50 (1,50–37,57)). Вентиляційна недостатність змішаного типу виявлялася частіше у 2-ї групі порівняно з 1-ю групою (11 (31,43%) дітей і 5 (15,63%) дітей відповідно, OR, CI 95% 2,48 (0,75–8,15)) без вірогідної різниці. За даними наукових досліджень, пацієнти з БА, поєднаною з ГЕРХ, мають знижену функцію дихальних шляхів [13]. Ця особливість простежувалася і у власному дослідженні, оскільки нормальні показники спірометрії і спостерігалися частіше в 1-ї групі порівняно з 2-ю групою (12 (34,29%) дітей і 16 (50,00%) дітей відповідно, OR, CI 95% 1,92 (0,72–5,13)) без вірогідної різниці. Зворотність обструкції під час бронходилатаційного тесту визначалася вірогідно частіше у 2-ї групі, ніж у 1-ї групі (23 (65,71%) дитини і 10 (31,25%) дітей відповідно, OR, CI 95% 4,22 (1,52–11,73)). При застосуванні тесту з фізичним навантаженням результати вірогідно не різнилися в дітей усіх груп спостереження.

Результати дослідження ІМ дітей трьох груп наведено в таблиці 3. У дітей 2-ї групи в ІМ виявлено вірогідно меншу кількість епітеліальних клітин ($13,86 \pm 7,89$), ніж у дітей 1-ї групи ($58,56 \pm 10,41$) та 3-ї групи ($71,10 \pm 11,85$), ($p < 0,05$), що можна пояснити теорією рефлюксу з пошкодженням епітеліоцитів у разі потрапляння гастродуоденального вмісту на слизову оболонку бронхів [8,11]. У дітей 2-ї групи спостерігалася вірогідно більша кількість нейтрофілів ($38,57 \pm 9,10$), лімфоцитів ($5,86 \pm 1,14$), еозинофілів ($16,43 \pm 2,59$) і макрофагів ($25,29 \pm 10,88$), а базофілів не виявлено зовсім порівняно з дітьми 1-ї і 3-ї груп ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Типи вентиляційної недостатності в дітей досліджуваних груп, абс. (%)

Тип вентиляційної недостатності	Група		OR, CI 95%
	1-ша, n=32	2-га, n=35	
Обструктивного характеру	–	10 (28,57)	–
Рестриктивного характеру	10 (31,25)	2 (5,71)	7,50 (1,50–37,57)
Змішаного характеру	5 (15,63)	11 (31,43)	2,48 (0,75–8,15)
Норма	16 (50,00)	12 (34,29)	1,92 (0,72–5,13)
Позитивна проба на зворотність обструкції	10 (31,25)	23 (65,71)	4,22 (1,52–11,73)

Таблиця 3

Клітинний склад індукованого мокротиння в дітей досліджуваних груп

Клітини запальної інфільтрації	Група			p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}
	1-ша, n=32	2-га, n=35	3-тя, n=30			
Епітеліальні клітини	58,56±10,41	13,86±7,89	71,10±11,85	<0,05	<0,05	<0,05
Нейтрофіли	23,25±9,72	38,57±9,10	21,73±10,05	<0,05	>0,05	<0,05
Лімфоцити	4,56±3,31	5,86±1,14	2,60±1,85	<0,05	>0,05	<0,05
Еозинофіли	7,62±2,73	16,43±2,59	0,47±0,73	<0,05	<0,05	<0,05
Базофіли	1,37±0,49	0,0±0,0	0,50±0,68	<0,05	<0,05	<0,05
Макрофаги	4,62±1,29	25,29±10,88	3,60±1,69	<0,05	>0,05	<0,05

У дітей 1-ї і 3-ї груп відмічалася вірогідна різниця тільки між епітеліальними клітинами, еозинофілами та базофілами (табл. 3).

За даними наукової літератури, ліпофаги спостерігаються в ІМ пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, але відсутні в ІМ пацієнтів з ізольованою БА [5]. Дослідники зазначають про більшу кількість макрофагів у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, ніж у пацієнтів з ізольованою БА, але ця різниця не була вірогідною ($p < 0,53$) [5] порівняно з даними власного дослідження ($p < 0,05$), (табл. 3).

Таким чином, проведені дослідження щодо вивчення стану функції зовнішнього дихання та особливостей запального процесу дихальних шляхів свідчать про суттєві морфологічні

й функціональні відмінності ізольованої БА та коморбідної БА в дітей.

Висновки

ГЕРХ негативно впливає на функціональні показники зовнішнього дихання у дітей з БА.

При БА, поєднаній з ГЕРХ, у дітей реєструється більш виражений запальний процес нижніх дихальних шляхів, про що свідчить вірогідно вища кількість ефекторних клітин (нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, макрофагів) і менша кількість епітеліальних клітин в індукованому мокротинні.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahmed HA, Ashraf ES. (2017). Assessment of spirometry in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) associated asthma patients. *Int J Adv Res.* 5 (3): 119–123. doi: 10.21474/IJAR01/3494.
- Ali ER, Abdelhamid HM, Shalaby H. (2016). Effect of gastroesophageal reflux disease on spirometry, lung diffusion, and impulse oscillometry. *Egypt J Bronchol.* 10: 189–196. doi: org/10.4103/1687-8426.184368.
- Antipkin YG, Lapshyn VF, Umanets TR, Kreposniak AA et al. (2019). Asthma is associated with eosinophilic esophagitis in children: is this comorbid pathology established? *Proceedings of the All-Ukrainian scientific-practical conference: Modern issues of allergology: 3.* [Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Крепосняк АА та ін. (2019). Бронхіальна астма поєднана з еозинофілічним езофагітом у дітей: чи встановлюється дана коморбідна патологія? Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції. Сучасні питання алергології: 3]. URL: https://armed.org.ua/wp-content/uploads/2019/04/Tezi-Dnipro-redaktsiya-29_03.pdf.
- Apenchenko YS, Gnusaev SF, Rozov DN et al. (2018). The course of asthma in combination with gastroesophageal reflux disease in children. *Bulletin of new medical technologies.* 25 (3): 7–14. [Апенченко ЮС, Гнусаєв СФ, Розов ДН і др. (2018) Течение бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей. *Вестник новых медицинских технологий.* 25 (3): 7–14]. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16057.
- Barril S, Sebastian L, Cotta G, Crespo A, Mateus E, Torrejon M et al. (2016). Utilidad del esputo inducido en la practica clinica habitual. *Arch Bronconeumol.* 52: 250–255. doi: 10.1016/j.arbr.2016.03.008.
- Bongiovanni A, Parisi GF, Scuderi MG, Licari A, Brambilla I, Marseglia GL, Leonardi S. (2019). Gastroesophageal Reflux and Respiratory Diseases: Does a Real Link Exist? *Minerva Pediatr.* 71 (6): 515–523. doi: 10.23736/S0026-4946.19.05531-2. PMID: 31129955. URL: https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva_pediatria/article.php?cod=R15Y2019N06A0515.
- Global Initiative for Asthma. (2020). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* URL: www.ginasthma.org.
- Gupta S, Lodha R, Kabra SK. (2018). Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian J Pediatr.* 85 (10): 887–892. doi: 10.1007/s12098-017-2484-0.
- Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afifene M et al. (2017). *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease.* *Journal of Clinical Gastroenterology.* 51 (6): 467–478. URL: https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2017/07000/world_gastroenterology_organisation_global.5.aspx. doi: 10.1097/MCG.0000000000000854.
- Kim HY. (2020). Spirometry Results of Reflux Esophagitis in Asthma Reflux Esophagitis in Asthma. *Japanese Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 4 (3): 15.
- Naik RD, Vaezi MF. (2015). Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 9: 969–982.
- Patterson, Johnston, Ardill et al. (2007). Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux. *Thorax.* 62: 491–495. doi: 10.1136/thx.2006.063982.
- Puneeth M, Prashanth Kumar M. (2019). Effect of Gastroesophageal Reflux Disease on Pulmonary Function Tests. *International Journal of Physiology.* 7 (4): 175–178. doi: org/10.37506/ijop.v7i4.85.

Відомості про авторів:

Буратинська Антоніна Анатоліївна — аспірант денної форми навчання відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-80-67, 483-62-16. <http://orcid.org/0000-0003-3790-0419>.

Стаття надійшла до редакції 05.11.2020 р.; прийнята до друку 16.03.2021 р.

Т.А. Марунчин, А.П. Волоха

Клініко-імунологічна характеристика дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 66-73; doi 10.15574/PP.2021.85.66

For citation: Marunchyn TA, Volokha AP. (2021). Clinical and immunological features in children with secondary hypogammaglobulinemiae. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 66-73. doi 10.15574/PP.2021.85.66

Дефіцит антитіл може бути проявом первинного імунodefіциту або мати вторинне походження внаслідок дії зовнішніх чинників. Частота вторинних гіпогаммаглобулінемії суттєво зросла останніми роками в дітей з онкогематологічною патологією.

Мета — вивчити клініко-імунологічні показники в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями для визначення тактики ведення і лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 52 дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Дітей поділено на 4 групи відповідно до основного діагнозу (гострий мієлобластний, лімфобластний лейкоз і лейкоз зі змішаним фенотипом, гломерулонефрит, нефротичний синдром). У дітей зібрано детальний клінічний анамнез і проведено оцінку даних імунологічного (рівень сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, субпопуляції лімфоцитів) обстеження до початку регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

Результати. Інфекційні захворювання спостерігались у 22 (42,3%) дітей. Алергічна патологія виявлена в 11 (21%) дітей. Рівень IgG був найнижчим у групі дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом ($2,6 \pm 1,54$ г/л). Рівень CD3+ T-лімфоцитів ($0,89 \pm 0,93 \times 10^9$ /л) та CD8+ цитотоксичних T-лімфоцитів ($0,33 \pm 0,38 \times 10^9$ /л) був найнижчим у групі дітей з гострим лімфобластним лейкозом, а рівень T-хелперів (CD3+CD4+) був низьким у групі дітей з гострим лімфобластним лейкозом ($0,39 \pm 0,4 \times 10^9$ /л). Низький рівень B-лімфоцитів спостерігався у групі дітей з гострим лімфобластним лейкозом ($0,23 \pm 0,23 \times 10^9$ /л) та мієлобластним лейкозом (0), а також у групі дітей з нефротичним синдромом ($0,18 \pm 0,13 \times 10^9$ /л).

Висновки. Інфекційні захворювання зустрічаються часто в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. У групі дітей з гострими лейкозами бактеріальні та грибові захворювання виникали частіше та мали тяжчий перебіг, ніж у групі дітей з нефротичним синдромом. Враховуючи ризик розвитку дефіциту антитіл, діти з онкогематологічними захворюваннями потребують контролю рівня сироваткових імуноглобулінів до початку імуносупресивної терапії, трансплантації кісткового мозку та після її завершення для своєчасного початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів, профілактики розвитку інфекційних захворювань та їх ускладнень. У дітей з нефротичним синдромом є необхідним моніторинг рівня сироваткових антитіл.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вторинна гіпогаммаглобулінемія, діти, сироваткові імуноглобуліни, субпопуляції лімфоцитів, нефротичний синдром, протеїнурія, гострий лейкоз.

Clinical and immunological features in children with secondary hypogammaglobulinemiae

T.A. Marunchyn, A.P. Volokha

Shpyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Antibody deficiency may be a manifestation of primary immunodeficiency or can be generated by extrinsic factors. The frequency of secondary hypogammaglobulinemiae has increased significantly in recent years in children with oncohematological pathology.

Purpose — to study of clinical, biochemical and immunological indicators in children with secondary hypogammaglobulinemiae in order to determine management and treatment tactics.

Materials and methods. 52 children with secondary hypogammaglobulinemiae were examined. Children were divided into 4 groups according to the primary diagnosis (acute myeloblastic, lymphoblastic leukemia and mixed phenotype leukemia, glomerulonephritis, nephrotic syndrome). Anamnesis and data of immunological (levels of serum immunoglobulins IgA, IgM, IgG, subpopulations of lymphocytes) evaluation prior to immunoglobulin replacement therapy.

Results. Infectious diseases were observed in 22 children (42.3%). Allergic diseases occurred in 11 children (21%). Toxic complications of chemotherapy by internal organs and systems were found in 38 children (73%). Chronic kidney disease was diagnosed in 5 children (10%). The level of IgG was the lowest in children with nephrotic syndrome (2.6 ± 1.54 g/l). The level of T lymphocytes — CD3+ ($0.89 \pm 0.93 \times 10^9$ /l) and T cytotoxic lymphocytes — CD3+CD8+ ($0.33 \pm 0.38 \times 10^9$ /l) were the lowest in the group of children with acute lymphoblastic leukemia. The level of T helper cells (CD3+CD4+) was low in the group of children with acute lymphoblastic ($0.39 \pm 0.4 \times 10^9$ /l) and myeloblastic leukemia ($0.69 \pm 0.39 \times 10^9$ /l). Level of B lymphocytes was low in the group of children with acute lymphoblastic ($0.23 \pm 0.23 \times 10^9$ /l) and myeloblastic leukemia (0), as well as in the group of children with nephrotic syndrome ($0.18 \pm 0.13 \times 10^9$ /l).

Conclusions. Infectious diseases are common in children with secondary hypogammaglobulinemiae. In the group of children with acute leukemia bacterial and fungal diseases occurred more frequently and were more severe compared to the group of children with nephrotic syndrome. Therefore children with secondary hypogammaglobulinemia require control of serum immunoglobulin levels before starting immunosuppressive therapy, bone marrow transplantation and after its completion for the timely initiation of immunoglobulin replacement therapy in order to prevent infectious diseases and their complications. There is a need to determine serum antibody levels in children with nephrotic syndrome.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of a participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: secondary hypogammaglobulinemia, children, serum immunoglobulins, subpopulations of lymphocytes, nephrotic syndrome, proteinuria, acute leukemia.

Клинико-иммунологическая характеристика детей с вторичными гипогаммаглобулинемиями

T.A. Marunchyn, A.P. Volokha

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

Дефицит антител может быть проявлением первичного иммунодефицита или иметь вторичное происхождение вследствие воздействия внешних факторов. Частота вторичных гипогаммаглобулинемиий существенно увеличилась у детей с онкогематологической патологией.

Цель — изучить клинико-иммунологические показатели у детей с вторичными гипогаммаглобулинемиями для определения тактики наблюдения и лечения.

Матеріали і методи. Обстежено 52 дітей з вторинними гіпогаммаглобулініями. Дітей розподілили на 4 групи в залежності від основного діагнозу (острий мієлобластний, лімфобластний лейкоз, лейкоз зі змішаним фенотипом, гломерулонефрит, нефротический синдром). У дітей зібрано детальний клінічний анамнез і проведена оцінка даних імунологічного (рівень сироваточних імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, субпопуляції лімфоцитів) обстеження до початку регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

Результати. Інфекційні захворювання спостерігалися у 22 (42,3%) дітей. Алергічні захворювання зустрічалися в 11 (21%) дітей. Токсичні ускладнення хіміотерапії зі сторони внутрішніх органів і систем виникли у 38 (73%) дітей. Хронічна хвороба нирок діагностована у 5 (10%) дітей. Рівень IgA був найнижчим в групі дітей з острим лімфобластним лейкозом ($0,63 \pm 0,414$ г/л), а рівень IgG у дітей з нефротическим синдромом ($2,6 \pm 1,54$ г/л). Рівень Т-лімфоцитів — CD3+ ($0,89 \pm 0,93 \times 10^9$ /л) і Т-цитотоксических лімфоцитів — CD3+CD8+ ($0,33 \pm 0,38 \times 10^9$ /л) були найнижчими в групі дітей з острим лімфобластним лейкозом, а рівень Т-хелперів (CD3+CD4+) був низьким в групі дітей з острим лімфобластним ($0,39 \pm 0,4 \times 10^9$ /л) і мієлобластним лейкозом ($0,69 \pm 0,39 \times 10^9$ /л). Рівень В-лімфоцитів був низьким в групі дітей з острим лімфобластним ($0,23 \pm 0,23 \times 10^9$ /л) і мієлобластним лейкозом (0), а також в групі дітей з нефротическим синдромом ($0,18 \pm 0,13 \times 10^9$ /л).

Висновки. Інфекційні захворювання зустрічаються часто у дітей з вторинними гіпогаммаглобулініями і можуть набувати хронічного характеру. В групі дітей з острими лейкозами бактеріальні і грибкові захворювання виникали частіше і мали більш тяжке перебіг, ніж в групі дітей з нефротическим синдромом. Враховуючи ризик розвитку дефіциту антитіл, діти з вторинними гіпогаммаглобулініями потребують контролю рівня сироваточних імуноглобулінів до початку імуносупресивної терапії, трансплантації кісткового мозку і після її завершення для своєчасного початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів, профілактики розвитку інфекційних захворювань і ускладнень. У дітей з нефротическим синдромом необхідним є моніторинг рівня сироваточних антитіл.

Дослідження виконано в відповідності з принципами Хельсінкської декларації. Протокол дослідження одобрено Локальним етичним комітетом закладу. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вторинна гіпогаммаглобулінія, діти, сироваточні імуноглобуліни, субпопуляція лімфоцитів, нефротический синдром, протеїнурія, острий лейкоз.

Вступ

Частота вторинної гіпогаммаглобулінії сьогодні значно перевищує частоту первинних дефіцитів антитілоутворення, що пов'язано зі зростанням кількості патологій, які супроводжуються зниженням рівня сироваткових імуноглобулінів (аутоімунні захворювання, злоякісні новоутворення), а також лікуванням препаратами з імуносупресивною дією (цитостатиками, моноклональними антитілами зі специфічністю до В-лімфоцитів, аналогами пурину), проведенням променевої терапії і трансплантації [14,15]. Пацієнти з вторинними гіпогаммаглобулініями потребують своєчасної діагностики та замісної терапії препаратами імуноглобулінів, оскільки мають ризик розвитку тяжких форм інфекції, патології органів та систем [4]. Частота розвитку інфекційного синдрому та інших порушень, зумовлених недостатністю антитіл у пацієнтів із вторинними гіпогаммаглобулініями, на сьогодні вивчена недостатньо [6].

Мета дослідження — вивчити клініко-імунологічні показники в дітей з вторинними гіпогаммаглобулініями для визначення тактики ведення й лікування.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 52 дітей з вторинними гіпогаммаглобулініями, з них 45 дітей хворіли на гострий лейкоз (гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, гострий лейкоз із змішаним фенотипом), а у 7 дітей з гломерулонефритом діагностовано нефротический синдром. Дітей поділено на 4 групи відповідно до основного діагнозу (1-ша — гострий

лімфобластний лейкоз, 2-га — гострий мієлобластний лейкоз, 3-я — лейкоз зі змішаним фенотипом, 4-та — гломерулонефрит, нефротический синдром). Терапію моноклональним антитілом ритуксимаб зі специфічністю до антигену CD20 В-лімфоцитів отримували 20 дітей з гострими лейкозами (17 дітей із гострим лімфобластним лейкозом, 2 дітей з гострим мієлобластним лейкозом, 1 дитина з гострим лейкозом із змішаним фенотипом) та 1 дитина з нефротическим синдромом. Крім ритуксимабу, застосовано інші моноклональні антитіла з подібним механізмом дії — обінітузумаб, базиликсимаб. Аlogenну трансплантацію кісткового мозку проведено в 11 дітей з гострим лейкозом. Також діти з гострими лейкозами отримували променеву терапію, антинеопластичні засоби (етопозид, вінкристин, цитарабін, мітоксантрон, алкеран), імунодепресанти (метотрексат, циклоспорин), аналоги пурину (меркаптопурин, азатіоприн, тіогуанін), імуноглобулін антитимоцитарний.

У дітей зібрано клінічний анамнез (кількість випадків гострих респіраторних захворювань, бактеріальних інфекцій, госпіталізацій, застосування антибіотикотерапії, інших клінічних проявів — алергічні реакції, ускладнення основного захворювання або проведеної терапії), дані клінічного та імунологічного обстеження (рівень сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, субпопуляції лімфоцитів). У статті наведено дані дітей з вторинними гіпогаммаглобулініями на момент виникнення гіпогаммаглобулінії до початку регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

Таблиця 1

Клінічні прояви в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Клінічні прояви	Діти з вторинними гіпогаммаглобулінеміями	
	абс.	%
Інфекції верхніх дихальних шляхів	10	19
Інфекції нижніх дихальних шляхів	20	39
Інфекції ока	2	4
Інфекції вуха	5	10
Аспергільоз	2	4
Інфекції шкіри, її придатків, підшкірної клітковини та внутрішніх органів	7	14
Інвазивні інфекції	7	14
Алергічні захворювання	11	21
Токсичні ускладнення хіміотерапії з боку внутрішніх органів та систем	38	73
Хронічна хвороба нирок	5	10
Анемія	5	10

Діагноз верифіковано на підставі даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного обстеження, які відповідали критеріям наказів Міністерства охорони здоров'я України від 12.12.2004 № 593 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Нефрологія» та від 20.07.2005 № 364 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія». Дизайн дослідження — когортне ретроспективне. Діти з гострими лейкозами перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні онкогематології і трансплантації кісткового мозку НДСЛ «ОХМАТДИТ», а діти з нефротичним синдромом — у нефрологічному відділенні Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1.

Кількісне визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів здійснено методом імунотурбидиметрії, а підрахунок субпопуляцій лімфоцитів крові — методом проточної цитометрії. Статистичну обробку даних за результатами дослідження проведено за допомогою авторського пакету MedStat (Ю.Є. Лях, В.Г. Гур'янов, 2004–2011) і IBM SPSS Statistics Base v.22. Для обчислення середнього значення застосовано непараметричний критерій Крускала–Волліса для порівняння між групами, хі-квадрат для проведення порівняльної оцінки відсоткових значень і попарний критерій Данна для порівняння кожної пари. Статистично значущою обрано відмінність $p < 0,05$. Для кореляційного аналізу застосовано коефіцієнт Спірмена.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним коміте-

том установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 наведено клінічні прояви в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Інфекційні захворювання спостерігались у 22 (42,2%) дітей. Найчастішими інфекційними захворюваннями були інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, шкіри, її придатків, підшкірної клітковини та внутрішніх органів, а також інвазивні інфекції.

Пневмонія виникла в 11 (21%) дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, а емпієма плеври — у 3 (6%) дітей. На бронхіт хворіло 6 (12%) дітей, на синусит — 10 (19%) дітей. Інвазивні інфекції були характерними для групи дітей з гострими лейкозами 7 (14%).

На тлі поліхіміотерапії і терапії із застосуванням цитотоксичних препаратів у 38 (73%) дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями виникли токсичні ускладнення з боку внутрішніх органів і систем. Алергічні захворювання спостерігалися в 11 (21%) дітей, розлади психіки та поведінки — у 8 (15%), хронічна хвороба нирок та анемія — у 5 (10%) дітей.

У таблиці 2 наведено клінічні прояви в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями за групами нозологій.

Гострий лімфобластний лейкоз відмічався в дітей віком 2–18 років. У цій групі пневмонія виникла у 10 (31%) дітей, із них у 3 (9%) ускладнилась емпіємою плеври. Двобічне ураження легень спостерігалось у 4 (12,5%) дітей, а бактеріально-грибкова етіологія інфекційного процесу — у 3 (9%) пацієнтів. На бронхіт хворіло 2 (6%) дитини, в 1 (3%) дитини спостерігався хронічний перебіг. У 5 (16%) дітей з гострим лімфобластним лейкозом виник синусит. Хронічний перебіг синуситу та бронхіту спостерігався в дитини з ініціальним ураженням, злякисним процесом центральної нервової системи, придаткових пазух носу, нирок. На отит хворіло 2 (6%) дитини, в 1 (3%) дитини діагностувався двобічний мастоїдит. Серед 2 (6%) випадків кон'юнктивіту гнійний спостерігався в 1 (3%) дитини. Серед інфекцій шкіри, її придатків, підшкірної клітковини та внутрішніх органів у дітей з гострим лімфобластним лейкозом спостерігався рецидивний фурункульоз, панарицій пальця, перианальний целюліт, абсцес нирки. Сепсис виник у 3 (9%) дітей з групи гострого лімфобластного лейкозу. У 2 (6%) випадках сепсис був викликаний

Таблиця 2

Клінічні прояви в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями за групами нозологій

Показник	Гострий лімфобластний лейкоз (група 1) (n=32)		Гострий мієлобластний лейкоз (група 2) (n=10)		Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом (група 3) (n=3)		Гломерулонефрит, нефротичний синдром (група 4) (n=7)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Інфекції верхніх дихальних шляхів	5	15,6	2	20	–	–	1	14,3	0,87
Інфекції нижніх дихальних шляхів	15	47	2	20	–	–	3	43	0,23
Інфекції ока	2	6,3	–	–	–	–			0,73
Інфекції вуха	2	6,3	1	10			2	29	0,30
Аспергільоз	2	6,3					–	–	0,73
Інфекції шкіри, її придатків, підшкірної клітковини та внутрішніх органів	4	9,4	1	20	–	–	–	–	0,71
Інвазивні інфекції	6	19	1	10	–	–	–	–	0,49
Алергічні захворювання	7	22	3	30	–	–	1	14,3	0,69
Токсичні ускладнення хіміотерапії з боку внутрішніх органів та систем	30	93,8	7	70	–	–	1	14,3	<0,001
Хронічна хвороба нирок			1	10	–	–	4	57,1	<0,001
Остеопороз	1	3,1	1	10	–	–			0,69
Анемія	3	9,4			–	–	2	29	0,23

Примітки: n – об'єм вибірки (кількість дітей); порівняння проведено за критерієм хі-квадрат.

P. aureginosa та *K. pneumoniae*, в 1 (3%) дитини супроводжувався розвитком ДВЗ-синдрому, а в іншій – діагностувався катетер-сепсис. Менінгоенцефаліт і перитоніт відмічалися в 1 (3%) дитини. У 2 (6%) дітей діагностовано аспергільоз, в 1 (3%) з них – інвазивний. Терапія пневмоній та інвазивних інфекцій у дітей з гострим лімфобластним лейкозом потребувала застосування антимікробної терапії тривало, проведення лабораторних та інструментальних обстежень в динаміці, а в деяких випадках – оперативних втручань.

За даними дослідження М. Makatsori та співавт. (2014), серед 19 дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, які отримували терапію препаратом ритуксимаб (12 – для лікування гострого лімфобластного лейкозу, 5 – аутоімунної патології), зафіксовано 10 випадків інфекцій нижніх дихальних шляхів (бронхіт/пневмонія), 6 епізодів синуситу, 2 кон'юнктивіти, 3 отити, 3 випадки інфекцій сечовивідних шляхів, остеомієліт, ентерит, аспергільоз, езофагеальний кандидоз, 3 епізоди менінгоенцефаліту [13], а за даними дослідження С. Casulo та співавт. (2013), серед дітей з гострим лімфобластним лейкозом на терапії препаратом ритуксимаб виникали синопульмонарні інфекції (10), інфекції верхніх дихальних шляхів (45), пневмонії (3), целюліт (1), інфекції очей (1) і сечовивідних шляхів (1). Ці дані

подібні до результатів власного дослідження і підтверджують значущість інфекційних захворювань у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Токсичні ускладнення хіміотерапії спостерігалися найчастіше і виявились у 30 (70%) дітей із гострим лімфобластним лейкозом (p<0,001) у вигляді мієло-, нефро-, гепато-, кардіо-, гастроінтестинальної токсичності, дерматиту, периферичної полінейропатії, циститу. Нефротоксичність зумовлена проведенням масивної антибіотикотерапії. Гастроінтестинальна токсичність мала такі клінічні прояви: мукозит, гострий панкреатит, субатрофічний гастродуоденіт, гіпотонія кишечника, паретична кишкова непрохідність, ерозивний гастрит, езофагіт та дуоденіт, вторинна трофічна виразка шлунка (верхня третина малої кривизни) із розвитком шлункової кровотечі та геморагічного шоку, кишкова кровотеча. Двобічний парез *n. abducens*, *n. facialis* та паралітична косоокість, що сходиться, діагностовано в дитини з ініціальним ураженням центральної нервової системи. Подібні токсичні ускладнення хіміотерапії в дітей з гострими лейкозами також описані в дослідженнях інших вчених [16,17].

У 2 (6%) дітей з групи гострого лімфобластного лейкозу виник синдром масивного клітинного лізису з гострою токсичною нирковою недостатністю, артеріальною гіпертензією,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

а в 1 (3%) дитини супроводжувалися нирковою кровотечею. Реакція трансплантат проти хазяїна відмічалася у 2 (6%) дітей, яким проведено алогенну трансплантацію кісткового мозку. Дифузний остеопороз і білково-енергетична недостатність виникли в 1 (3%) дитини з групи гострого лімфобластного лейкозу, дефіцитна анемія — у 3 (9%) дітей.

У більшості випадків гострий мієлобластний лейкоз діагностувався у віці 1–5 років, у 3 дітей — у віці 14–16 років. У 2 (20%) дітей з гострим мієлобластним лейкозом спостерігався бронхіт та синусит. В 1 (10%) дитини діагностовано отит, в іншій абсцес селезінки (10%) та ще в однієї — сепсис (10%). Токсичні ускладнення хіміотерапії виникли у 7 (70%) дітей та здебільшого проявлялись у вигляді мієло-, нефро-, гепато-, кардіо-, гастроінтестинальної токсичності, дерматиту, периферичної полінейропатії.

Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом діагностувався в дітей віком 12 років, 5 років і 2 років. До початку замісної терапії в дітей з гострим лейкозом зі змішаним фенотипом не зафіксовано інфекційних захворювань, оскільки проведено моніторинг рівня сироваткових імуноглобулінів, а замісну терапію препаратами імуноглобулінів розпочато вже за поступового їх зниження.

Гломерулонефрит, нефротичний синдром спостерігався в дітей у період раннього дитинства, а у 2 (29%) дітей — у віці 7 років, 14 років і 16 років. У цій групі пневмонія та синусит діагностувалися в 1 (14%) дитини, бронхіт — у 2 (29%) дітей. Бронхіальна астма виникла в 1 (14%) дитини, анемія — у 2 (29%) дітей. Хронічна хвороба нирок у цій групі відмічалася найчастіше і виявлена у 4 (57%) дітей ($p < 0,001$).

Діти з гломерулонефритом, нефротичним синдромом мали набряки внаслідок втрати білка (протеїнурії), потребували проведення

терапії цитостатиками та глюкокортикоїдами. В 1 (14%) дитини виникла цитостатично індукована нейтропенія і резистентність до терапії кортикостероїдами.

Наявність численних інфекційних ускладнень потребувала дослідження імунологічних показників. У таблиці 3 наведено середні рівні сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Під час аналізу виявлено статистичну значущу відмінність в усіх групах вторинних гіпогаммаглобулінемії за критерієм Крускала-Волліса за рівнем IgA і IgG ($p=0,04$ і $p=0,004$ відповідно). При попарному порівнянні за критерієм Данна ($p < 0,05$) виявлено статистичну значущу відмінність рівня сироваткового IgA між групою дітей з нефротичним синдромом і групою дітей з гострим лімфобластним лейкозом, а також статистично значущу відмінність рівня сироваткового IgG між групою дітей з нефротичним синдромом, гострим лімфобластним і мієлобластним лейкозом. Рівень IgA був найнижчим у групі дітей із гострим лімфобластним лейкозом ($0,63 \pm 0,414$ г/л) та найвищим у групі дітей із нефротичним синдромом ($1,79 \pm 0,791$ г/л). Рівень IgG був найнижчим у дітей з нефротичним синдромом ($2,6 \pm 1,54$ г/л) і найвищим у групі дітей з гострим мієлобластним лейкозом ($5,94 \pm 1,75$ г/л). У 2 (67%) дітей з групи лейкозу зі змішаним фенотипом рівень IgA становив $1,03$ г/л і $0,63$ г/л.

У власному дослідженні доведено, що недостатність антитіл у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями може призводити до виникнення інфекцій з тяжким перебігом. Ці дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, у визначенні рівня сироваткових імуноглобулінів у дослідженні А.К. Bansal та співавт. (2015) у дітей з гострим мієлобластним лейкозом вже на 15-ту добу хіміотерапії виявлено, що їх рівень знизився від вихідного

Таблиця 3

Рівень сироваткових імуноглобулінів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник	Гострий лімфобластний лейкоз (група 1) (n=32)	Гострий мієлобластний лейкоз (група 2) (n=10)	Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом (група 3) (n=3)	Гломерулонефрит, нефротичний синдром (група 4) (n=7)	P
IgA, г/л	$0,63 \pm 0,41^4$	$0,71 \pm 0,42$	1,03	$1,79 \pm 0,79^1$	0,04
IgM, г/л	$0,42 \pm 0,32$	$0,53 \pm 0,61$	$0,45 \pm 0,45$	$1,18 \pm 0,67$	0,18
IgG, г/л	$4,81 \pm 1,21^4$	$5,94 \pm 1,75^4$	$5,71 \pm 0,99$	$2,6 \pm 1,54^{1,2}$	0,004

Примітки: $\bar{X} \pm SD$ — середнє значення \pm стандартне відхилення; n — об'єм вибірки (кількість дітей); IgA — імуноглобулін А; IgM — імуноглобулін М; IgG — імуноглобулін G. Порівняння проведено за критерієм Крускала–Волліса; апостеріорні (попарні порівняння) проведені за критерієм Данна: ¹ — відмінність від групи 1 статистично значуща ($p < 0,05$); ² — відмінність від групи 2 статистично значуща ($p < 0,05$); ⁴ — відмінність від групи 4 статистично значуща ($p < 0,05$)

Таблиця 4

Показники нейтрофілів і лімфоцитів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник	$\bar{X} \pm SD$			
	гострий лейкоз зі змішаним фенотипом (група 1) (n=3)	гострий лімфобластний лейкоз (група 2) (n=32)	гострий мієлобластний лейкоз (група 3) (n=10)	гломерулонефрит, нефротичний синдром (група 4) (n=7)
Рівень нейтрофілів, %	29,3±17,5	28,7±28,6	25,7±29,4	57,8±24,6
Рівень нейтрофілів $\times 10^9/\text{л}$	0,12±0,14	0,75±0,97	1,51±2,46	2,61±1,48
Рівень лімфоцитів, %	51,2±13,4	45,2±30,5	62,6±30,2	29±12,7
Рівень лімфоцитів $\times 10^9/\text{л}$	0,42±0,56	3,04±7,48	1,32±1,93	2,04±0,88

Примітки: $\bar{X} \pm SD$ – середнє значення ± стандартне відхилення; порівняння проведено за критерієм Крускала–Волліса.

(IgG $p=0,46$, IgA $p=0,027$, IgM $p<0,001$), а також рівень IgG був нижчим у пацієнтів зі стійкою лихоманкою >7 діб ($p=0,029$) і грибовою інфекцією ($p=0,035$). Доведено, що рівень IgG корелював із параметрами, пов'язаними з інфекцією [2]. Під час поліхіміотерапії в дітей з гострим мієлобластним лейкозом найбільше знижувався рівень IgM та IgG у сироватці крові. Стійкий дефіцит IgM асоціювався з вищим ризиком рецидиву та смерті, у пацієнтів із помірним зниженням рівнів сироваткових імуноглобулінів нормалізувався до року після лікування [10]. Рівень IgG до початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями становив 3,30 г/л, рівень IgA – 0,6 г/л, а рівень IgM – 0,47 г/л, за даними дослідження S. Duraisingham та співавт. (2014) [5], а за даними дослідження S. Alanko, T.T. Pelliniemi та співавт. (1992), у дітей, які отримували терапію ритук-

симабом, гіпогаммаглобулінемія може спостерігатися протягом 6 місяців після завершення такого лікування [1].

У таблиці 4 наведено показники нейтрофілів і лімфоцитів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Виникнення нейтропенії, лімфопенії та недостатності антитіл пов'язано із застосуванням антинеопластичних засобів (етопозид, вінкристин, цитарабін, мітоксантрон, алкеран), аналогів пурину (меркаптопурин, азатіоприн, тіогуанін), імуносупресивних препаратів (метотрексат, циклоспорин), променевої терапії, аlogenної трансплантації кісткового мозку. Статистично значущої відмінності між групами не виявлено.

У таблиці 5 наведено дані субпопуляцій лімфоцитів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Рівень Т-лімфоцитів – CD3+ ($0,89 \pm 0,93 \times 10^9/\text{л}$) і Т-цитотоксичних лімфоцитів – CD3+CD8+ ($0,33 \pm 0,38 \times 10^9/\text{л}$) був най-

Таблиця 5

Показники субпопуляцій лімфоцитів дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник	Гострий лімфобластний лейкоз (група 1) (n=32)	Гострий мієлобластний лейкоз (група 2) (n=10)	Гломерулонефрит, нефротичний синдром (група 4) (n=7)
Т-лімфоцити (CD3+), %	62,9±18,5	86	78,1±1,3
Т-лімфоцити (CD3+), $\times 10^9/\text{л}$	0,89±0,93	1,29	1,36±0,64
Т-хелпери (CD3+CD4+), %	32,5±13,3	11,7	38,3±6,5
Т-хелпери (CD3+CD4+), $\times 10^9/\text{л}$	0,39±0,4	0,18	0,69±0,39
Т-цитотоксичні лімфоцити CD3+CD8+, %	24,3±11,8	72,5	28,6±9,9
Т-цитотоксичні лімфоцити CD3+CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,33±0,38	1,09	0,45±0,15
Співвідношення CD3+CD4+/CD3+CD8+	1,62±0,74	0,16	1,52±0,77
CD3+CD4+CD8+, %	0,18±0,12	0	0,3±0,2
CD3+CD4-CD8-, %	12±6,9	2,9	15±10,1
В-лімфоцити (CD19+), %	10,5±6,8	0	9,4±3,9
В-лімфоцити (CD19+), $\times 10^9/\text{л}$	0,23±0,23	0	0,18±0,13
NK-клітини (CD3-CD16/56+), %	20,8±25,1	10,8	12,1±4,5
NK-клітини (CD3-CD16/56+), $\times 10^9/\text{л}$	0,19±0,17	0,16	0,19±0,05

Примітки: $\bar{X} \pm SD$ – середнє значення ± стандартне відхилення; n – об'єм вибірки (кількість дітей); порівняння проведено за критерієм Крускала–Волліса. Даних по 3-й групі немає у зв'язку з недостатністю вибірки.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

нижчим у групі дітей з гострим лімфобластним лейкозом, а рівень Т-хелперів (CD3+CD4+) був низьким у групі дітей з гострим лімфобластним і мієлобластним лейкозом. Рівень В-лімфоцитів був низьким у групі дітей з гострим лімфобластним ($0,23 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$) і мієлобластним лейкозом (0), а також у групі дітей з нефротичним синдромом ($0,18 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$). Зниження рівня В-лімфоцитів обумовлено застосуванням моноклональних антитіл зі специфічністю до антигену CD20 В-лімфоцитів. Зниження рівня Т- і В-лімфоцитів виникає в результаті лікування антинеопластичними засобами, променевої терапії і трансплантації кісткового мозку. Під час аналізу показників субпопуляцій лімфоцитів статистично значущої відмінності не виявлено.

Висновки

Виявлено, що інфекційні захворювання часто зустрічаються в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями та можуть набувати хронічного перебігу, потребувати довготривалої антибіотикотерапії, лабораторно-інструментального моніторингу та оперативних втручань. У групі дітей з гострими лейкозами бактеріальні та грибові захворювання виникали частіше та мали тяжчий перебіг, ніж у групі дітей з нефротичним синдромом.

Цитотоксичний вплив поліхіміотерапії (у тому числі ритуксимаб, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамід, циклоспорин, мофетилу мікофенолат тощо), променевої терапії, злоякісного ураження кісткового мозку пухлинними клітинами в дітей з гострими лейкозами

приводили до зниження рівня сироваткових антитіл, лімфопенії та нейтропенії, тому здатність протистояти бактеріальним, грибковим і вірусним збудникам у них знижувалась і виникав ризик розвитку тяжких інвазивних інфекцій, реактивації вірусних інфекцій. Постійна втрата білка із сечею, застосування імуносупресивних препаратів приводили до виникнення гіпогаммаглобулінемії, порушення утворення антитіл у дітей з нефротичним синдромом, а у деяких випадках — комбінованого імунодефіциту (зниження рівня субпопуляцій лімфоцитів і сироваткових імуноглобулінів).

Враховуючи ризик розвитку дефіциту антитіл, діти з вторинними гіпогаммаглобулінеміями потребують контролю рівня сироваткових імуноглобулінів до імуносупресивної терапії, трансплантації кісткового мозку та після її завершення для своєчасного початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів, профілактики розвитку інфекційних захворювань, їх ускладнень для підвищення рівня виживаності цих дітей та поліпшення їх клінічного прогнозу. У дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом вторинна гіпогаммаглобулінемія виникає внаслідок протеїнурії, тому є необхідність у визначенні рівня сироваткових антитіл.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення особливостей клінічних проявів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями є необхідним і перспективним.

Подяка. Автори висловлюють подяку НДСЛ «ОХМАТДИТ» і КМДКЛ № 1.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. (1992). Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 69 (6): 1481–1486.
- Bansal AK, Vishnubhatla S, Bakhshi S. (2015). Correlation of serum immunoglobulins with infection-related parameters during induction chemotherapy of pediatric acute myeloid leukemia: a prospective study. *Pediatr Hematol Oncol*. 32 (2): 129–137.
- Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. (2013). Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 13 (2): 106–111.
- Compagno N, Malipiero G, Agostini C et al. (2014). Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Frontiers in Immunology*. 5 (626): 1–6.
- Duraisingham S, Buckland M, Dempster J et al. (2014). Primary vs. Secondary Antibody Deficiency: Clinical Features and Infection Outcomes of Immunoglobulin Replacement. *Plos one*. 9 (6): e100324.
- Duraisingham SS, Buckland MS, Longhurst HJ et al. (2014). Secondary hypogammaglobulinemia. *Clinical immunology*. 10 (5): 1–9.
- EL Mashad GM, El Hady Ibrahim SA, Abdelnaby SAA. (2017). Immunoglobulin G and M levels in childhood nephrotic syndrome: two centers Egyptian study. *Electronic Physician*. 9 (2): 3728–3732.
- Farhat L, Dara J, Duberstein S et al. (2018). Secondary Hypogammaglobulinemia After Rituximab for Neuromyelitis Optica: A Case Report. *Drug Saf*. 5: 22.
- Guruprasad B, Kavitha S, Aruna Kumari BS et al. (2014). Risk of hepatitis B infection in pediatric acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care center from South India. *Pediatric blood and cancer*. 61 (9): 1616–1619.
- Ibanez IM, Casasa AA, Martinez OC et al. (2003). Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Allergol et Immunopathol*. 31 (6): 303–310.
- Kado R, Sanders G, McCune WJ. (2017). Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 29 (3): 228–233.

12. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A et al. (2014). Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2 (5): 594–600.
13. Makatsori M, Kiana Alikhan S, Manson AL et al. (2014). Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment — incidence and outcomes. *Q J Med.* 107: 821–828.
14. Patel SY, Carbone J and Jolles S. (2019). The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology.* 10 (33): 1–15.
15. Pierpont TM, Limper CB and Richards KL. (2018). Past, Present, and Future of Rituximab — The world's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Frontiers in Immunology J.* 8 (163): 1–23.
16. Rokita OI, Rudenko YuV. (2017). Treatment of cancer and cardiovascular toxicity. Opinion of the European Society of Cardiologists. Part I. Diagnostic and treatment standards. 2: 11–19.
17. Zawitkowska J, Lejman M, Agnieszka Z-P. (2019). Grade 3 and 4 Toxicity Profiles During Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 33: 1333–1339.

Відомості про авторів:

Волоха Алла Петрівна — д. мед. н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>

Марунчин Тетяна Андрівна — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Стаття надійшла до редакції 27.10.2020 р.; прийнята до друку 17.03.2021 р.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіренням круглою печаткою установи, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів). Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Для інших статей реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада, робоча адреса, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID. Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин и не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

Г.І. Іщенко

COVID-19 під час вагітності. Аналітичний огляд

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 74-80; doi 10.15574/PP.2021.85.74

For citation: Ischenko G.I. (2021). COVID-19 during pregnancy. Analytical inspection. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 74-80. doi 10.15574/PP.2021.85.74

Причиною нинішньої пандемії стало швидке поширення коронавірусу SARS-CoV-2 та розвиток респіраторного синдрому зі значним рівнем захворюваності й смертності. Вагітні жінки мають вищий ризик захворюваності та смертності порівняно з невагітними. Враховуючи видозміну фізіології під час гестації, вагітність являє собою вразливий стан, який може сприяє ризику розвитку інфекції. Фізіологічні, метаболічні та судинні зміни під час вагітності можуть призводити до розвитку важкого респіраторного синдрому при інфекції SARS-CoV-2. Патогенез COVID-19 під час вагітності пояснює функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. SARS-CoV-2 використовує для потрапляння в клітини-мішені саме рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2. Його регуляція під час вагітності зумовлює підвищення ризику респіраторного синдрому при COVID-19. Вірус, зв'язуючись із рецепторами, спричиняє зниження його регуляції та може призводити до зростання ангіотензину II, відносно ангіотензину 1, 7, що проявляється вазоконстрикцією та порушенням судинної дисфункції при преєклампсії. Коронавірусна хвороба та преєклампсія мають частково однаковий патофізіологічний механізм, який включає ендотеліальну дисфункцію й порушення коагуляції. Відбувається системне запалення або порушення мікроциркуляції, яке характеризується вазоконстрикцією та ішемією, гіперкоагуляцією. Таким чином, аномалії, які властиві інфікуванню COVID-19, подібні до тих, що виникають при преєклампсії під час вагітності. Крім того, відомий патологічний механізм COVID-19 — надмірна протизапальна відповідь, яка називається цитокиновим штормом. Імунна відповідь є достатньо зміненою у стані вагітності, що суттєво може змінювати лабораторні та клінічні прояви COVID-19 під час вагітності. Тому поєднання цих станів може потенційно призводити до ураження судин.

Наразі досить обмежені дані щодо перебігу, клініки та наслідків інфекції під час вагітності. Наведений огляд літератури об'єднав різні дослідження високого рівня доказовості, які свідчать про вищі показники гестозу та інші ускладнення, пов'язані з вагітністю та інфекцією SARS-CoV-2. Вчені повідомляють про вищий рівень ускладнень вагітності, включаючи передчасні пологи, гестоз, а також народження шляхом кесаревого розтину. Для плода зафіксовано одиничні випадки мертвородження, що становило <1%. Відповідно, це слугує сигналом до підвищеної уваги щодо перебігу інфекції під час вагітності, та оптимального лікування COVID-19, а також профілактичних стратегій під час вагітності. У лікуванні перевага надається безпечним препаратами.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: COVID-19, вагітність, новонароджені, ускладнення вагітності.**COVID-19 during pregnancy. Analytical inspection****G.I. Ischenko**

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

The cause of the current pandemic was the rapid spread of the coronavirus SARS-CoV-2 and the development of respiratory syndrome with significant morbidity and mortality. Pregnant women have the higher risk of morbidity and mortality than non-pregnant women. Pregnancy is the vulnerable condition that may contribute to a higher risk of infection due to the change in physiology during gestation. Physiologic, metabolic, and vascular changes in normal and high-risk pregnancies may affect risks for severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2 infection. The pathogenesis of COVID-19 during pregnancy explains the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system. SARS-CoV-2 uses angiotensin-converting enzyme-2 receptors to enter target cells. Its regulation during pregnancy may increase the risk of respiratory syndrome with COVID-19. The virus, by binding to receptors, causes decreasing its regulation and can lead to increasing angiotensin II, relative to angiotensin 1, 7, which is manifested by vasoconstriction and vascular dysfunction in preeclampsia. Coronavirus disease and preeclampsia have partially the same pathophysiological mechanism, which includes endothelial dysfunction and coagulation disorders. There is systemic inflammation or microcirculation disorders, which is characterized by vasoconstriction and ischemia, hypercoagulation. Thus, abnormalities that are characteristic of COVID-19 infection are similar to those that occur with preeclampsia during pregnancy. In addition, the known pathological mechanism of COVID-19 is an excessive anti-inflammatory response called the cytokine storm. The immune response is sufficiently altered during pregnancy, which can significantly alter the laboratory and clinical manifestations of COVID-19 during pregnancy. Therefore, the combination of these conditions can potentially lead to vascular damage.

Currently, there are very limited data on the course, clinic and consequences of infection during pregnancy. This literature review combines various high-level studies that indicate higher rates of preeclampsia and other complications associated with pregnancy and SARS-CoV-2 infection.

Studies to date have reported higher risks of pregnancy complications, including preterm birth and preeclampsia, as well as higher rates of cesarean delivery. For the fetus were recorded isolated cases of stillbirth, which was less than <1%. Accordingly, this signals needs to increase attention to the course of infection during pregnancy, and the optimal treatment of COVID-19, as well as prevention strategies during pregnancy. Pharmacologic therapy is limited to medications with proven safety during pregnancy and lactation.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: COVID-19, pregnancy, newborns, pregnancy complications.**COVID-19 во время беременности. Аналитический обзор****А.И. Ищенко**

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

Причиной нынешней пандемии стало быстрое распространение коронавируса SARS-CoV-2 и развитие респираторного синдрома со значительным уровнем заболеваемости и смертности. Беременные женщины имеют более высокий риск заболеваемости и смертности по сравнению с небеременными. Учитывая видоизменение физиологии во время гестации, беременность представляет собой уязвимое состояние, которое может способствовать более высокому риску развития инфекции. Физиологические, метаболические и сосудистые изменения во время беременности могут привести к развитию тяжелого респираторного синдрома при инфекции SARS-CoV-2. Патогенез COVID-19 во время беременности объясняет функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. SARS-CoV-2 использует для попадания в клетки-мишени именно рецепторы ангиотензинпревращающего фактора-2. Его регуляция во время беременности может способствовать повышению риска респираторного синдрома при COVID-19. Вирус, связываясь с рецепторами, вызывает снижение его регуляции и может приводить к росту ангиотензина II, относительно ангиотензина 1, 7, что проявляется вазоконстрикцией и нарушением сосудистой дисфункции при преэклампсии. Коронавирусная болезнь и преэклампсия имеют частично одинаковый патофизиологический механизм, который включает эндотелиальную дисфункцию и нарушения коагуляции. Происходит системное воспаление или нарушение микроциркуляции, которое характеризуется вазоконстрикцией и ишемией, гиперкоагуляцией. Таким образом, аномалии, которые свойственны инфицированию COVID-19, подобные тем, что возникают при преэклампсии во время беременности. Кроме того, известный патологический механизм COVID-19 — чрезмерная противовоспалительный ответ, называется цитокиновым штормом. Иммунный ответ достаточно изменен в состоянии беремен-

ности, существенно может изменять лабораторные и клинические проявления COVID-19 во время беременности. Поэтому сочетание этих состояний может потенциально приводить к поражению сосудов.

Сейчас достаточно ограниченные данные о ходе, клинике и последствиях инфекции во время беременности. Данный обзор литературы объединил различные исследования высокого уровня доказательности, свидетельствующие о более высоких показателях и других осложнениях, связанных с беременностью и инфекцией SARS-CoV-2. Ученые сообщают о более высоком уровне осложнений беременности, преждевременных родах, гестозе, а также рождении путем кесарева сечения. Для плода зафиксированы единичные случаи мертворождения, что составило <1%. Соответственно, это служит сигналом к повышенному вниманию к течению инфекции во время беременности, оптимальному лечению COVID-19, а также профилактическим стратегиям во время беременности. При лечении предпочтение отдается безопасным препаратам.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, новорожденные, осложнения беременности.

Вступ

Коронавіруси – велике сімейство вірусів. Існує сім видів коронавірусу, які становлять загрозу для людини, їх поділяють на альфа-коронавіруси та бета-коронавіруси. Причиною нинішньої пандемії стало швидке поширення між людьми бета-коронавірусу та розвиток респіраторного синдрому зі значним рівнем захворюваності й смертності [10,22]. Аналізуючи дані минулих пандемій, вагітні жінки [31] мають вищий ризик захворюваності та смертності порівняно з невагітними. Але, попри значний рівень поширеності вірусу, дані щодо вагітності та захворюваності на COVID-19 досить обмежені [10].

Патогенез

Для розуміння патогенезу COVID-19 під час вагітності необхідно розглянути функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Унаслідок зниження артеріального тиску крові у клітинах нефрону виділяється фермент ренін. Під дією реніну з білка ангіотензиногену відщеплюється ангіотензин I (АНГ I), який під дією ангіотензинперетворювального фактора (АПФ) перетворюється на

ангіотензин II (АНГ II). АНГ II, своєю чергою, чинить вазоконстрикторну дію та стимулює виділення корою наднирників альдостерону, під дією якого збільшується реабсорбція іонів натрію та води в дистальному відділі нефрону, що призводить до збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Унаслідок збільшення ОЦК і безпосередньої судинозвужувальної дії АНГ II підвищується артеріальний тиск крові. Крім відомого АНГ I та II, подальша взаємодія призводить до утворення менших пептидів АНГ 1–9. Саме на цьому етапі АПФ-2 відіграє провідну роль у перетворенні АНГ I в АНГ (1–9) та АНГ II до АНГ (1–7) – вазодилатуюча, антитромботична та протизапальна дія (рис.).

Дослідження показали, що SARS-CoV-2 використовує для потрапляння в клітини-мішені саме рецептори АПФ-2 [46]. Рецептор значно поширений у серці, нирках, тонкій кишці, яечках, щитоподібній залозі, жировій тканині.

Гормональний профіль нормальної гестації характеризується раннім зростання усіх компонентів РААС [3]. Це може сприяти вищій чутливості вагітних жінок до вірусу. Крім того, низький артеріальний тиск у вагітних підтримується завдяки балансу між рефрактерною та

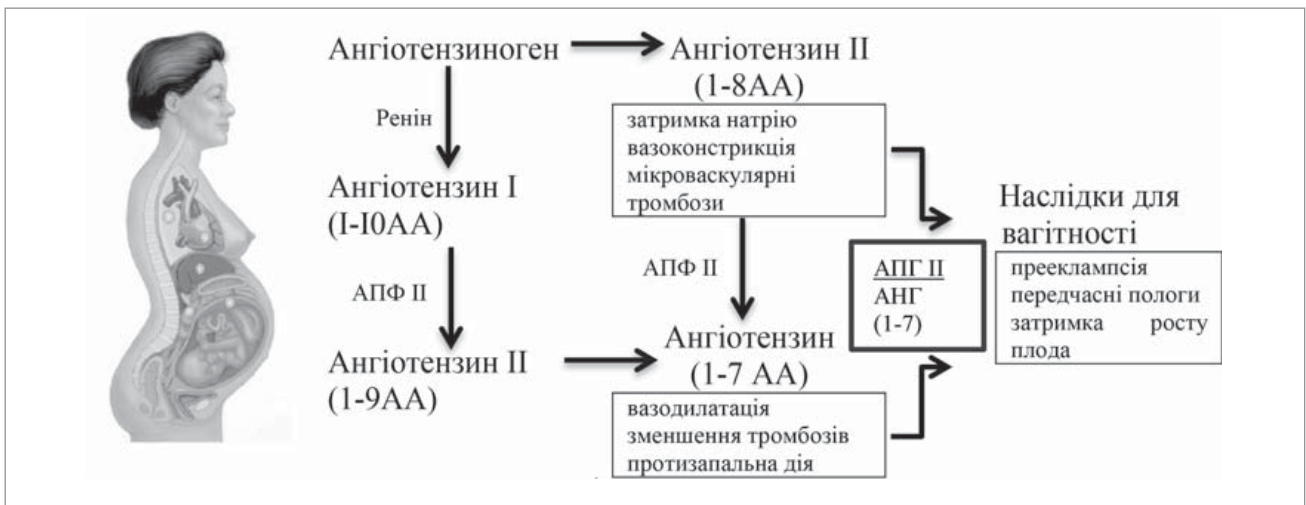


Рис. Вагітність, коронавірусна хвороба (COVID-19) і механізм судинного ураження. Регуляція АПФ під час вагітності може сприяти підвищенню ризику респіраторного синдрому при COVID-19. Вірус, зв'язуючись із рецепторами АПФ, спричиняє зниження його регуляції та може призводити до зростання ангіотензину II, відносно ангіотензину 1–7, що проявляється вазоконстрикцією та порушенням судинної дисфункції при преєклампсії

стимулюючою дією АТГ II та збільшенням рівня АНГ (1–7), які мають вазодилатуючий ефект [25,38]. При преєклампсії гіпертензія вагітних, яка проявляється у 3,5% вагітних [8], клінічно характеризується мультисистемним ураженням і протеїнурією. Врешті цей баланс порушується через надмірну відповідь АНГ II [23]. Преєклампсія пов'язана зі зниженням рівня АНГ (1–7) у плазмі матері [25]. Оскільки SARS-CoV-2 не лише зв'язується з АПФ-2, але й сприяє його регулюванню [9], то інфікування може погіршувати патологію РААС шляхом збільшення АНГ II та зниження АНГ (1–7), які відіграють роль у преєклампсії.

Коронавірусна хвороба та преєклампсія мають частково однаковий патофізіологічний механізм, який включає ендотеліальну дисфункцію й порушення коагуляції. Слід зазначити, що нещодавно в патогенезі коронавірусної хвороби описано механізм впливу ендотеліальних клітин на АПФ-2 рецептори, запалення ендотелію з ушкодженням мезотеліального шару [35]. Оскільки ознакою преєклампсії є ендотеліальна дисфункція, інфекція SARS-CoV-2 протягом вагітності може маскувати або ініціювати дисфункцію мікроциркуляції, спричиняючи ендотеліт. Унаслідок чого відбувається системне запалення або порушення мікроциркуляції, яке характеризується вазоконстрикцією та ішемією. Також можливий розвиток гіперкоагуляції, що проявляється у зростанні частоти тромбозів глибоких вен, інсульту та легеневої емболії, про які все частіше описуються як наслідки коронавірусної хвороби [15,24,41]. Таким чином, аномалії РААС, дисфункція ендотелію, гіперкоагуляція, властиві інфікуванню COVID-19, подібні до тих, що виникають при преєклампсії під час вагітності. Крім того, відомий патологічний механізм COVID-19 – надмірна протизапальна відповідь, яка називається цитокиновим штормом. Імунна відповідь є достатньо зміненою у стані вагітності, що суттєво може змінювати лабораторні та клінічні прояви COVID-19 під час вагітності. Тому поєднання цих станів може потенційно призводити до ураження судин.

Вагітність і клінічна картина COVID-19

Фізіологічні зміни вагітної проявляються у підвищеній секреції та застійних явищах верхніх дихальних шляхів, збільшенні окружності грудної клітки та зміщенні діафрагми вгору. Наслідком цих змін є зменшення залишкового об'єму, збільшення дихального об'єму та захоплення повітря, незначне зменшення

опору дихальних шляхів, стабільна дифузійна здатність, підвищена щохвилинна вентиляція і підвищена чутливість до вуглекислого газу. Гемодинамічні зміни включають збільшення обсягу плазми крові на 20% до 50%, збільшення серцевого викиду й зниження судинного опору [12]. Ці зміни призводять до стану фізіологічної задишки, респіраторного алкалозу, а також підвищеної сприйнятливості до респіраторних збудників. Це доведено при інших респіраторних інфекціях. Клінічно іноді ранні симптоми інфекції SARS-CoV-2 можуть імітувати фізіологічну задишку під час вагітності, що може спричинити затримку діагностики захворювання [11].

У вагітних жінок з інфекцією SARS-CoV-2 можуть спостерігатися тяжчі симптоми порівняно з невагітними жінками. Існують незначні дані про швидке погіршення стану в жінок, які не мали симптомів після повернення з подорожі, проте згодом цим жінкам встановлювали діагноз тяжкого перебігу COVID-19 [2]. У деяких із них, проте не в усіх, спостерігалися супутні захворювання, такі як гіпертонія, діабет, холестаза вагітності [2,33]. Також дослідники повідомили про випадки швидкого погіршення стану матері з діагнозом кардіоміопатії [13]. На жаль, ці швидко прогресуючі ускладнення приводили найчастіше до розродження шляхом кесаревого розтину. Преєклампсія є досить поширеним ускладненням, пов'язаним із вагітністю, яке посилюється при COVID-19. Клінічна діагностика також ускладнюється через подібність лабораторних відхилень в обох станах. Тому складно відрізнити чим спричинені лабораторні порушення – інфекцією SARS-CoV-2 чи гестозом, відповідно лікувальні стратегії можуть бути помилковими. Наприклад, тромбоцитопенія [18] і порушення функції печінки [44] є діагностичними критеріями як преєклампсії, так і погіршення перебігу COVID-19.

Існують відмінності залежно від триместру вагітності. Імунологічно виділяють три стадії вагітності: у I триместрі спостерігається складний прозапальний ланцюг, що забезпечує трофобластичну інвазію; у II триместрі (від 13 до 27 тижнів) протизапальна відповідь необхідна для адекватного росту плода та для запобігання мимовільному початку пологів; у III триместрі стан повертається до стимуляції прозапальної відповіді для підготовки організму до пологів. Кожна з цих стадій потребує балансу, тому порушення його вірусними інфекціями може призводити до ускладнень

стану вагітної або внутрішньоутробного росту плода [26]. Теоретично, під час стадії запалення вагітні були б більш схильні до розвитку цитокінового шторму, що є показником тяжкості при SARS-CoV-2 [20].

Ускладнення коронавірусної хвороби для матері

Фізіологічні зміни при нормальній вагітності та метаболічні, судинні зміни у вагітних із груп ризику можуть вплинути на патогенез або погіршити клінічну картину COVID-19 під час вагітності. Дослідники [7] порівняли акушерські ускладнення при вірусі SARS, близькосхідному респіраторному синдромі MERS-CoV і SARS-CoV-2 та помітили, що лише при останньому зростала частота передчасних пологів на 24,3% у період до 37-го тижня та на 21,8% до 34 тижнів гестації. Також при SARS-CoV-2 частіше спостерігався гестоз (16,2%) та пологи шляхом кесаревого розтину (83,9%). Сумарно в дослідженнях [2,4–7,13,16–19,21,36,37,40,42,44–45,47] обстежено 185 пацієнток і виявлено, що найчастіше ускладнення виникали у III триместрі. Лихоманка була найпоширенішим симптомом, який спостерігався при кашлі, задишці та порушеннях шлунково-кишкового тракту. У чверті вагітних спостерігався безсимптомний перебіг коронавірусної хвороби. Найчастіше в лабораторних показниках відмічались лімфопенія і нейтрофілія. Досить поширеним ускладненням була пневмонія (40%), лише незначна частка (3,24%) жінок потребувала госпіталізації до відділення інтенсивної терапії. Перевагу в лікуванні надавали відносно безпечним препаратам під час вагітності: антибіотики (цефоперазон, сульбактам, цефтриаксон, цефазолін та азитроміцин), противірусна терапія (лопінавір, ритонавір, осельтамівір і ганцикловір) та інколи – кортикостероїди (дексаметазон, метилпреднізолон).

Через високі хибно негативні показники мазка з носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на SARS-CoV-2 [14] для підтвердження діагнозу, в разі підвищеної підозри, часто необхідна комп'ютерна томографія [39].

Досить різні дані щодо передчасних пологів при коронавірусній хворобі. Так, одні дослідники [45] не відмічали різниці середнього терміну пологів у жінок з інфекцією SARS-CoV-2 (16 жінок (38,7±1,4 тижня)) і без SARS-CoV-2 (45 жінок (37,9±1,6 тижня)). Інші ж [21] повідомляли про високу частоту (до 46%) передчасних пологів (загалом 10 жінок із SARS-CoV-2) між 32 і 36-м тижнем вагітності.

Частота народження шляхом кесаревого розтину в одному з досліджень [43] за участю 108 вагітних досягала 92%. Завдяки цьому дослідники припустили, що SARS-CoV-2 частіше призводить до гіпоксії матері або підвищеної потреби в кисні, що спричиняє порушення функціонування серцево-судинної системи в плода, які стають причиною тактики негайного родорозрішення. Проте в керівництвах діагностика SARS-CoV-2 не є показанням до народження шляхом кесаревого розтину [1,32]. Сумарно результати різних досліджень, які загалом налічували 185 вагітних із діагнозом COVID-19 наведено в таблиці. Слід звернути увагу, що певні параметри не оцінювались та не повідомлялись у всіх пацієнтів, тому прорахунок відбувався не від загальної кількості досліджуваних, а від тієї кількості осіб, у яких цей показник був предметом дослідження. Іншим фактором, який призводив до браку даних є те, що вкінці дослідження тридцять три із 185 пацієнтів (17,8%) все ще були вагітними. Тому рівень ускладнень, що виникають наприкінці вагітності та пологів, завдяки цьому може бути заниженим.

Окреме дослідження проведено у США щодо тяжких станів у вагітних жінок із COVID-19. Пацієнток госпіталізували лише з тяжкою формою перебігу, через 7 діб після появи перших симптомів, а ще через 2 доби вони потребували інтубації [30]. Із них 50% потребували негайного родорозрішення, що відповідно обумовлювало високий показник передчасних пологів.

Ускладнення коронавірусної хвороби для плода

У дослідженнях вагітних із коронавірусною хворобою [21] зафіксовано кілька випадків мертвонародження, що становило <1%. Причиною стало тяжке захворювання матері з множинною недостатністю органів і смерть одного (<1%) новонародженого [47], унаслідок септичного шоку та поліорганної недостатності в термін гестації 34 тижні. Серед 145 живонароджених від матерів, інфікованих SARS-CoV-2, у 2 новонароджених був позитивним тест на інфекцію. І ті, і інші спостерігалися, добре пройшли підтримувальну терапію та були виписані в задовільному стані [40, 44]. В одному з досліджень фіксувався вищий рівень перинатальної смертності та зростання кількості випадків переведення немовлят до реанімаційного відділення, попри негативний тест на SARS-CoV-2 [7]. Морфологічно не відмічалось

Наслідки COVID-19 для вагітних і новонароджених

Характеристика	Показник*
Наслідки для матері	
Вік (років), середній (діапазон)	29,6 (20-41)
Триместр (кількість, загалом, %)	
перший	3/185 (1,62)
другий	5/185 (2,70)
третій	177/185 (95,68)
Ознаки та симптоми (кількість, загалом, %)	
гарячка	90/169 (53,25)
пневмонія	75/184 (40,76)
кашель	56/169 (33,13)
безсимптомно	44/169 (26,03)
порушення дихання, задишка	22/169 (13,01)
шлунково-кишкові порушення	9/169 (5,32)
необхідність інтенсивної терапії	6/185 (3,24)
Лабораторні порушення	
лімфопенія	32/93 (34,40)
нейтрофілія	8/93 (8,60)
Втручання (кількість, загалом, %)	
антибіотикотерапія	64/145 (44,13)
підтримуюча терапія	41/145 (28,27)
протівірусне лікування	39/145 (26,90)
кортикостероїди	12/145 (8,28)
Акушерські ускладнення (кількість, загалом, %)	
гестаційна гіпертензія	6/182 (3,29)
пreeклампсія	4/182 (2,20)
гестаційний діабет	11/182 (6,04)
передчасний розрив плодових оболонок	13/184 (7,07)
дистрес плода	23/184 (12,50)
Статус пацієток (кількість, загалом, %)	
розроджені	152/185 (82,16)
вагітні	33/185 (17,83)
Шлях розродження (кількість, загалом, %)	
кесарів розтин	129/152 (84,86)
вагінальні пологи	19/152 (12,50)
переривання вагітності	4/152 (2,63)
Гестаційний вік на момент пологів (кількість, загалом, %)	
<28 тиж	0/148 (0,00)
28–31 тиж	2/148 (1,35)
32–35 тиж	26/148 (17,56)
>36 тиж	96/148 (64,86)
відсутні дані	24/148 (16,21)
Наслідки для плода	
Загалом новонароджених	146 (100)
народжені живими	145/146 (99,31)
мертвонароджені	1/146 (0,68)
Супутні стани після народження	
лікування у відділенні інтенсивної терапії	27/145 (18,62)
народження з низькою масою тіла	15/145 (10,34)
пневмонія	9/145 (6,20)
позитивний ПЛР-тест на COVID-19	2/145 (1,37)
неонатальна смерть	1/145 (0,69)

Примітка. Певні параметри не оцінювались та не повідомлялись у всіх пацієнтів, тому прорахунок відбувався не від загальної кількості досліджуваних, а від тієї кількості осіб, у яких цей показник був предметом дослідження. Іншим фактором, який призводив до браку даних є те, що до кінці дослідження тридцять три із 185 пацієнтів (17,8%) все ще були вагітними. Тому рівень ускладнень, що виникають наприкінці вагітності та пологів, завдяки цьому може бути заниженим.

жодних змін у плаценті, спричинених інфекцією [4]. Ці дані підтверджують раніше отримані результати та свідчать про мінімальний ризик вертикальної передачі або про його відсутність [4,17]. Все ж зафіксовано 3 з 11 випадків інфі-

кування новонароджених від матерів [29]. У цих випадках ПЛР-тест у малюків був негативним, проте вертикальна передача мала місце за результатами імунологічного дослідження. Таким чином, вчені припускають, що ПЛР-те-

сткування проведено в інкубаційний період, що пояснює негативний результат.

Розроблено [34] структуровану систему класифікації та визначення випадку для інфекції SARS-CoV-2 у вагітних і новонароджених, в якій оцінюється ризик вертикальної передачі інфекції від матері до плода чи новонародженого. Факторами ризику є вроджена інфекція, внутрішньоутробна смерть, неонатальна інфекція, отримана в пологах, і неонатальна інфекція після пологів. Крім того, кілька професійних товариств розробили керівництва лікування COVID-19 під час вагітності [27]. Загальною характеристикою тактики ведення є акцент на вагітних із груп ризику та рекомендації, які застосовуються і для усіх груп населення, а також ретельніше спостереження за результатами ультразвукового дослідження.

Висновки. Враховуючи видозміну фізіології під час гестації, вагітність являє собою вразли-

вий стан, який може сприяти вищому ризику розвитку інфекції. Це стосується як гострих респіраторних інфекцій, так і SARS-CoV-2. Під час пандемії COVID-19 стрімкість поширення інфекції обмежує обізнаність щодо перебігу, клініки та наслідків інфекції. Ще обмеженішими є знання щодо перебігу інфекції під час вагітності. Тому на фоні недостатньої кількості проведених досліджень, досить цінними є клінічний досвід лікаря. Даний огляд літератури об'єднав різні дослідження високого рівня доказовості, які свідчать про вищі показники гестозу та інші ускладнення, пов'язані з вагітністю та інфекцією SARS-CoV-2. Відповідно, це слугує сигналом до підвищеної уваги щодо перебігу інфекції під час вагітності, та оптимального лікування COVID-19, а також профілактичним стратегіям під час вагітності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Boelig RC, Saccone G, Bellussi F, Berghella V. (2020). MFM Guidance for COVID-19. Am J Obstet Gynecol MFM. doi: org/10.1016/j.ajogmf.2020.100106.
- Breslin N, Baptiste C, Miller R et al. (2020). COVID-19 in pregnancy: early lessons. Am J Obstet Gynecol MFM. 2 (2): 100111.
- Brosnihan KB, Neves LA, Anton L et al. (2004). Enhanced expression of Ang-(1-7) during pregnancy. Braz J Med Biol Res. 37 (8): 1255–1262.
- Chen H, Guo J, Wang C et al. (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 395 (10226): 809–815.
- Chen R, Zhang Y, Huang L. (2020). Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. Can J Anesth. 67 (6): 655–663.
- Chen S, Huang B, Luo DJ et al. (2020). Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases [in Chinese]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 49 (5): 418–423.
- Di Mascio D, Khalil A, Saccone G et al. (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.
- Garovic VD, White WM, Vaughan L et al. (2020). Incidence and longterm outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. J Am Coll Cardiol. 75 (18): 2323–2334.
- Glowacka I, Bertram S, Herzog P et al. (2010). Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. J Virol. 84 (2): 1198–1205.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS et al. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 5 (4): 536–544.
- Halscott T, MS, Vaught J. (2020). Management considerations for pregnant patients with COVID-19 developed with guidance from Torre Halscott, MS and Jason Vaught, MD. Society for Maternal-Fetal Medicine. URL: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2334/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patient_s_4-29-20_final.pdf.
- Hegewald MJ, Crapo RO. (2011). Respiratory physiology in pregnancy. Clin Chest Med. 32 (1): 1–13.
- Juusela A, Nazir M, Gimovsky M. (2020). Two cases of coronavirus 2019-related cardiomyopathy in pregnancy. Am J Obstet Gynecol MFM. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100113>.
- Kelly JC, Dombrowski M, O'Neil Callahan M et al. (2020). False-negative COVID-19 testing: considerations in obstetrical care. Am J Obstet Gynecol MFM. doi: org/10.1016/j.ajogmf.2020.100130.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. doi: org/10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Li N, Han L, Peng M et al. (2020). Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. Clin Infect Dis. doi: org/10.1093/cid/ciaa352.
- Li Y, Zhao R, Zheng S et al. (2020). Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. Emerg Infect Dis. 26 (6): 1335–1336.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. Clin Chim Acta. 506: 145–148
- Liu D, Li L, Wu X et al. (2020). Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. AJR Am J Roentgenol. doi: org/10.2214/AJR.20.23072.
- Liu H, Wang LL, Zhao SJ et al. (2020). Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. J Reprod Immunol. 139: 103122. doi: 10.1016/j.jri.2020.103122.
- Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. (2020). Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. J Infect. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>.

22. Loeffelholz MJ, Tang Y W. (2020). Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections: the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 9 (1): 747–756.
23. Lumbers ER, Delforce SJ, Arthurs AL et al. (2019). Pringle KG. Causes and consequences of the dysregulated maternal renin-angiotensin system in preeclampsia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 10: 563.
24. Mao L, Jin H, Wang M et al. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* doi: org/10.1001/jamaneurol.2020.1127.
25. Merrill DC, Karoly M, Chen K, Ferrario CM, Brosnihan KB. (2020). Angiotensin-(1–7) in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrine*. 18 (3): 239–245.
26. Mor G, Aldo P, Alvero AB. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 17 (08): 469–482. doi: 10.1038/nri.2017.64.
27. Narang K, Ibiroga ER, Elrefaei A et al. (2020). SARS-CoV-2 in pregnancy: a comprehensive summary of current guidelines. *J Clin Med.* 9 (5): 1521.
28. Narang Kavita, L E. (2020). Enninga, Madugodaralalage DSK Gunaratne. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review *Mayo Clin Proc.* 95 (8): 1750–1765. Published online 2020 May 30. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.011.
29. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA et al. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM.* doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100133.
30. Pierce Williams RAM, Burd J, Felder L et al. (2020). Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* doi: org/10.1016/j.ajogmf.2020.100134.
31. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Macfarlane K et al. (2009). Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am J Public Health.* 99 (2): S248–S254.
32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2021). Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy: information for healthcare professionals: 13. URL: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>.
33. Schwartz DA. (2020). An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol LabMed.* URL: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>.
34. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G et al. (2020). Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 99 (5): 565–568.
35. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 395 (10234): 1417–1418.
36. Wang X, Zhou Z, Zhang J et al. (2020). Case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis.* URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa200>.
37. Wen R, Sun Y, Xing Q S. (2020). A patient with SARS-CoV-2 infection during pregnancy in Qingdao, China. *J Microbiol Immunol Infect.* doi: org/10.1016/j.jmii.2020.03.004.
38. West CA, Sasser JM, Baylis C et al. (2016). The enigma of continual plasma volume expansion in pregnancy: critical role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Physiol Renal Physiol.* 311 (6): 1125–1134.
39. Wu X, Sun R, Chen J et al. (2020). Radiological findings and clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 pneumonia. *Int J Gynecol Obst.* doi.org/10.1002/ijgo.13165.
40. Xia H, Zhao S, Wu Z. (2020). Emergency Caesarean delivery in a patient with confirmed COVID-19 under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth.* 124 (5): e216–e218.
41. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. (2020). COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imag.* 2 (2): e200067.
42. Yu N, Li W, Kang Q et al. (2020). Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 20 (5): 559–564.
43. Zaigham M, Andersson O. (2020). Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* doi.org/10.1111/aogs.13867.
44. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanoor Mir S et al. (2020). Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission. *Prenat Diagn.* <https://doi.org/10.1002/pd.5713>.
45. Zhang C, Shi L, Wang FS. (2020). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 5 (5): 428–430.
46. Zhang L, Jiang Y, Wei M et al. (2020). Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 55 (3): 166–171.
47. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature Mar.* 579 (7798): 270–273.
48. Zhu H, Wang L, Fang C et al. (2020). Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 9 (1): 51–60.

Відомості про авторів:

Іщенко Ганна Іванівна — к. мед. н., н.с. відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71. <http://orcid.org/0000-0003-0700-4517>.

Стаття надійшла до редакції 02.10.2020 р.; прийнята до друку 15.03.2021 р.

УДК 613.93+616-056.8

I.С. Лісецька

Види та пристрої для паління та їх шкідливий вплив на організм людини

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 81-90; doi 10.15574/PP.2021.85.81

For citation: Lisetska IS. (2021). Types and devices for smoking and their harmful effects on the human body. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 81-90. doi 10.15574/PP.2021.85.81

Огляд літератури присвячено проблемі поширеності тютюнопаління серед населення, видам пристроїв для паління, а також їх негативному впливу на здоров'я населення. Наведено склад традиційних сигарет та альтернативних видів паління, проаналізовано дані статистики паління у світі. Звичка палити, відома ще з 2000 р. до нашої ери, коли американські індіанці вдихали дим, що виникав при розпалюванні листків рослини *Nicotiana tabacum*, у XX ст. перетворилася на епідемію та забрала життя понад 100 млн людей, причому, за прогнозами, у XXI ст. ця цифра може значно зрости. Насторожує, що за останні десятиліття, крім традиційних сигарет, набувають популярності, особливо серед підлітків та осіб юнацького віку, альтернативні види паління, а саме, електронні сигарети (Е-сигарети, вейпи), пристрої для нагрівання тютюну (IQOS), а подекуди — вироби зі зниженим вмістом тютюну (нюхальний, жувальний тютюн тощо). Крім того, серед молоді модним і подекуди престижним залишається кальян, який також чинить шкідливий вплив на організм. Паління як традиційних сигарет, так і альтернативних видів становить одну з важливих медико-соціальних проблем як в Україні, так і у світі, оскільки значно поширене і доступне. Паління є фактором ризику порушення здоров'я людини і, як наслідок, — зростання смертності населення від нікотинозалежних хвороб. Водночас паління — єдина причина хвороб та смерті, яку реально усунути. На сьогодні паління розглядають не як шкідливу звичку, а як хронічне захворювання, схильне до рецидивів навіть через тривалий час після відмови від тютюну. Не існує безпечних видів паління, однаково шкідливо діє на організм активне й пасивне паління, яке підриває здоров'я людини та загрожує її життю. Особливо небезпечно паління для підлітків та осіб юнацького віку. Боротьба з палінням залишається ключовим моментом оздоровлення нації. Припинення паління — не лише питання профілактики, його слід розглядати як одне з призначень хворому в лікуванні будь-якого захворювання та реабілітації, адже без цього не буде успіху в лікуванні та збереженні здоров'я.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: паління, сигарети, нікотин, електронні сигарети, IQOS, кальян, снюс.

Types and devices for smoking and their harmful effects on the human body

I.S. Lisetska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The literature review focuses on the prevalence of smoking among the population, the types of smoking devices and their negative impact on public health. The article presents the composition of traditional cigarettes and alternative types of smoking, analyzes the data of smoking statistics in the world. The smoking habit has been known since 2000 BC, when American Indians inhaled the smoke from burning the leaves of the plant *Nicotiana tabacum*, in the 20th century became an epidemic and killed more than 100 million people, and according to forecasts in the XXI century, this figure may grow in order. It is alarming that in recent decades, in addition to traditional cigarettes, alternative types of smoking have become popular, especially among adolescents and young people, namely electronic cigarettes (E-cigarettes, vapes), tobacco heating devices (IQOS), and sometimes products. With low tobacco content (snuff, chewing tobacco, etc.). In addition, hookah remains fashionable and sometimes prestigious among young people, which also has a detrimental effect on the human body. Smoking both traditional cigarettes and alternative types is one of the important medical and social problems both in Ukraine and around the world, as it is widespread and available. Smoking is a risk factor for human health and, as a result, an increase in nicotine-related mortality. At the same time, smoking is the only cause of illness and death that can be eliminated. Today, smoking is considered not as a bad habit, but as a chronic disease, prone to recurrence, even long after smoking cessation. There are no safe types of smoking, active and passive smoking are equally harmful to the body, which undermines human health and threatens his life. Smoking is especially dangerous for adolescents and young adults. The fight against smoking remains a key factor in the recovery of the nation. Smoking cessation is not only a matter of prevention, it should be considered as one of the appointments for the patient in the treatment of any disease and rehabilitation, because without it there will be no success in treatment and health.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: smoking, cigarettes, nicotine, electronic cigarettes, IQOS, hookah, snus.

Виды и устройства для курения и их вредное влияние на организм человека

I.С. Лисецкая

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Обзор литературы посвящен проблеме распространенности табакокурения среди населения, видам устройств для курения и их негативному влиянию на здоровье населения. Представлен состав традиционных сигарет и альтернативных видов курения, проанализированы данные статистики курения в мире. Привычка курения, известная еще с 2000 г. до нашей эры, когда американские индейцы вдыхали дым, возникающий при разжигании листьев растения *Nicotiana tabacum*, в XXI в. превратилась в эпидемию и унесла жизни более 100 млн людей, причем, по прогнозам, в XXI в. эта цифра может значительно вырасти. Настораживает, что за последние десятилетия, кроме традиционных сигарет, приобретают популярность, особенно среди подростков и лиц юношеского возраста, альтернативные виды курения, а именно, электронные сигареты (Е-сигареты, вейпы), устройства для нагрева табака (IQOS), а иногда — изделия с пониженным содержанием табака (нюхательный, жевательный табак и т.д.). Кроме того, среди молодежи модным и даже престижным остается кальян, который также имеет вредное воздействие на организм человека. Курение как традиционных сигарет, так и альтернативных видов является одним из важных медико-социальных проблем как в Украине, так и во всем мире, поскольку широко распространено и доступно. Курение является фактором риска нарушения здоровья человека и, как следствие, — роста смертности населения от никотинозависимых болезней. Вместе с тем, курение — это единственная причина болезней и смерти, которую реально устранить. Сегодня курение рассматривают не как вредную привычку, а как хроническое заболевание, склонное к рецидивам даже спустя длительное время после отказа от табака. Не существует безопасных видов курения, одинаково вредно влияет на организм активное и пассивное курение, которое подрывает здоровье человека и угрожает его жизни. Особенно опасно курение для подростков и лиц юношеского возраста. Борьба с курением остается ключевым моментом в оздоровлении нации. Прекращение курения — не только вопрос профилактики, его необходимо рассматривать как одно из назначений больному при лечении любого заболевания и реабилитации, ведь без этого не будет успеха в лечении и сохранении здоровья.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: курение, сигареты, никотин, электронные сигареты, IQOS, кальян, снюс.

Незважаючи на розроблені та впроваджені програми боротьби з тютюнопалінням, на початок ХХІ ст. ця шкідлива звичка залишається досить поширеною серед населення країн в усьому світі. У цілому, паління характеризується як складне соціальне явище, для успішного контролю над яким необхідні нові наукові знання [22]. На сьогодні паління — найпоширеніша шкідлива звичка у світі, що набула характеру епідемії, значно поширеної серед чоловіків, жінок і дітей [46]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), станом на 2015 р. понад 1,1 млрд осіб у світі палили тютюн, що становить 1/3 населення світу віком від 15 років, а до 2025 р. у світі число осіб, що палять, зросте з 1,3 млрд до 1,7 млрд осіб [42]. Європа посідає серед усіх регіонів ВООЗ перше місце з поширення щоденного паління серед дорослих (10–38% залежно від країни) і підлітків [23,55]. В Україні ситуація з палінням оцінюється експертами ВООЗ як критична, оскільки до цієї звички щорічно долучається понад 500 тис. молоді. За даними Міністерства охорони здоров'я України, 19 млн населення палять сигарети, з кожним роком цей показник стрімко зростає, за споживанням сигарет країна посідає 17-те місце у світі, за статистикою, у країні палить кожний другий чоловік і кожна п'ята жінка [18,39,56]. Кількість курців, особливо серед працездатного населення, є однією з найбільших у країнах Європи: палить 66% чоловічого населення віком від 15 років (62% — щодня, 4% — епізодично) і 20% жіночого населення (17% — щодня, 3% — епізодично), [10,49]. У чоловіків інтенсивність куріння частіше становить 10–20 сигарет на добу (79,6%), у жінок — до 10 сигарет (71,8%). Численними дослідженнями доведено, що сигарети є наркотиками, оскільки з кожною викуреною сигаретою людина отримує певну дозу нікотину, яка з часом викликає залежність організму і розвиток наркоманії, це найпоширеніший вид побутової наркоманії, що становить серйозну соціальну та медичну проблему [1,39]. Залежність від тютюну входить до Міжнародної класифікації хвороб. Крім того, ще у 2002 р. тютюновий дим офіційно оголошений канцерогеном, що не має безпечного рівня навантаження. Щорічно паління вбиває 7 млн людей, з яких 890 тис. є пасивними курцями. Пасивне й активне паління однаково негативно впливає на здоров'я людини. Активні й пасивні курці вдихають однакову кількість токсинів. За при-

близкими оцінками ВООЗ (2016), близько 40% дитячого населення пасивно палить внаслідок паління їхніх батьків. Дослідниками встановлено, що концентрація головного маркера навантаження тютюновим димом — котиніну у 55% дітей підвищена [16,51,55]. Витоки куріння дорослих виходять із дитячого і підліткового віку. Загальновідомо, що підлітковий вік — це час посиленого дослідження та розвитку соціальних, емоційних і пізнавальних навичок для підготовки до самостійного дорослого життя. Водночас цей вік пов'язаний із підвищеною чутливістю до стресу та ризикованою поведінкою, такою як пошук сенсацій та експерименти з рекреаційними наркотиками [24,28,45]. Тому викликає занепокоєння, що паління тютюну є дуже поширеним серед підлітків та дітей, у яких досить швидко виникає звикання до нікотину: кожний третій підліток 12–14 років і кожний другий підліток старший за 15 років палить сигарети. Близько 80% людей починають палити сигарети у віці до 18 років [37,39].

Паління визнане однією з провідних причин втрати здоров'я та передчасної смертності населення у світі. Водночас вживання тютюну — практично єдина причина смерті, яку реально усунути [25]. За даними ВООЗ, передчасна смертність, обумовлена палінням, у світі налічує 4,83 млн випадків на рік, серед яких лідером є смертність від серцево-судинних захворювань — 1,69 млн, онкологічних захворювань — 1,47 млн, обструктивної хвороби легень — 1 млн випадків відповідно. Куріння сигарет чинить на організм людини негайний вплив і має віддалені наслідки. Тютюновий дим втручається в усі види обмінних процесів, а також у структуру генів і хромосом. В Україні тютюнопаління є опосередкованою причиною кожного п'ятого випадку смерті осіб віком понад 35 років, кожна 10-та смерть — від хвороб серця. Куріння є одним із ключових факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту і хвороби периферичних судин. Усі форми споживання тютюну, а також вплив продуктів його згоряння на тих, хто не курить (пасивне тютюнопаління), значно підвищують рівень захворюваності й передчасної смертності від принаймні 20 різних хвороб. Якщо ставлення до тютюнопаління не зміниться, то, за прогнозами експертів ВООЗ, у 2030 р. з цієї причини помре понад 10 млн осіб [21,34].

Сучасні сигарети — це не просто загорнутий у папір тютюн, підпалену сигарету називають

«хімічна фабрика», що виробляє отруйний дим. Отже, тютюн — зелена листова рослина, яка росте в теплих кліматичних умовах, у процесі її вирощування використовують велику кількість хімікатів: добрива для ґрунту та інсектициди для знищення комах, які харчуються цими рослинами. Після збору тютюну його сушать і переробляють, на цьому етапі до сировини додають штучні ароматизатори та інші хімічні речовини. Щоб тютюн не гірчив, до нього додають хімікати, які поліпшують смак, що дає змогу збільшити кількість курців. Для виготовлення сигарет використовують: тютюн-сировину ферментовану, тютюн-стріпс, тютюн відновлений, жилки тютюнові тощо. Майже весь промисловий тютюн генетично модифікований [44]. 93% потреби України в тютюні становить імпорт. На відміну від Німеччини, Швейцарії та США, в Україні верхні дозволені межі вмісту токсичних сільськогосподарських хімікатів у сигаретах не контролюються [50].

Численними дослідженнями вивчено склад тютюнового диму і механізм токсичної дії його компонентів. Відомо, що саме нікотин, який входить до складу сигарети, викликає звання до паління, менш відомі хімічні речовини, що містяться в сигаретному димі, які можуть привести до канцерогенних впливів та інших негативних впливів на організм. Нікотин — це алкалоїд, одна з найсильніших рослинних отрут, основна складова тютюнового диму; сигарети містять у середньому близько 10 мг нікотину. У чистому вигляді це безбарвна оліїста рідина неприємного запаху, гірка на смак. Вона добре розчиняється у воді, спирті, ефірі й легко проникає крізь слизові оболонки ротової порожнини, бронхів, шлунка. Після вдихання сигаретного диму він всмоктується в кров, а коли досягає мозку, нікотин стимулює вироблення ряду нейромедіаторів. Нікотин уособлює нейромедіатор ацетилхолін і шляхом зв'язування з рецепторами центральної нервової системи стимулює вироблення допаміну, що призводить до розвитку залежності від куріння. Тютюнова залежність проявляється дуже швидко з появою регулярності куріння. Вважається, що перші ознаки «нікотинного голоду» з'являються, якщо людина викурює 5 сигарет протягом тижня (одну сигарету на добу). У дітей і підлітків звання до нікотину відбувається у 2–3 рази швидше, ніж у дорослих [49]. Нікотин токсичний для людини у високих дозах — значно вищих за ті, що потрапляють до організму із сигаретним димом. Смертельна доза нікотину

для людини становить 50–75 мг (1 мг/кг маси тіла). Відомо, що кількість нікотину, який надходить із тютюнового диму до організму, дорівнює приблизно 1/25 вмісту його в тютюні. Має значення, як часто роблять затяжки під час куріння. Якщо тютюн згорає повільно, у дим переходить 20% нікотину, а якщо швидко — понад 40%. Тому можна припустити, коли підлітки, ховаючись від дорослих, швидко викурюють сигарету, імовірно, до їхнього організму надходить максимальна кількість нікотину [36].

До складу сигарети входить величезна кількість органічних сполук. За оцінками останніх років, у сигаретах міститься близько 7360 різних сполук. Під час горіння сигарети утворюється понад 4000 хімічних сполук, із них у димі сигарет міститься близько 1900 компонентів, під впливом яких можлива токсична, мутагенна й канцерогенна дія на організм людини. При палінні небезпечні речовини виділяються і в навколишнє середовище, шкодячи здоров'ю всіх, хто перебуває поблизу курця. Крім нікотину, який викликає залежність, із тютюновим димом як при активному, так і при пасивному палінні до організму потрапляє безліч хімічних сполук, ось далеко не повний перелік: аміак, ефірні олії, піримідинові основи, діоксин, оксид вуглецю, вуглекислий газ, тютюновий дьоготь, сірководень, ціаніди, синильна, масляна, валеріанова, оцтова й мурашина кислоти, поліфеноли, формальдегід, частинки нікелю, кадмію, свинцю, вісмуту, арсену, калію, полонію тощо. Наприклад, одна сигарета містить близько 1 г тютюну та від 1,2 мкг до 2,5 мкг кадмію. В одній пачці (20 сигарет) міститься 100 мг нікотину, 32 мг аміаку, 0,8 мг синильної кислоти, 0,4 мг оксиду вуглецю та багато інших речовин [39]. Ось коротка характеристика деяких сполук, що входять до складу сигарет: N-нітрозаміни — це великий клас азотовмісних органічних з'єднань, більшість з яких здатні викликати мутації ДНК, а деякі з них є відомими канцерогенами. До складу сигарет входить речовина, яка за складом дуже схожа на ракетне паливо. Її використовують для того, щоб сигарета горіла за дуже високої температури, таким чином, нікотин перетворюється в пар і в такому вигляді легше його поглинути. Бензол — органічна речовина, яка формується в результаті природних факторів, таких як лісові пожежі або виверження вулканів, у промисловості використовується для створення барвників, синтетичного каучуку. Однак важливим джере-

лом впливу на людину є бензол, що входить до складу сигарети, — доведений канцероген; проведено дослідження його впливу як на тварин, так і на людей. Крім того, в лабораторних умовах показано, що вплив бензолу є причиною зміни хромосом у кістковому мозку, де виробляються нові клітини крові, тому будь-яке його пошкодження може привести до анемії та низького вмісту інших компонентів крові. У промисловості бензол отримують з етилбензолу і похідних стиролу. Поліароматичні вуглеводні являють собою групу, що налічує понад 100 різних органічних речовин, утворюються за неповного згоряння органічних сполук. Деякі з них ідентифіковані: вони є канцерогенними, мутагенними або тератогенними. Поліароматичні вуглеводні під час вагітності можуть привести до низького IQ дитини і захворювань астми, а також негативних післяпологових наслідків, включаючи вади серця і пошкодження ДНК. Ароматичні аміни — хімічні сполуки, часто використовувані в синтезі пестицидів, пластмас і фармацевтичної продукції. Деякі з них є канцерогенами для людини: у курців викликають рак сечового міхура. Формальдегід та ацетальдегід входять до групи альдегідів. Формальдегід, як відомо, є канцерогеною для людини речовиною, використовується для бальзамування і зберігання трупів, тоді як ацетальдегід є канцерогеном для тварин. Ацетальдегід — найпоширеніший канцероген, що входить до складу сигарети, розчиняється в слині під час паління. Ці речовини викликають подразнення шкіри, очей, горла, слизових оболонок і дихальних шляхів. 1,3-бутадиєн є простою вуглеводневою молекулою, що містить 2 подвійні зв'язки. У 2003 р. у дослідженні фактора ризику різних з'єднань у сигаретному димі виявлено, що 1,3-бутадиєн становить найвищий ризик серцевих і ракових захворювань. Він також викликає деформацію ембріонів. Дослідження на тваринах показали, що вдихання бутадиєну під час вагітності може збільшити число вроджених дефектів. Акролеїн — ненасичений альдегід, токсична речовина, яка подразнює очі, шкіру і дихальні шляхи. Передбачається, що акролеїн, що входить до складу сигарети, викликає розвиток раку легень, але не існує жодних наукових підтверджень щодо його канцерогенності. Втім, це відомий мутаген ДНК, який, своєю чергою, може привести до канцерогенних ефектів. Також акролеїн викликає серцеві захворювання. Бензапірен є одним із найпотужніших канцерогенів. Аміак додають

у сигарети для того, щоб пари нікотину швидше засвоювалися легеньми. Крім того, до складу сигарет входить ще кілька токсичних інгредієнтів, які роблять їх смачнішими і пахучішими: нікель — канцероген, отрута, викликає проблеми з шлунково-кишковим трактом; миш'як використовується у виробництві щурячих отрут; бутан — зріджений газ, який міститься в запальничках; особливе місце серед речовин тютюнового диму посідає окис вуглецю — отруйний газ, є побічним продуктом процесу горіння та наявний у тютюновому димі у високій концентрації, курець вдихає його в тих самих кількостях, наче б він періодично дихав у сантиметрі від автомобільної вихлопної труби, вміст цієї речовини в димі однієї сигарети у 10–20 разів перевищує вміст нікотину, основний токсичний ефект окису вуглецю полягає в тому, що він має високу спорідненість із гемоглобіном, яка у 20 разів сильніша, ніж у кисні, що призводить до блокування гемоглобіну, утворення карбоксигемоглобіну і до розвитку гіпоксії тканин; кадмій використовується у виробництві батарей та акумуляторів; ціанід — смертельна отрута; ДДТ — смертельний газ; етиловий фуорат викликає пошкодження печінки; свинець — отруйний у високих дозах; метопрен — інсектицид; метилізоціанат — проміжна хімічна речовина, що використовується у виробництві карбаматних пестицидів каучуків та клеїв, його випадкове розпорошення в повітрі вбило у 1984 р. в Індії 2 тис. осіб; полоній — радіоактивний елемент тощо [17,38].

Смола — все те, що міститься в тютюновому димі, за винятком газів, нікотину і води, в'язкі, «жирні» канцерогенні речовини, які залишаються на внутрішній поверхні легень, заважаючи процесам нормального їх очищення від слизу, пилу й інших елементів, крім того, знижуючи імунітет. Кожна частинка складається з багатьох органічних і неорганічних речовин, серед яких є багато летючих і напівлетючих з'єднань. Дим потрапляє до рота у вигляді концентрованого аерозолу. Після охолодження він конденсується і утворює смолу, яка осідає в дихальних шляхах. Як наслідок, організм не здатний повноцінно боротися, і різні злоякісні пухлини можуть з'являтися набагато інтенсивніше. За статистикою, близько 85% випадків раку легень у курців викликані саме смолами, і люди вмирають, частіше за все, не від нікотину, як це прийнято вважати, а від впливу сигаретних смол [3].

Останніми роками в Україні спостерігається позитивна тенденція до зниження рівня поширеності паління традиційних сигарет серед підлітків і молоді, але водночас підвищується популярність альтернативних видів куріння, а саме, електронних сигарет (Е-сигарети, вейпи), пристроїв для нагрівання тютюну (IQOSi), а подекуди — виробів зі зниженим вмістом тютюну (нюхальний, жувальний тютюн тощо). Так, наприклад, кількість вейпів швидко зростає: якщо у 2013 р. їх було 2,8 млн осіб, то у 2015 р. — вже 5,1 млн. Частка підлітків, що палили електронні сигарети, становила 18,4% (хлопці — 22,6%, дівчата — 14,0%, $p < 0,05$), що у 2 рази перевищило частку щоденних курців традиційних сигарет — 9,2% опитаних (10,8% хлопців і 7,7% дівчат), [11,41].

Досі тривають дослідження щодо впливу електронних сигарет на здоров'я. І жодне не дає однозначної відповіді, включно з міжнародними організаціями [2]. Отже, електронна сигарета — електропристрій для куріння на акумуляторі з катриджем, що імітує традиційне паління тютюну та має вигляд, схожий з сигаретами, а також дим і запах, змушуючи курця практично не відчувати різниці. Цей прилад складається з трьох частин: трубки, наповненої нікотинним розчином, установки для випарювання і акумулятора. За допомогою розпилення вейп перетворює нікотин у пар, який потім вдихається власником пристрою. Рідина катриджа містить щонайменше 31 токсичну хімічну сполуку, зокрема, пропіленгліколь і рослинний гліцерин у ролі розчинника, нікотин і ароматизатори; при цьому пропіленгліколь може підлягати термічній дегідратації й утворювати такі продукти, як ацетальдегід, формальдегід, пропіленоксид, ацетол, аліловий спирт, гліоксаль і метилгліоксаль, що володіють мутагенними властивостями. Більшість рідин, що входять до складу катриджів, ароматизовані, можуть містити спирт, суміші терпенів і альдегідів, а також такі токсичні хімічні речовини, як діацетол і бензальдегід, здатні викликати пошкодження легень [11,35,52]. У парі, що виникає у процесі вейпінгу, немає продуктів горіння тютюну й паперу (сажі та смоли), як під час паління традиційних сигарет. Утім від цього пара не стає нешкідливою. Крім того, у разі застосування електронних сигарет неможливо контролювати дозу нікотину, як при палінні традиційних (наприклад, 1–2 сигарети на добу). Виробники електронних сигарет рекламують їх як безпечніший і дешевший аль-

тернативний продукт для відмови від тютюнопаління. Центр із контролю та профілактики захворювань у США (CDC) вказує, що в цілому електронні сигарети є менш шкідливими за тютюн. Хоча в складі рідини більшість електронних виробів також містять нікотин, що викликає залежність. Інші науковці кажуть, що дим електронної сигарети може бути канцерогеном і підвищує ризик хвороб серця, раку легень, може викликати запалення легень та підвищує ризик розвитку хронічного обструктивного захворювання легень [30,33]. Окрім того, регулярне застосування ароматизованих рідин, особливо солодких, також може створювати серйозні ризики для здоров'я. Адже багато з цих рідин є подразниками, що призводять до запалення дихальних шляхів, можуть спричинити розвиток пухлин, роблять організм сприятливим до вірусних захворювань, пригнічують імунну відповідь і різко посилюють ризик запалення тощо. Пара у вигляді крапель осідає в легенях, порушуючи мукоциліарну функцію, через це до крові потрапляє менше кисню. Американське товариство з вивчення раку (American Cancer Society) у 2018 р. опублікувало офіційний документ, в якому чітко визначено, що електронні сигарети не слід застосовувати в будь-якій ситуації, зважаючи на шкоду для здоров'я; вони не є заміною звичайних сигарет для відмови від тютюнової залежності. Незважаючи на те, що куріння звичайних сигарет є провідною причиною смерті в усьому світі, нещодавно виявили нову хворобу під назвою EVALI, або вейпасоційоване ушкодження легень, яка призвела майже до 1900 випадків тяжкої хвороби легень і щонайменше 37 смертей на цей час [20,40,52]. Встановлено, що в клітинах епітелію ясен відбувається процес вивільнення медіаторів запалення, що викликають каскад судинних реакцій або загибель клітин епітелію [4,9,15].

Існує міф, що за допомогою електронних сигарет легше позбутися шкідливої звички палити, однак це не так. Існують дослідження, які вказують, що люди, які намагаються відмовитися від куріння за допомогою електронних сигарет, мають менші шанси на успіх, порівняно з тими, хто ці пристрої не використовує [13,33].

IQOS — це принципово новий спосіб вживання тютюну, що з'явився у відповідь на тренд здорового способу життя. Технологічно IQOS — пристрій для нагрівання тютюну, розроблений Philip Morris International. Система нагрівання

тютюну складається з тримача й зарядного пристрою. У тримач вставляється стік, де він нагрівається, до певної температури, за рахунок чого утворюється аерозоль, який вдихається курцем. Його відмінність від сигарет полягає в тому, що в сигареті тютюн підпалюється, а в IQOS — ні. Споживачі часто ці пристрої плутають з електронними сигаретами, хоча це зовсім не одне й те саме. На відміну від електронних сигарет, у яких нагрівається рідина, що може бути з нікотином або без, тютюнові вироби для нагрівання завжди містять тютюн. Система дає змогу нагрівати ці вироби до температури 250–300°C (для порівняння: у звичайних сигаретах температура горіння тютюну досягає 600°C і більше). Хоча експертний комітет, скликаний Агенцією з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) при Міністерстві охорони здоров'я і соціальних служб США, підтвердив, що система нагрівання тютюну виділяє значно менше шкідливих речовин порівняно зі звичайними сигаретами. Але не підтвердив, що при переході з сигарет на альтернативні системи отримання нікотину має місце довгострокове зниження захворюваності і смертності, пов'язаних із палінням. Крім того, встановлено, що стіки для новітніх систем паління містять тютюн і викликають залежність. Відмовитися від їх вживання може бути так само складно, як і від паління звичайних сигарет, вони не допомагають відмовитися від паління. Бракує незалежних досліджень про їхній вплив на здоров'я, у тому числі довгостроковий. Дослідження, проведені індустрією, не слід брати до уваги, оскільки є маніпулятивними. Результати деяких останніх незалежних досліджень свідчать про те, що при використанні тютюнових виробів для нагрівання рівень деяких токсичних речовин, що виділяються, є в рази вищим, ніж у сигаретах. Деякі небезпечні речовини виявлені в аерозолі IQOS у великих концентраціях (не набагато менших, ніж у звичайних сигаретах): тверді часточки, смола, ацетилдегід (канцероген), акриламід (потенційний канцероген), акролеїн (токсикант і подразник) у значно вищих концентраціях порівняно зі звичайними сигаретами, виявлені формальдегіди (потенційний канцероген). Рівень потенційно канцерогенної речовини аценафтену в аерозолі IQOS утричі перевищує її рівень у звичайних сигаретах. Рівні 22 шкідливих речовин у 2 рази вищі в IQOS, ніж у звичайних сигаретах, а рівні ще 7 речовин переви-

щують такі у звичайних сигаретах у 10 разів [8,31,47].

Слід зазначити, що на сьогодні масштабних досліджень і переконливих результатів, які б свідчили на користь безпеки або небезпеки електронних пристроїв, немає. Існують поодинокі дослідження, проведені Міжнародним агентством із дослідження раку, які свідчать про те, що бездимний тютюн є канцерогеном, викликає рак порожнини рота й підшлункової залози, доведено його гепатотоксичність [11]. У лютому 2018 року на сайті журналу Американської медичної асоціації розміщено матеріали наукового дослідження стосовно впливу куріння вейпа на подальше куріння звичайних сигарет. Дослідження показало, що підлітки, які курять вейп, у 2 рази частіше за однолітків, які цього не роблять, через рік куритимуть вже звичайні сигарети. Тобто вейп — це перша сходинка до звичайних сигарет. Той, хто зробив перший крок, зазвичай робить і другий. ВООЗ (2014) відносить електронні сигарети, або вейп, до електронних систем доставки нікотину. Тобто це такий своєрідний «іграшковий паровозик», який «втягує вагончиками» в людину нікотин. Разом із нікотином «завозять» у людину пропіленгліколь із гліцерином, ароматизатори. У доповіді ВООЗ стосовно вейпа зазначено, що кількість «завезеного» до організму нікотину може бути різною, від малої до великої, залежно від розчину, який застосовується, від виду вейпа, від характеру зтяжок курця. Слід зазначити, що ще менше досліджень щодо безпеки або небезпеки пристроїв для нагрівання тютюну (IQOSi), [7,54].

Популярним і модним, а інколи і престижним у всіх країнах світу, особливо серед молоді, є кальян — прилад для куріння, що дає змогу фільтрувати і охолоджувати дим, що вдихається. У кальяні використовується спеціальний тютюн (зазвичай ароматизований), а замість води як охолоджувача часто застосовуються різноманітні безалкогольні напої (наприклад, молоко). Досі в широких масах існує думка, що кальян є наркотиком. Це не так, оскільки тютюн для кальяну не містить жодних наркотичних засобів. Наркотичну дію кальяну становитиме в тому випадку, якщо замість кальянного тютюну заправити кальян наркотичними засобами, наприклад гашишем. Раніше куріння кальяну вважалось менш шкідливим за куріння тютюну, але насправді воно настільки ж небезпечно й може викликати хвороби легенів, серцево-судинні захворювання та рак.

Сучасні дослідження доводять, що кальян шкідливіший за сигарети — це небезпечна розвага. Причому залежність від нікотину в любителів холодного диму виникає швидше, ніж в інших курців. За даними ВООЗ, а також німецького Центру з вивчення проблем раку, дим кальяну містить стільки ж вуглекислого газу, дьогтю і важких металів, що й звичайні сигарети, але, на відміну від традиційних сигарет, ритуал куріння кальяну триває від півгодини до години. Одна година куріння кальяну рівнозначна 100 викуреним сигаретам — це значно більше, ніж передбачалося раніше, відзначають фахівці ВООЗ. До того ж, кальян сприяє більш великим і тривалим затуванням, так що його споживач під час одного сеансу може вдихнути в 100 разів більше тютюнового диму, ніж середній любитель сигарет. Дим кальяну містить канцерогенні речовини, важкі метали, чадний газ та інші небезпечні сполуки, які в тому числі притаманні диму цигарок. Це — нітрозаміни, поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), формальдегід і бензол. У процесі куріння до організму потрапляє велика кількість окису вуглецю (чадний газ), який утворюється в процесі будь-якого повільного або неповного згоряння, що й відбувається з тютюном у кальяні, розвивається гіпоксія. Саме чадний газ стає причиною відчутного курцями кальяну легкого сп'яніння. Крім того, існує небезпека передачі деяких захворювань через слину на мундштуці. Одноразові мундштуки, що пропонують у кальяних барах, не здатні захистити від інфекції, оскільки є ще трубки й резервуари з водою, де можуть накопичуватися та розмножуватися патогени. Окрім герпесу, туберкульозу, гепатиту А та інших інфекційних захворювань, навіть хелікобактерної, під час куріння кальяну можна захворіти на COVID-19, що стало актуальним в умовах пандемії, деякі вчені кальян називають ідеальним способом передачі нового вірусу. Наприклад, у Німеччині зафіксовано спалах 36 випадків COVID-19, які пов'язують із курінням кальяну в барі. З ними контактували понад 300 людей, серед яких були діти та підлітки, яких потім ізолювали на карантин [12,14,19,32,43,48,53].

Останнім часом набуває популярності снюс, про що свідчать дані: у 2007 р. в Швеції снюс вживали 24% чоловіків і 3% жінок, а в 1999 р. ці цифри становили всього 19% і 1%. Окрім Швеції, вживання снюса поширилося на інші країни, наприклад, він став надзвичайно попу-

лярним у Норвегії і завоював певну популярність у країнах Євросоюзу та США. У всіх країнах, крім США, Швеції та Норвегії, його продаж заборонений законодавством через його шкідливий вплив на організм людини, який є сильнішим за куріння тютюну. Снюс — бездимний тютюновий продукт, який випускається в різних формах і застосовується як жувальний тютюн. У вигляді порційних пакетиків або розсипного тютюну його поміщають між яснами і верхньою (інколи нижньою) губою на 5–30 хвилин для того, щоб нікотин всмоктався в кров і надходив до організму, минаючи гортань і легені. До складу цієї речовини, крім тютюну, входить вода як зволожувач, сода для посилення смаку і сіль або цукор як консервант. У деякі суміші для додаткового аромату додають ефірні масла листя інших трав, шматочки ягід і фруктів. Під час вживання снюса, як і під час паління сигарет, до організму надходить нікотин. У жувальному тютюні міститься набагато більше нікотину, ніж у курильному, однак до крові потрапляє приблизно однакова його кількість. За 30 хв після закладки порції снюса в крові визначається близько 15 нг/мл нікотину, а потім протягом тривалого часу утримується показник 30 нг/мл. При цьому, на відміну від куріння, під час вживання снюса до організму не потрапляє тютюновий дим і речовини, що містяться в ньому, тому спочатку вживання снюса може здаватися безпечним і менш шкідливим, що вводить в оману споживача. Саме цей факт використовується виробниками в позиціонуванні безпечності снюса. Однак це міф. Снюс, як і тютюн для куріння, неминуче викликає ніотинову залежність. Багато фахівців упевнені, що фізична і психічна залежність від снюса набагато сильніша, і позбутися її вкрай складно. Саме тому за складністю лікування її нерідко ставлять в один ряд, як не з наркотичною, так з алкогольною або тютюновою залежністю. Існує ще один міф, що поширюють виробники про снюс — цей продукт може знижувати тягу до паління і навіть допомагає справлятися з тютюновою залежністю, однак це брехня, оскільки бажання курити зміниться тягою до закладання тютюну за губу, і ніотинова залежність нікуди не дінеться. Звикання при вживанні снюса виникає набагато швидше, практично блискавично, і залежність від нікотину виражена більшою мірою. Навіть при спробі тримати снюс у роті протягом усього 5–10 хв до крові надходить велика доза нікотину. Спробу замінити смок-

тальним тютюном куріння можна порівняти зі спробою відмовитися від вживання легкого наркотику шляхом «перестрибування» на більш важкий. Крім цього, спостереження фахівців показують, що багато шанувальників снюса згодом знову переходять на куріння сигарет. Потенціал розвитку залежності залежить від швидкості надходження психоактивної речовини до головного мозку. При смоктанні тютюну нікотин потрапляє до мозку, минаючи бронхи й легені, набагато швидше. Крім цього, у найпоширенішій серед споживачів порції снюса міститься в 5 разів більше нікотину, ніж у сигареті. Саме тому залежність від смоктального тютюну розвивається швидше і проявляється сильніше. Іноді батьків насторожує форма вживання смоктального тютюну у вигляді пакетиків, і вони вважають, що підліток почав вживати наркотики. Снюс не є наркотиком, проте він чинить дуже шкідливий вплив на організм, на тлі застосування снюса виникає ніотинова залежність, що потребує лікування. Боротьбу з його застосуванням слід розпочинати якомога раніше, оскільки залежність розвивається дуже швидко і складніше піддається терапії. Шкода снюса очевидна, його не можна вважати безпечною альтернативою паління. Наприклад, смоктання снюса майже в 100% випадків призводить до появи непухлинних уражень слизової рота. Вона постійно піддається подразненню, і клітини припиняють нормально функціонувати і розвиватися. Особливо небезпечний снюс для осіб віком до 18 років. Він викликає швидке її зроговіння навіть після 1 місяця застосування смоктального тютюну. Дослідження, проведені American Cancer Society, показують, що в снюсі виявляється до 28 канцерогенів, а саме: нікель, нітрозаміни, радіоактивний полоній-210. Вони надзвичайно небезпечні і підвищують імовірність розвитку раку щік, ясен і внутрішньої поверхні губ у 40 разів. Снюс істотно шкодить зубам. Постійне запалення ясен, руйнівний вплив на емаль — усі ці фактори підвищують імовірність розвитку карієсу і пародонтиту, призводять до потемніння і руйнування малих корінних зубів, різців та ікл. Вживання смоктального тютюну супроводжується сильним слиновиділенням, і слина, змішуючись із ніотином і канцерогенами, надходить після проковтування до травних органів. Через це слизова шлунка і кишечника, як і при вживанні жувального тютюну, постійно піддається подразненню, запалюєть-

ся, на ній можуть формуватися ерозії і виразки. Надходження до органів травлення канцерогенів підвищує ймовірність розвитку раку шлунка і кишечника. Снюс особливо популярний серед підлітків і молоді. Серед цієї категорії його вважають не тільки безпечним, але й модним. Крім цього, деякі підлітки починають вживати саме снюс, оскільки його застосування не так помітне батьками, як куріння сигарет. Але снюс особливо небезпечний саме в підлітковому віці, оскільки організм формується. Снюс завдає такої шкоди: уповільнення і зупинка зростання; порушення когнітивних процесів; погіршення концентрації уваги і пам'яті; підвищена дратівливість і агресивність; ослаблення імунітету і підвищена сприйнятливність до інфекційних захворювань; вищий ризик розвитку онкологічних захворювань порожнини рота, шлунка і підшлункової залози. Деякі дослідження показують, що майже всі підлітки, які почали тютюновий стаж зі снюса, протягом чотирьох років починають курити сигарети [5,6,26,27,29].

Висновки

Таким чином, на сьогодні паління як традиційних сигарет, так і альтернативних видів, становить одну з важливих медико-соціальних проблем як в Україні, так і у світі, оскільки воно значно поширене і доступне. Сигаретний дим є достовірним чинником ризику розвитку багатьох захворювань. Наразі паління розглядають не як шкідливу звичку, а як хронічне захворювання, схильне до рецидивів навіть через тривалий час після відмови від тютюну. Досвід багатьох країн, які досягли значних успіхів у зниженні захворюваності та смертності від хронічних неінфекційних захворювань, довів, що саме зниження рівня поширеності куріння, вірогідно, позитивно впливає на показники здоров'я населення. Не існує безпечних видів паління, однаково шкідливо діє на організм активне і пасивне паління, яке підриває здоров'я людини та загрожує її життю. Боротьба з палінням залишається ключовим моментом оздоровлення нації. Припинення паління — не лише питання профілактики, його слід розглядати як одне з призначень хворому в лікуванні будь-якого захворювання та реабілітації, адже без цього не буде успіху в лікуванні та збереженні здоров'я.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Al Tabib MM, Gerasimova LP, Kabirova MF, Usmanova IN, Farkhutdinov RR. (2014). Features of dental status in young smoking patients. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 9 (1): 57–60. [Аль Табиб ММ, Герасимова ЛП, Кабириова МФ, Усманова ИН, Фархутдинов РР. (2014). Особенности стоматологического статуса у курящих пациентов молодого возраста. *Медицинский вестник Башкортостана*. 9 (1): 57–60].
- Antonov NS, Sakharova GM, Donitova VV, Kotov AA, Berezhnova IA, Latif E. (2014). Electronic cigarettes: safety and health risk assessment. *Pulmonology*. 3: 122–127. [Антонов НС, Сахарова ГМ, Донитова ВВ, Котов АА, Бережнова ИА, Латиф Э. (2014). Электронные сигареты: оценка безопасности и рисков для здоровья. *Пульмонология*. 3: 122–127].
- Arkhіpova GI, Makarenko US. (2012). The effect of smoking on the human body. *Bulletin of NAU*. 3: 140–142. [Архіпова ГІ, Макаренко ЮС. (2012). Вплив тютюнопаління на організм людини. *Вісник НАУ*. 3: 140–142].
- Bold KW, Kong G, Camenga DR et al. (2018, Jan). Trajectories of E-Cigarette and Conventional Cigarette Use Among Youth. *Pediatrics*. 141: 1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203523/>.
- Bondarenko NA. (2019). What is snus and how dangerous is it? Drug or not? How is it accepted and how does it work? [Бондаренко НА. (2019). Что такое снюс и чем он опасен? Наркотик или нет? Как принимается и как действует?] URL: <http://skovzdrav.ru/chto-takoe-snyus-i-chem-on-opasen-narkotik-ili-net-kak-prinimaetsya-i-kak-dejstvuet/>.
- Bondarenko NA. (2019). What is snus and how dangerous is it? drug or not? how is it accepted and how does it work? [Бондаренко НА. (2019). Что такое снюс и чем он опасен? наркотик или нет? как принимается и как действует?]. URL: <http://skovzdrav.ru/chto-takoe-snyus-i-chem-on-opasen-narkotik-ili-net-kak-prinimaetsya-i-kak-dejstvuet/>.
- Centers for Disease Control and Prevention (2019). Tobacco use by Youth is rising: E-cigarettes are the main reason. *CDC Vital Signs*. URL: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/youth-tobacco-use/>.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). About Electronic Cigarettes (E-Cigarettes). Centers for Disease Control and Prevention. URL: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/about-e-cigarettes.html.
- Comer DM, Elborn JS, Ennis M. (2014). Inflammatory and cytotoxic effects of acrolein, nicotine, acetylaldehyde and cigarette smoke extract on human nasal epithelial cells. *BMC Pulm Med*. 14: 32. URL: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-14-32>.
- Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. (2020). Derzhstat Ukrainy. [Державна служба статистики України. (2020). Держстат України]. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>.
- Dobryanskaya OV. (2018). Smoking e-cigarettes as a risk factor for the health of modern adolescents. *Child health*. 5 (13): 456–461. [Добрянська ОВ. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров'я сучасних підлітків. *Здоровье ребенка*. 5 (13): 456–461].
- DW. (2020). Coronavirus outbreak traced to German hookah bar. URL: <https://www.dw.com/en/coronavirus-outbreak-traced-to-german-hookah-bar/a-53651444>.
- ENSP. (2015). A guide to the treatment of tobacco dependence instead of a guide to smoking cessation. *European Network for Smoking Prevention and Tobacco Use*. II edition: 195. [ENSP. (2015). Посібник з лікування тютюнової залежності замість посібника з припинення тютюнопаління. *Європейська мережа з профілактики куріння та вживання тютюну*. II видання: 195].
- EPOCH Times. (2010). Exotic addiction. [Велика епоха. (2010). Екзотична залежність]. URL: <https://www.epochtimes.com.ua/health/health/ekzotichna-zalezhnist-70405.html>.
- Gabdulgalieva SM, Kobzeva YA, Parfenova SV, Arinina LV. (2017). Influence of electronic cigarettes on the oral mucosa (short report). *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 7 (1): 398–399. [Габдулгалієва СМ, Кобзева ЮА, Парфенова СВ, Аринина ЛВ. (2017). Влияние электронных сигарет на слизистую оболочку полости рта (короткое сообщение). *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 7 (1): 398–399].
- Gavarkovs AG, Rasasa PM, Parker DR, Jennings E, Mello J, Phipps M. (2018). Self-Reported Environmental Tobacco Smoke Exposure and Avoidance Compared with Cotinine Confirmed Tobacco Smoke Exposure among Pregnant Women and Their Infants. *Int J Environ Res Public Health*. 15 (5): 871.
- Gazeta.ua. (2015). What do cigarettes consist of: 597 ingredients other than tobacco that poison the body. [Gazeta.ua. (2015). З чого складаються сигарети: 597 інгредієнтів крім тютюну, які отруюють організм]. URL: https://gazeta.ua/articles/health/_z-chogo-skladayut-sya-sigareti-597-ingrediyentiv-krim-tyutyunu-yaki-otruuyuyut-organizm/641092.
- GHO. (2020). Prevalence of tobacco smoking. *Global Health Observatory*. URL: <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.
- Hays JT. (2020). Is hookah smoking safer than smoking cigarettes? URL: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/quit-smoking/expert-answers/hookah/faq-20057920>.
- Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. (2019). Imaging of vaping-associated lung disease. *N Engl J Med*. 381: 1486–1487.
- Horbas IM. (2011). Risk factors for cardiovascular disease: smoking. *Practical angiology*. 7–8: 46–47. [Горбась ІМ. (2011). Фактори ризику серцево-судинних захворювань: куріння. *Практична ангіологія*. 7–8: 46–47]. URL: <https://angiology.com.ua/ua/archive/2011/7-8%2846-47%29/article-439/faktori-riziku-sercevo-sudinnih-zahvoryuvan-kurinnya>.
- Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, Serebryakova VN. (2011). The role of smoking in the formation of modern public health indicators. *Siberian Medical Journal*. 1 (26): 15–22. [Кавешников ВС, Трубочева ИА, Серебрякова ВН. (2011). Роль табакокурения в формировании современных показателей общественного здоровья. *Сибирский медицинский журнал*. 1 (26): 15–22].
- Korolyova ND, Chorna VV, Humeniuk NI, Angelska WU, Khlestova SS. (2019). Prevalence of smoking among medical students. *Environment and Health*. 3: 28–30. [Корольова НД, Чорна ВВ, Гумениук НІ, Ангельська ВЮ, Хлестова СС. (2019). Поширеність паління серед студентів-медиків. *Environment and Health*. 3: 28–30].
- Krivenko LS, Tishchenko OV, Lepilina KM. (2020). Influence of alternative smoking methods on the features of objective and subjective indicators of oral health. *Problems of continuing medical education and science*. 2 (38): 20–23. [Кривенко ЛС, Тищенко ОВ, Лепіліна КМ. (2020). Вплив альтернативних методів паління на особливості об'єктивних та суб'єктивних показників здоров'я ротової порожнини. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2 (38): 20–23].
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 367: 1747–1757.
- Lukashevskaya A. (2020). Snus: how chewing tobacco works and how dangerous it is. [Лукашевська А. (2020). Снюс: як діє та чим небезпечний жувальний тютюн]. URL: https://health.24tv.ua/shho_take_snyus_i_chim_vin_shkidliviy_yak_priymati_snyus_i_v_chomu_nebezpeka_n1212574.
- McAdam K, Richter A, Errington G, Digard H. (2009). Patterns and behaviors of snus consumption in Sweden. *Nicotine & Tobacco Research*. 11 (10): 1175–1181.
- McMillen RC, Gottlieb MA, Shaefer RM. (2015). Trends in electronic cigarette use among US Adults: Use is increasing in both smokers and non-smokers. *Nicotine & Tobacco Research*. 10 (17): 1195–1202.
- Medychnyi tsentr Kadyrova A.O. (2020). Snus: smokeless tobacco, which is more dangerous than cigarettes. [Медицинский центр Кадирова А.О. (2020). Снюс: бездимный тютюн, який небезпечніший сигарет]. URL: <https://narko-centr.com.ua/uk/snjus-bezdimnij-tjutjun-jakij-nebezpechnishij-sigaret/>.
- Mendelevich VD. (2015). The benefits and harms of e-cigarettes through the prism of different therapeutic methodologies. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2 (8): 61–75. [Менделевич ВД. (2015). Польза и вред электронных сигарет сквозь призму разных терапевтических методологий. *Вестник современной клинической медицины*. 2 (8): 61–75].
- Ministry of Health of Ukraine. (2019). Why tobacco products for heating are not safe. [Міністерство охорони здоров'я України. (2019). Чому тютюнові вироби для нагрівання не є безпечними]. URL: <https://moz.gov.ua/article/health/chomu-tjutjunovi-virobi-dlja-nagrivanja-ne-e-bezpechnimi>.
- Ministry of Health of Ukraine. (2019). How hookah smoking affects health. [МОЗ України. (2019). Як куріння кальяну впливає на здоров'я]. URL: <https://moz.gov.ua/article/health/jak-kurinnja-kaljanu-vplivae-na-zdorovja>.
- Ministry of Health of Ukraine. (2020). The main facts about e-cigarettes and their impact on health. [МОЗ України. (2020). Головні факти про електронні сигарети та їх вплив на здоров'я]. URL: <https://moz.gov.ua/article/health/golovni-fakti-pro-elektronni-sigareti-ta-ih-vliv-na-zdorovja>.

34. MOZ Ukrainy. (2021). Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia holovna prychna smerti ukraintziv. Vysnovky z doslidzhennia Hlobalnoho tiaharia khvorob u 2019 rotsi. Tsentri Hromadskoho Zdorov'ia MOZ Ukrainy. [МОЗ України. (2021). Серцево-судинні захворювання — головна причина смерті українців. Висновки з дослідження Глобального тягаря хвороб у 2019 році. Центр Громадського Здоров'я МОЗ України]. URL: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudynni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukraintziv-visnovki-z-doslidzhennia>.
35. Mukhanova SK, Shopabaeva AR, Nurgozhin TS. (2018). Evaluation of the safety of electronic cigarettes. Eurasian Union of Scientists. 11 (56): 42–45. [Муханова СК, Шопабаяева АР, Нургожин ТС (2018). Оценка безопасности электронных сигарет. Евразийский Союз Ученых. 11 (56): 42–45].
36. Nadezhdin AV, Tetenova EY, Sharova EV. (2016). Nicotine addiction: diagnosis and treatment. Journal of Medicine. 3: 164–189. [Надеждин АВ, Тетеннова ЕЮ, Шарова ЕВ. (2016). Зависимость от никотина: диагностика и лечение. Журнал «Медицина». 3: 164–189].
37. Nesterov YU, Akinina MV, Primkulova MV, Basis AA. (2006). Tobacco smoking: prevalence among students and schoolchildren, motivation, prevention and treatment options. Medicine in the Kuzbass. 2: 28–30. [Нестеров ЮИ, Акинина МВ, Примкулова МВ, Основа АА. (2006). Табакокурение: распространенность среди студентов и школьников, мотивация, профилактика и возможности лечения. Медицина в Кузбассе. 2: 28–30].
38. NTU KPU. (2020). The composition of cigarettes. [НТУ ХПИ. (2020). Состав сигарет]. URL: <https://web.kpi.kharkov.ua/nanochem/sostav-sigarety/>.
39. Picas OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. Bulletin of problems of biology and medicine. 1 (126): 48–52. [Пикас ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. Вісник проблем біології і медицини. 1 (126): 48–52].
40. Potekhina T. (2019). Lung damage caused by vaping: latest news. Pediatrician. 3 (66): 52–55. [Потехіна Т. (2019). Ураження легень спричинене вейпінгом: останні новини. Дитячий лікар. 3 (66): 52–55].
41. Richard Miech, Lloyd Johnston, Patrick M. O'Malley, Jerald G. Bachman. (2019). Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019. N Engl J Med. 381: 1490–1491.
42. Romanova YUG, Zolotukhina OL. (2018). Influence of exogenous factor — smoking and concomitant pathology of the stomach on the condition of periodontal tissues (literature review). Experimental and clinical dentistry. 1 (2): 14–17. [Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. (2018). Вплив екзогенного фактору — тютюнопаління та супутньої патології шлунка на стан тканин пародонта (огляд літератури). Експериментальна та клінічна стоматологія. 1 (2): 14–17].
43. Rozumna O. (2011). Is it harmful to smoke a hookah? [Розумна О. (2011). Чи шкідливо палити кальян?]. URL: <https://web.archive.org/web/20110924150144/http://eleanu.ru/page/chi-shkidlivo-paliti-kaljan>.
44. Rudishin SD. (2011). Genetically modified plants: problems and prospects of use. Science and innovation. Scientific and practical journal. 6 (7): 5–13. [Рудишин СД. (2011). Генетично модифіковані рослини: проблеми і перспективи використання. Наука та інновації. Науково-практичний журнал. 6 (7): 5–13].
45. Scott LT, Christopher HF, Connolly GN. (2015). Electronic cigarettes. The tobacco industry's latest threat to oral health. JaDa. 9 (146): 651–653.
46. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). Clinical dentistry. 2: 27–33. [Щербя ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). Клінічна стоматологія. 2: 27–33].
47. St.Helen G, Jacob P, Nardone N, Benowitz NL. (2018). IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. BMJ Journals Tob Control. 27: 30–36. URL: https://tobacco-control.bmj.com/content/27/Suppl_1/s30.
48. Suprun U. (2020). Hookah smoking increases the risk of coronavirus infection. [Супрун У. (2020). Куріння кальяну збільшує ризик інфікування коронавірусом]. URL: <https://suprun.doctor/koronavirus/kurinnya-kalyanu-zbilshue-rizik-infikuvatsiya-koronavirusom.html?page1337>.
49. Tabachnikov SI, Ritkis IS, Vasilieva AY, Gurkova OV. (2013). Prevalence of smoking and tobacco dependence in different countries. New approaches to prevention, psychotherapy and correction. Modern drugs and technologies. 7 (103): 35–41. [Табачніков СІ, Риткіс ІС, Васильєва АЮ, Гуркова ОВ. (2013). Поширеність тютюнопаління та тютюнової залежності у різних країнах світу. Нові підходи до профілактики, психотерапії та корекції. Сучасні препарати та технології. 7 (103): 35–41].
50. Ukrainian Information Center on Alcohol and Drugs. (2001). Basic facts about tobacco. 2nd ed. Kyiv: UICPAN: 24. [Український інформаційний центр з проблем алкоголю і наркотиків. (2001). Основні факти про тютюн. 2-ге вид. Київ: УІЦПАН: 24].
51. Vankhanova TO. (2019). Passive smoking during pregnancy and its consequences for the newborn. The current state of the problem (literature review). Modern pediatrics. 4 (100): 53–59. [Ванханова ТО. (2019). Пасивне паління під час вагітності та його наслідки для новонародженої дитини. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). Сучасна педіатрія. 4 (100): 53–59].
52. Voloshyna IM. (2020). Tobacco smoking vs e-cigarettes: substitution of players. Evidence-based treatment of nicotine addiction. Hypertension. 1: 13. [Волошина ІМ. (2020). Тютюнопаління vs е-сигарети: підміна гравців. Доказове лікування нікотинової залежності. Артеріальна гіпертензія. 1: 13]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/48922>.
53. WHO. (2005). Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators. World Health Organization Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg) an advisory note. URL: https://www.who.int/tobacco/global_interaction/tobreg/Waterpipe%20recommendation_Final.pdf.
54. WHO. (2014). Electronic nicotine delivery systems: WHO report. [ВОЗ. (2014). Електронні системи доставки нікотина: доклад ВОЗ]. URL: https://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC_COP_7_11_RU.pdf.
55. WHO. (2017). Review of progress. Tobacco control in the WHO European Region in 2017 Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. [ВОЗ. (2017). Обзор прогресса. Борьба против табака в Европейском регионе ВОЗ в 2017 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ]. URL: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2017/taking-stock-tobacco-control-in-the-who-european-region-in-20172017>.
56. Zhadko SI, Gerasimenko FI, Kolyuchkina EA, Kolbasin PN, Severinova IV, Mironova IV. (2012). Influence of chronic nicotine intoxication on the condition of the oral mucosa. Taurian Medical and Biological Bulletin. 1 (57): 80–83. [Жадько СИ, Герасименко ФИ, Колучкина ЕА, Колбасин ПН, Северинова ИВ, Миронова ИВ. (2012). Влияние хронической никотиновой интоксикации на состояние слизистой оболочки полости рта. Таврический медико-биологический вестник. 1 (57): 80–83].

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к. мед. н., доцент каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.
Стаття надійшла до редакції 07.11.2020 р.; прийнята до друку 15.03.2021 р.

УДК 618.3:616.155.294+616.155.194:612.017.1

О.М. Наумчик

Клінічний випадок вагітності, ускладненої гепариніндукованою тромбоцитопенією, у жінки з синдромом Еванса

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 91-99; doi 10.15574/PP.2021.85.91

For citation: Naumchik OM. (2021). A case of pregnancy complicated with Evance syndrome and heparin-induced thrombocytopenia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 91-99. doi 10.15574/PP.2021.85.91

Симультанний розвиток аутоімунної гемолітичної анемії та імунної тромбоцитопенії об'єднані в синдром Еванса. Ця патологія під час вагітності зустрічається вкрай рідко, потребує ретельної диференційної діагностики, супроводжується геморагічними та тромботичними ризиками. Лікувальні підходи для аутоімунної гемолітичної анемії та імунної тромбоцитопенії подібні, але в разі аутоімунної гемолітичної анемії обов'язково є тромбопрофілактика. Проведення профілактики тромбоемболії пов'язане з рідкісним ускладненням — гепариніндукованою тромбоцитопенією, яка на тлі зменшення числа тромбоцитів парадоксально є станом підвищеного тромбогенного ризику, що потребує обов'язкової зміни антикоагулянту на не гепаринвмісний.

Клінічний випадок. Описано випадок вагітності, ускладненої гепариніндукованою тромбоцитопенією у 28 тиж, у першовагітній із синдромом Еванса. Лікування основного захворювання було ефективним у разі застосування I лінії терапії. У лікуванні гепариніндукованої тромбоцитопенії застосовано фондапаринукс та антагоніст вітаміну К (варфарин). Моніторинг внутрішньоутробного стану плода проведено з ретельним контролем доплерометричних показників у середньомозковій артерії. Завдяки успішній зміні антикоагулянту, ретельному моніторингу і підбраній терапії досягнуто сприятливого завершення вагітності терміновими неускладненими пологами в 38 тиж живою доношеною дівчинкою масою 2450 г, 8–8 балів за Апгар без тромбоцитопенії або анемії в новонародженій. Протягом року після пологів стан жінки — без погіршень, дитина розвивається відповідно до віку. Проаналізовано подібні випадки ведення вагітності, наведені в літературних джерелах.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінки.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: тромбоцитопенія, гемолітична анемія, вагітність, синдром Еванса, гепариніндукована тромбоцитопенія.

A case of pregnancy complicated with Evance syndrome and heparin-induced thrombocytopenia

O.M. Naumchik

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

The simultaneous development of autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia is known as Evans syndrome. This pathology is extremely rare during pregnancy, requires careful differential diagnosis and is associated with a high risk of hemorrhagic and thromboembolic complications. Treatment approaches for autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia are similar, but in the case of autoimmune hemolytic anemia, thromboprophylaxis is mandatory. Heparin-induced thrombocytopenia is a serious adverse event of anticoagulation. One presents with a decrease in platelets but a paradoxical increase in thrombotic risk and mandates switching of the anticoagulant agent to a non-heparin one.

Clinical case. We describe the case of pregnancy complicated with Evans syndrome and development of heparin-induced thrombocytopenia at 28 weeks. Treatment of the underlying disease was effective on the use of first-line therapy. Fondaparinux and vitamin K antagonist (warfarin) have been used to treat heparin-induced thrombocytopenia. Monitoring of the fetal condition is carried out with careful control of Doppler ultrasound of the middle cerebral artery. Successful change of anticoagulant, close surveillance and carefully selected therapy allowed to achieve a successful termination of pregnancy. A healthy female newborn with body weight 2450 g, 8–8 Apgar scores was vaginally delivered uneventful at the 38th week. There were neither neonatal thrombocytopenia nor anemia. During the year after birth, the woman's condition is not worse, the child develops according to age.

An analysis of similar cases of pregnancy from the literature is described.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: thrombocytopenia, hemolytic anemia, pregnancy, Evans syndrome, heparin-induced thrombocytopenia.

Клинический случай беременности, осложненной гепарининдуцированной тромбоцитопенией, у женщины с синдромом Эванса

Е.Н. Наумчик

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

Симультанное развитие аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопении объединены в синдром Эванса. Данная патология при беременности встречается крайне редко, требует тщательной дифференциальной диагностики, сопровождается геморагическими и тромботическими рисками. Лечебные подходы для аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопении подобны, но в случае аутоиммунной гемолитической анемии обязательной является тромбопрофилактика. Проведение профилактики тромбоемболии связано с редким осложнением — гепарининдуцированной тромбоцитопенией, которая на фоне снижения тромбоцитов парадоксально является состоянием повышенного тромбогенного риска, что требует обязательной смены антикоагулянта на не гепаринсодержащий.

Клинический случай. Описан случай беременности, осложненной гепарининдуцированной тромбоцитопенией в 28 недель, у первичнобеременной с синдромом Эванса. Лечение основного заболевания было эффективным при применении I линии терапии. В лечении гепарининдуцированной тромбоцитопении применены фондапаринукс и антагонист витамина К (варфарин). Мониторинг внутриутробного состояния плода осуществлен с тщательным контролем доплерометрических показателей в среднемозговой артерии. Благодаря успешной смене антикоагулянта, тщательному мониторингу и подобранной терапии достигнуто благополучное завершение беременности срочными неосложненными родами в 38 недель живой

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

доношеної дівочкою масою 2450 г, 8–8 баллов по Апгар без тромбоцитопенії або анемії у новонародженої. В течение года после родов состояние женщины — без ухудшений, ребенок развивается согласно возрасту.

Приведен анализ подобных случаев ведения беременности, представленных в литературных источниках.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследования получено информированное согласие женщины.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: тромбоцитопения, гемолитическая анемия, беременность, синдром Эванса, гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Аутоімунна гемолітична анемія (АІГА) — набутий стан гемолізу внаслідок руйнування еритроцитів аутоантитілами до їх поверхневих антигенів. Захворювання досить рідкісне, може виникати в будь-якому віці, але частіше — у більш старшому. Частота цієї патології становить 0,83–3 випадки на 100 000 на рік, а поширеність — 17 випадків на 100 000 населення [7,19]. Комбінація вагітності з АІГА зустрічається з імовірною частотою від 1 випадку на 50 000 вагітностей [5,11,17] до 1 випадку на 140 000 вагітностей [7].

У 50% спостерігається ідіопатична форма, в інших — вторинна внаслідок лімфопроліферативних захворювань (20%), аутоімунних (20%), інфекційних і пухлинних станів [19].

Синдром Еванса — поєднання аутоімунної гемолітичної анемії та аутоімунної тромбоцитопенії. Буває ідіопатичним (за відсутності передіснуючих виникненню аутоімунних станів) і симптоматичним (як наслідок системного червоного вовчаку, вірусного гепатиту, антифосфоліпідного синдрому, хронічного лімфолейкозу тощо) [15]. Враховуючи рідкісність патології, на сьогодні досить мало відомостей про розвиток синдрому Еванса під час вагітності. У літературних джерелах наведено поодинокі випадки такої ситуації [18].

Синдром Еванса є прогностично менш сприятливим, з очікувано тяжчим перебігом, більшою частотою нечутливості до терапії та вищим рівнем смертності [15,19].

Ще одним чинником ризику АІГА вважаються доброякісні тератоми яєчника з потенційною стійкістю до лікування кортикостероїдами [5,16,19].

Залежно від температурних меж реактивності аутоантитіл АІГА поділяється на теплову (65%), холодову (29% — холодова гемаглютенінова хвороба, 1% — пароксизмальна холодова гемаглютенінова хвороба, 1% — пароксизмальна холодова гемаглютенінова хвороба, 1% — пароксизмальна холодова гемаглютенінова хвороба), змішану (5%). Теплова АІГА зумовлена дією IgG або в комбінації з комплементом (С3), температура не важлива при лабораторному визначенні антитіл. Іноді зумовлена IgM, що асоціюється з тяжчим гемолізом і вищим рівнем смертності [19]. Холодові форми частіше комплементозалежні, найбіль-

ший титр антитіл визначається за температури 4°C, активація комплементу та патологічний вплив відмічається за температури $\geq 30^\circ\text{C}$.

Холодова гемаглютенінова хвороба часто спостерігається в середньому або старшому віці. Характеризується появою холодowego акроціанозу, феномену Рейно.

Пароксизмальна холодова гемаглютенінова хвороба характерна для дитячого віку, часто після інфекцій верхніх дихальних шляхів (особливо мікоплазмової), з лихоманкою, болем у животі, спині, ногах, гемаглютеніруєю. Гемоліз може бути тяжким, але частіше минає за декілька тижнів [7].

Слід мати на увазі, що під час вагітності перелік причин для гемолізу значний, і АІГА не належить до найчастіших. Необхідним є проведення ретельного диференційної діагностики.

Серед причин для гемолізу виділяють: 1) імунні (аутоімунна гемолітична анемія, алоїмунна); 2) вроджені (патологія синтезу гемаглюбіну, патологія еритроцитарних ферментів — недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, патологія мембрани еритроцитів — вроджений сфероцитоз); 3) механічні (механічні серцеві клапани, мікроангіопатичні гемолітичні анемії — HELLP-синдром, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітико-уремічний синдром); 4) ліки (α -метилдопа, пеніцилін, нестероїдні протизапальні засоби); 5) бактеріальні ензими [7,11].

При АІГА гемоліз зумовлений частіше IgG, іноді в комбінації з комплементом, рідко — IgM. Найчастіше гемоліз позасудинний [17].

Найчастіше гемоліз позасудинний [17].

У разі підозри аутоімунної гемолітичної анемії слід відповісти на три запитання: чи є гемоліз; чи гемоліз аутоімунний; який тип АІГА [7].

Під час обстеження пацієнтки з ознаками гемолізу необхідно встановити наявність анамнестичних чинників ризику:

- кардіоваскулярні чи легеневі захворювання, здатні знижувати толерантність до анемії;
- причини для вторинного гемолізу (нещодавно перенесена мікоплазмозна інфекція, аутоімунні захворювання);
- застосування ліків;

Таблиця 1

Диференційна діагностика станів, що супроводжуються гемолізом під час вагітності [8]

Показник	HELLP-синдром	Гострий жировий гепатоз	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура	Гемолітоко-уремічний синдром
Гемоліз	+ до +++	0 до+	+++	++ до +++
Підвищення ЛДГ	++ до +++	+ до ++	+++	++ до +++
Підвищені АЛТ, АСТ	++ до +++	++ до +++	0 до +	0 до +
Тромбоцитопенія	++ до +++	+ до ++	+++	++ до +++
Загальний білірубін	+	++ до +++	+ до ++	+ до ++
Протеїнурія	+++	+	+ до ++	+ до ++
Ниркова недостатність	0 до ++	+	0 до ++	++ до +++
Симптоми з боку центральної нервової системи	±	+	+++	±
Дисеміноване внутрішньосудинне згортання	0 до ++	0 до +++	0	0
Гіпоглікемія	0 до +	+ до +++	0	0
Лихоманка	0	+	++	0
Час виявлення	III триместр	III триместр	II триместр	після пологів

- сімейний анамнез щодо анемії та явищ гемолізу;
- гемотрансфузії, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин протягом останніх трьох місяців [7,11].

Огляд часто може бути не показовим. Іноді є скарги на прояви анемії (слабкість, запаморочення, задишка), гемолізу (жовтушність, темна сеча), рідко – гепатоспленомегалія. Огляд може бути корисним для виявлення захворювання, що є першопричиною гемолітичної анемії [7].

Типові лабораторні знахідки при гемолізі:

1. Гіпербілірубінемія за рахунок непрямой фракції.
2. Підвищений вміст ретикулоцитів.
3. Підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ).
4. Зниження рівня гаптоглобіну.
5. У мазку крові: сфероцитоз, аглютинація чи поліхромазія.
6. Гемоглобінурія (при внутрішньосудинному гемолізі).
7. Гемосидерин сечі (можливо, за тиждень після внутрішньосудинного гемолізу).

Для визначення аутоімунного походження гемолізу необхідно провести прямий антиглобуліновий тест (пряма проба Кумбса) для виявлення IgG, IgM, IgA або комплексу (звичайно C3d), прикріплених до еритроцитарної мембрани. Рутинно використовуються моноспецифічні анти-IgG та анти-C3d антитіла, що дають змогу встановити тип АІГА. Позитивна пряма проба Кумбса не є специфічною.

У разі негативного прямого антиглобулінового тесту та наявності гемолізу і відсутності неімунних причин для нього слід мати на увазі, що хибно негативний результат може бути зумовлений низькою афінністю антитіл, низькою концентрацією, якщо процес зумовлений IgA, більшість рутинних систем їх не включає. У таких випадках використовують моноспецифічну антиIgA-сироватку, більш чутливі методи (гелеву колонну аглютинацію, техніку елюції еритроцитів тощо) [7,19].

Лабораторне обстеження при АІГА також має включати: тести на вірусні гепатити, ВІЛ, антиядерні антитіла, антитіла до двоспіральної ДНК, тести для виключення холодних антитіл [7].

Під час вагітності важливою є диференційна діагностика серед станів, що можуть спричиняти гемоліз (табл. 1).

Імунна тромбоцитопенія – аутоімунне захворювання, в основі якого є вироблення аутоантитіл класу IgG до поверхневих глікопротеїнів тромбоцитів. Ці антитіла мають можливість трансплацентарного проникнення, а отже, спричиняють ризик плодових і неонатальних ускладнень геморагічного характеру. Достовірних антенатальних ознак для розрахунку ризику тромбоцитопенії плода немає. Після народження рекомендований контроль числа тромбоцитів у динаміці, з очікуваним падінням на 2–5-ту добу [14].

У лікуванні рекомендованими засобами I лінії є кортикостероїди (20 мг/добу з поступовим зниженням дози до мінімально ефективної). II лінія – комбінація оральних кортико-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

стероїдів та в/в Ig; спленектомія (у II триместрі лапароскопічним методом). Ритуксимаб вважається ефективним і безпечним засобом лікування під час вагітності, належить до III лінії терапії [11–13]. Отже, принцип вибору терапії подібний, як і для лікування АІГА.

Описаних випадків синдрому Еванса під час вагітності в літературі вкрай мало. Враховуючи, що поза вагітністю синдром Еванса вважається прогностично гіршим варіантом захворювання, отже, під час вагітності ризику для матері та плода ще збільшуються.

Гепариніндукована тромбоцитопенія (ГІТ) — найбільш значуще негеморагічне ускладнення в лікуванні гепарином.

Виникає з частотою від <0,1% до 7%, залежно від типу гепарину, тривалості застосування. Для нефракціонованого гепарину (НФГ) частота виникнення цього ускладнення в 10 разів вища порівняно з низькомолекулярними гепаринами (НМГ) [3].

Під час вагітності зустрічається вкрай рідко (<0,1%) [4,10].

У патогенезі лежить утворення антитіл класу IgG до комплексу тромбоцитарного фактора 4 (PF4) та гепарину. Антитіла приєднуються до рецептора Fcγ RIIa тромбоцитів, активують їх, що призводить до агрегації та споживання тромбоцитів, запускається коагуляційний каскад. Ці антитіла також активують моноцити, ендотеліальні клітини, що призводить до підвищеної експресії тканинних факторів і продукції тромбіну [10]. Тромбоз виникає в 1/3–1/2 пацієнтів із ГІТ — венозний, артеріальний, мікросудинний. Ризик смерті при ГІТ становить від 5% до 10% [1,3,10].

Клінічна вірогідність вираховується за шкалою 4Т або новою ГІТ Експертною шкалою вірогідності [6,10]. Підтверджується діагноз серологічними методиками [3,10].

У лікуванні основною є заміна НФГ або НМГ негепаринвмісними антикоагулянтами. Під час вагітності рекомендовані: данапароїд, фондапаринукс, аргатробан, бівалірудин. Вибір препарату є дуже дискусійним. Фондапаринукс найчастіше призначається як альтернатива та може бути застосований під час вагітності. Відповідно до систематичного огляду публікацій стосовно лікування ГІТ під час вагітності R.K. Chaudhary та співавт. дійшли висновку, що всі пацієнти отримували один із названих препаратів з обов'язковим переходом на антагоністи вітаміну К або залишилися на лепірудині [2]. Важливим є дотримання безпечного

інтервалу від введення антикоагулянту до пологів і/або регіонарної анестезії, від 22 год до 42 год згідно з різними рекомендаціями [10].

Нижче наведено досвід ведення вагітності, ускладненої ГІТ у 28 тиж, а також пологів, післяпологового періоду жінки із синдромом Еванса.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінки.

Клінічний випадок

Першовагітна пацієнтка, віком 20 років, госпіталізована до відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології в терміні вагітності 10 тиж для обстеження, підбору медикаментозного супроводу та складання плану ведення вагітності. В анамнезі з 2013 р. встановлено діагноз аутоімунної гемолітичної анемії, системного червоного вовчаку, антифосфоліпідного синдрому, вірусного гепатиту В. Отримувала лікування медролом, ефективно. У 2017 р. перенесла гостре порушення мозкового кровообігу. Після госпіталізації в 10 тиж та дообстеження виявлено гетерозиготні мутації F13A1, FGB, ITGB-3-β-інтегрин; позитивні ANA, підвищені титри вовчакового антикоагулянту, антитіл до кардіоліпіну, β2-глікопротеїду. У загальному аналізі крові встановлено такі показники: гемоглобін (Hb) — 105 г/л, тромбоцити — 102–60x10⁹/л. У біохімічному аналізі крові не виявлено гіпербілірубінемії, підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), коагулограма — у межах гестаційної норми. Встановлено діагноз вторинної тромбоцитопенії на тлі системного червоного вовчаку, антифосфоліпідного синдрому, вірусного гепатиту В, поєднаної з аутоімунною гемолітичною анемією, що вкладається в синдром Еванса. За сукупністю чинників жінку віднесено до високого тромбогенного ризику, призначено антикоагулянтну терапію НМГ (еноксапарин) у профілактичній дозі відповідно до ваги — 0,4 мл із продовженням на 6 тиж післяпологового періоду. Комбінований скринінг I триместру задовільний. Враховуючи сукупну аутоімунну патологію з 12 тиж призначено терапію кортикостероїдами — метилпреднізолон 16 мг (Медрол, Pfizer Italia S.r.l.) з терапією супроводу — кальцій-D3 нікомед, інгібітори протонної помпи, фолієва кислота 5 мг. Жінка виписана додому.

У 24 тижні феритин становив 17,8 нг/мл, до лікування додано сульфат заліза. Ефективність антикоагулянтної терапії проконтрольовано визначенням активності антиХ-фактора, який перебував у референтних значеннях ефективної профілактичної дози. У 28 тиж жінку госпіталізовано з приводу падіння тромбоцитів у загальному аналізі крові до 18×10^9 /л, геморагічного синдрому не виявлено. Враховуючи можливість розвитку ПТ, ризик оцінено за рекомендованою шкалою 4Т [6] і визначено як низький. Вирішено замінити антикоагулянт на антагоніст вітаміну К – варфарин, дозу 3,75 мг підібрано на основі показника МНО. Дозу метилпреднізолону збільшено до 24 мг. Число тромбоцитів підвищилося до 138×10^9 /л, Нб – у межах 113–134 г/л. Жінку виписано додому.

Внутрішньоутробний стан плода проконтрольовано шляхом виконання УЗД з 28 тиж що два

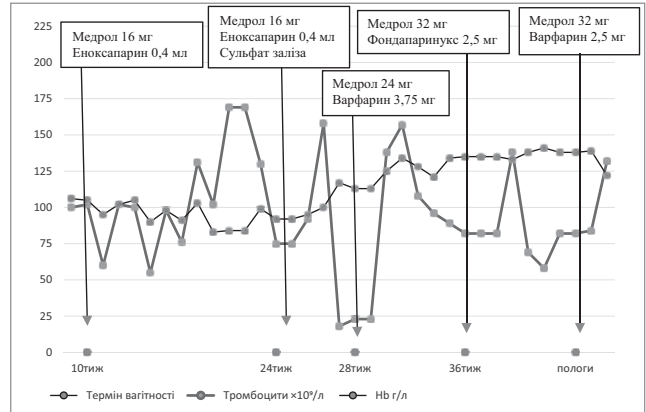


Рис. Динаміка зміни тромбоцитів і гемоглобіну під час вагітності та післяпологового періоду залежно від призначеної терапії

тижні з контролем доплерометричних показників СМА. З 31-го тижня виявлено малий для гестаційного віку плід, порушень під час доплерометричних досліджень не встановлено.

Таблиця 2

Аналіз літературних джерел щодо випадків АІГА під час вагітності

Джерело	Опис випадку	Результат	Перебіг післяпологового періоду
Saha P.K., 2017 [17]	27-річна повторновагітна, 26 тиж вагітності, госпіталізована до найближчого госпіталю зі скаргами на лихоманку, загальну слабкість, серцебиття. Перша вагітність – без особливостей. Будь-яких ліків не застосовувала. Нб – 53 г/л. Перелито 2 од. крові, розпочато застосування перорального заліза. Переведена до вищого центру з приводу відсутності поліпшення та збільшення білірубіну. Госпіталізована після 5 діб лікування зі скаргами на один епізод лихоманки, жовтухою, тяжкою анемією. Була бліда, іктерична, з тахікардією (>120 уд./хв). Артеріальний тиск – у нормі, помірний набряк стоп. Гепатоспленомегалії чи лімфаденопатії не виявлено. Нб – 62 г/л, у мазку крові – помірний анізопоїкілоцитоз, сфероцити, поліхроматофільні клітини, шистоцити відсутні. Лейкоцити та тромбоцити – у нормі. Загальний/прямий білірубін – 5,3/1,99%, помірно підвищені трансамінази – АСТ (58 Од/л), АЛТ (72 Од/л), показники ниркової функції – у нормі. Культури крові та сечі стерильні, дослідження на малярію, гепатити А, Е, С, В, ВІЛ, лептоспіроз негативні. Перелито ще 2 од. крові після перехресної сумісності. Нб – 40 г/л, підвищення білірубіну. Ретикулоцити – 12% (індекс – 2,6). ЛДГ – 1594 мкл/л. УЗД – помірна гепатоспленомегалія, негативний гемоглобін плазми та сечі свідчать на користь екстравакулярного гемолізу. Пряма (анти-IgG, анти-C3d) та непряма проби Кумбса негативні. Глюкозо-6-фосфат дегідрогеназна недостатність та гемоглобінопатії виключені. Встановлено діагноз Кумбс-негативної гемолітичної анемії. Перелито ще 4 од. крові протягом тижня, пульс-терапію метилпреднізолоном (1 г/добу протягом 3 діб) з наступним пероральним застосуванням преднізолону 40 мг/добу. Терапія підтримки: пероральне залізо, парентерально ціанкобаламін. За тиждень – симптоматичне поліпшення. Нб – 76 г/л, зниження загального білірубіну – 0,36 мг/дл, ЛДГ – 336 мкл/л підтверджує діагноз. За місяць виписана з Нб 92 г/л. Розвинувся стероїдасоційований діабет, контрольований низькими дозами інсуліну. Амбулаторно дозу преднізолону зменшено до 15 мг протягом 6 тиж	Пологи в 36 тиж, здоровий хлопчик, 2400 г без ознак гемолітичної хвороби	Перед випискою Нб становив 121 г/л, безсимптомна, продовжила застосування преднізолону 5 мг/добу

Джерело	Опис випадку	Результат	Перебіг післяпологового періоду
Saha P.K., 2017 [17] Lauzikiene D. et al., 2015 [8]	34-річна повторновагітна в терміні 29 тиж доставлена до відділення екстреної допомоги з вираженою слабкістю і головним болем. В анамнезі – 6 медабортів, 1 неускладнена вагітність із терміновими пологамі. У віці 12 років – напад тромботичної тромбоцитопенічної пурпури, пролікований стероїдами протягом 3 років. Після цього не мала рецидиву чи інших тяжких захворювань. Дана вагітність перебігала без скарг, за винятком останніх 3 діб. Під час огляду – блідість з іктеричним забарвленням шкіри та кон'юнктиви, задишка. Стан плода не порушений, нестресовий тест реактивний. Hb -38 г/л, нормоцитоз, ретикулоцитопенія – 38%, лейкоцити, тромбоцити – в нормі. Гіпербілірубінемія за рахунок непрямой фракції (28,4 мкмоль/л), нормальні АСТ, АЛТ, підвищена ЛДГ (552 О д/л), підвищені фібриноген (4,38 г/л), D-димер (1835 мкг/л), нормальне АТЧЧ. Аналіз сечі – в нормі. Залізо сироватки – 70,4 мкмоль/л, феритин – 418,9 мкг/л, гаптоглобін – <0,08 г/л. Еритропоетин – 104 Од/л. Молекулярні тести на гострий Parvo B19, IgM до вірусу Епштейна-Барра негативні. Гепатоспеномегалія. В аспіраті кісткового мозку – подовжений еритропоєз без аномальних клітин. Група крові A(II), Rh+. Прямая та непряма проби Кумбса позитивні. Резус-фенотип: ссЕе. АнтиRh-ат – 1:2000. Перелито 6 одиниць A(II), Rh-ермаси, розпочато терапію кортикостероїдами: дексаметазон 6 мг у 4 застосування протягом 2 діб, потім перорально преднізолон 60 мг з розрахунку 1 мг/кг/добу, фраксипарин, інгібітори протонної помпи, фолієва кислота. Під час контролю показників виявлено продовження гемолізу з ретикулоцитопенією. Анемію плода виявлено на 9-ту добу лікування шляхом підвищення пікової систолічної швидкості в СМА до 0,67. Прийнято рішення про розродження шляхом кесаревого розтину. Від запропонованої спленектомії пацієнтка відмовилася	Кесарів розтин – у 30 тиж 4 доби. Під час операції перелито 5 одиниць A(II) Rh-ермаси	Перед випискою Hb становив 121 г/л, безсимптомна, продовжила застосування преднізолону 5 мг/добу Новонароджена дівчинка з тяжкою непрямой гіпербілірубінемією (150 мкмоль/л), помірною анемією (Hb – 136 г/л). Група крові A(II) Rh+, позитивна непряма проба Кумбса. Діагноз тяжкої Rh-алоїмунізації. Лікування замінним переливанням, фототерапією. На 2-гу добу помірні судоми, куповані люміналом. Стан стабілізований, на 6-ту добу переведена до відділення інтенсивної терапії дитячого госпіталю. На тлі недоношеності діагностовано алоїмунну гемолітичну анемію з ретикулоцитопенією. Протягом місяця проведено ще 2 замінні переливання. Через 3 міс – нормальні рівні гемоглобіну та ретикулоцитів. Породілля після пологів продовжила лікування. Через декілька тижнів після пологів Hb -124 г/л, ретикулоцити – 3,68%, дозу преднізолону знижено до 0,5 мг/кг/добу
Felemban A. et al., 2019 [5]	24-річна першовагітна доставлена в 24 тиж вагітності зі скаргами на слабкість, запаморочення. В анамнезі – без серйозних захворювань, хірургічних втручань, вживання ліків, сімейний анамнез не обтяжений щодо гематологічних захворювань. В лабораторних обстеженнях: еритроцити – 2,68 мкл, Hb – 77 г/л, тромбоцити – 545x10 ⁹ /л, ретикулоцити – 18,63%, ЛДГ – 567 Од/л (N 125–243 Од/л), білірубін загальний – 44,1 μmol/l (норма – 3,4–20,5 μmol/l). Функція нирок не порушена. Прямая проба Кумбса позитивна. Дослідження на віруси, антинуклеарні антитіла, антитіла до дволанцюгової ДНК, антивовчачкові, анти SS-A, SS-B антитіла негативні. Внутрішньоутробний стан оцінено шляхом УЗД – не порушений. Правий яєчник збільшений до 7,7x7см зі складною кісткою 6,7–6см, схожою на дермоїдну. Отримала високі дози стероїдів (починаючи зі 100 мг). Ретуксимаб 4 дози, в/в Іг 3 дози. Сумарно перелито 44 од. ермаси. У 36-37 тиж на УЗД виявлено рідину в перикарді, ініційовано пологи	Індуковані в 36–37 тиж пологи через природні пологові шляхи. Здорова дівчинка	Ехокардіографія новонародженої не виявила аномалій. У породіллі знизився Hb з 110 г/л до 70 г/л. Азатіоприн у комбінації з кортикостероїдами та трансфузією 6 од. ермаси неефективні. Через 2 тиж Hb – 61 г/л. Проведено лапароскопічну цистектомію, згідно з ПГЗ-дермоїдна. Після операції жінка швидко відновилася, симптоми анемії зникли, Hb зріс до 138 г/л, ЛДГ знизилася до 169 Од/л
Maroto A. et al., 2020 [9]	35-річна з необтяженим медичним анамнезом уперше консультована в 17 тиж із приводу прогресуючої астенії, Hb - 63 г/л, отримала трансфузію ермаси з наступним в/в карбоксимальозним залізом. У 18 тиж Hb – 82 г/л, MCV – 113fL, ретикулоцити – 18%, слабкопозитивна пряма проба Кумбса на IgM, виражено позитивна на комплемент, KLU – 269 Од/л, білірубін – 0,92 мг/дл. Розпочато терапію преднізолоном 1 мг/кг/добу. Рівень гомоцистеїну, сироваткового заліза, фолієвої кислоти, вітаміну B ₁₂ – у нормі, негативний ANA, вовчачковий антикоагулянт, інфекційні маркери. Виявлені холодні антитіла, включаючи позитивну пряму пробу Кумбса на C3 (IgM). Внутрішньоутробний стан плода контролювався шляхом вимірювання пікової систолічної швидкості в СМА, ознак анемії не виявлено. Через 4 тиж лікування дозу преднізолону вдвічі зменшено. У 27 тиж клінічне та лабораторне погіршення. Госпіталізація, метилпреднізолон 30 мг/12 год в/в інфузії. Контроль стану плода шляхом УЗД і КТГ-моніторингу. Після лікування Hb – 54 г/л. Проведено профілактику СДР плода, терапію гамаглобулінами. Пікова систолічна швидкість у СМА <1,5 МоМ, реактивний тип КТГ. Hb – 80 г/л. У 35 тиж – антенатальна загибель плода	Мертвонароджені в 35 тиж	За результатами розтину та генетичного аналізу – без патології. В післяпологовому періоді продовжено терапію преднізолоном зі зменшенням дози та неспецифічними імуноглобулінами з ефектом

Джерело	Опис випадку	Результат	Перебіг післяпологового періоду
Maroto A. et al., 2020 [9]	42-річна вагітна госпіталізована для лікування анемії. Hb – 75 г/л, негативна непряма проба Кумбса, нормальний феритин, ретикулоцити – 13,6%, MCV – 109,8 fL. В анамнезі – нормальна вагітність, відсутність значущих захворювань. Позитивна пряма проба Кумбса на IgG та комплемент, ЛДГ – 657 Од/л, гаптоглобін – <8, нормальні показники заліза та трансферину. Призначено преднізолон 1 мг/кг/добу з наступним зменшенням дози. Контроль пікової систолічної швидкості СМА плода – без патології	У 38,5 тиж природні пологи – без ускладнень	Післяпологовий період – без ускладнень, виписана додому, знижено дозу преднізолону
Sacks D.A. et al., 1981 [16]	36-річна повторновагітна з очікуваними II пологами, госпіталізована з приводу позитивної прямої та непрямої проби Кумбса. Вагітність ускладнена гестаційним діабетом класу В. Рік тому під час вагітності тест на антитіла був негативним. Пряма проба Кумбса позитивна з анти-IgG, негативна з антикомплемментарною сироваткою. Теплова елюція Ландштейнера відбувалася з рідкісними D- та Rh-клітинами. Виявлено IgG до еритроцитарних антигенів. Із ліків отримувала пренатальні вітаміни та залізо. Під час огляду не виявлено гепатоспленомегалії, лімфаденопатії. Пряма на антинуклеарні антитіла, ревматоїдний фактор негативні. Пункція кісткового мозку неможлива з причини ожиріння. Гемоглобін, тромбоцити, ретикулоцити, гаптоглобін, проба Кумбса, білірубін – без змін із прогресуванням вагітності. Двічі на тиждень проводився нестресовий тест, щоденно – визначення естріолу сечі з 34 тиж – у нормі. Амніоцентез проведено в 34, 35, 37 тиж для оцінки оптичної щільності. На УЗД у плода не виявлено ознак гемолітичної хвороби – гепатомегалії, асцити, набряку шкіри голови, нормальна кількість навколоплідних вод	У 38 тиж індуковані пологи. Без ускладнень. Дівчинка, 3500 г, 8–9 балів за Апгар	Новонароджена без гепатоспленомегалії, білірубін пуповинної крові – 1,5 мг/100 мл, ретикулоцити – 3,4%. Позитивні пряма та непряма проби Кумбса. У 5 тиж пряма проба Кумбса все ще залишалася позитивною, Hb – 125 г/л. У 8 міс пряма та непряма проби стали негативними
	35-річна повторновагітна шляхом ДРТ – інтрацитоплазматичною ін'єкцією сперми, перше відвідування – у 9 тиж. В анамнезі – 1 нормальні пологи, бронхіальна астма, трансфузії не було. Hb – 144 г/л, Rh-позитивний тип крові. У 28 тиж виявлено гостру макроцитарну анемію. Hb – 79 г/л, збільшене MCV. При подальшому дообстеженні виключено причини гемолізу: HELLP-синдром, гемолітико-уремічний синдром, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру. Виключено системний червоний вовчак. Виявлено підвищення ЛДГ, зниження гаптоглобіну, підвищення ретикулоцитів. Гемоглобіну в сечі не виявлено. Пряма проба Кумбса позитивна щодо IgG та негативна щодо C3d. Непрямий антиглобуліновий тест негативний. Передіснуючі інфекційні захворювання виключено. Тест на холододі аглютиніни негативний. Встановлено діагноз АІГА. Продовжено застосування емпірично призначеного препарату заліза. Hb – 101 г/л у 31 тиж. Внутрішньоутробний стан плода контролювався шляхом УЗД та доплерометрії: вимірювання пікової систолічної швидкості в СМА кожні 2 тиж - без відхилень	Спонтанні пологи в 40 тиж. Дівчинка, вагою 3575 г, 9-9 балів за Апгар. ЗК 330 мл. Пологи – без особливостей	Післяпологовий період – без ускладнень. 1-ша доба після пологів: Hb – 107 г/л. У новонародженої Hb – 136 г/л. На 2-гу добу новонароджена потребувала фототерапії у зв'язку з жовтялицею. Мама з дитиною виписані на 5-ту добу. Рівень гемоглобіну був нормальним на 10-ту добу після пологів. На 150-ту добу з'явилися скарги на носову кровотечу, синці. На 203-ту добу тромбоцити – 8×10^9 /л. За результатами пункції кісткового мозку – нормальні мегакаріоцити, відсутні атипичні клітини. Встановлено діагноз імунної тромбоцитопенії, в сукупності з передіснуючою АІГА, встановлено діагноз синдрому Еванса. Розпочато терапію кортикостероїдами (метилпреднізолон 500 мг 3 доби, продовжено преднізолоном 60 мг з наступним зниженням дози до відміни). Через 1 рік Hb та тромбоцити – в нормі
Mauermann E. et al., 2016 [10]	29-річна вагітна госпіталізована з явищами серцевої недостатності (NYHA IV). Дана вагітність – III, 27 тиж, в анамнезі – 2 пологи. Виявлено дилатовані камери серця, виражену мітральну регургітацію, помірний мітральний стеноз, незначний аортальний стеноз, незначну трикуспідальну регургітацію. Hb – 78 г/л. Передчасний розрив плодових оболонок – за 20 дів до госпіталізації. Виявлено затримку внутрішньоутробного розвитку, олігогідрамніон, плацентарну дисфункцію. Для стабілізації стану переведена до відділення інтенсивної терапії. Призначено в/в дігосин, фуросемід, магnezію, калій, амоксицилін, профілактику СДР плода бетаметазоном. Для підтримання тиску – норепінефрин. Антикоагулянтна терапія НФГ 15000 Од/добу в день госпіталізації з наступним переведенням на дельтапарин 10000 Од/добу п/шк. На 2-ту добу – клінічне поліпшення. Подальша терапія бета-блокаторами та препаратами заліза. На 8-му добу рівень тромбоцитів впав з 254×10^9 /л до 121×10^9 /л. За шкалі 4Т вірогідність ГТТ – 67%. Дельтапарин відмінено. Діагноз ГТТ підтверджено IgG ІФА. Призначено перорально аспірин 100 мг, фондапаринукс 2,5 мг п/шк з цільовим рівнем анти-Ха >0,25мг/л. У 32 тиж виявлено тяжку плацентарну недостатність. Кесарів розтин заплановано на наступний ранок після закінчення 36-годинного інтервалу після фондапаринуксу	Кесарів розтин у 32 тиж з причини тяжкої плацентарної недостатності під комбінованою спінально-епідуральною анестезією з легкою седатцією. Утеротонік – інфузія окситоцину. Інтраопераційних ускладнень не було. Загальна крововтрата – 400 мл. Дитина вагою 950 г, 6–7–7 балів за Апгар	Hb після операції – 99 г/л. Фондапаринукс – 5 мг/добу призначено через 12 год після операції, з наступним переходом на антагоністи вітаміну К. Через 6 міс проведено протезування мітрального та реконструкцію трикуспідального клапана

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

У 36 тиж жінку госпіталізовано для планового бриджингу варфарину та допологової підготовки. Тромбоцити — $82 \times 10^9/\text{л}$, Нб — 135 г/л. Збільшено дозу метилпреднізолону до 32 мг, варфарин відмінено, з наступної доби призначено фондапаринукс (2,5 мг). Спонтанні пологи в 38 тиж — без епідуральної анестезії. У день пологів тромбоцити становили $82 \times 10^9/\text{л}$, Нб — 138 г/л. Народилася дівчинка масою 2450 г, зростом 49 см, 8–8 балів за Апгар. Загальна крововтрата — 100 мл. Тромбоцити новонародженої дорівнювали $260 \times 10^9/\text{л}$, жовтяниці не було.

У породіллі наступної після пологів доби тромбоцити становили $84 \times 10^9/\text{л}$, Нб — 139 г/л, на 4-ту добу — відповідно $132 \times 10^9/\text{л}$ і 122 г/л. У післяпологовому періоді призначено варфарин на 6 тиж під контролем МНО. Дитину разом із мамою виписано на 7-му добу додому.

Катамнестично протягом року після пологів у жінки виявлено безсимптомне падіння тромбоцитів до $50 \times 10^9/\text{л}$ із самостійним відновленням, Нб — у межах норми. Дівчинка здорова, розвиток відповідно до віку.

Дискусія

Аналіз літературних джерел щодо випадків АІГА під час вагітності показав, що із 7 випадків теплова форма спостерігалась у 6 жінок, холодова — в 1 жінки з несприятливим перинатальним результатом. В 1 випадку АІГА не була чутлива до терапії кортикостероїдами на тлі тератоми яєчника, в 1 випадку відмічався синдром Еванса під час вагітності. Передчасні пологи описані в 2 випадках, термінові — у 4, шляхом кесаревого розтину — 1. Мертвородження спостерігалось в 1 випадку. Також

наведено випадок ГТТ під час вагітності зі сприятливим результатом.

Висновки

1. Аутоімунна гемолітична анемія є досить рідкісною патологією під час вагітності. У комбінації з імунною тромбоцитопенією (синдром Еванса), ускладнена ГТТ — у край рідкісна. Такий стан є потенційно небезпечним, беручи до уваги потенційні тромботичні та геморагічні ускладнення, зростання материнських і перинатальних ризиків.

2. Слід зазначити, що вагітність і пологи в жінок з АІГА, ГТТ належать до вагітності вкрай високого ризику, що потребує антенатального спостереження мультидисциплінарною командою за участю акушера-гінеколога, гематолога, спеціаліста з внутрішньої медицини, під ретельним контролем лабораторних показників і клінічних змін, внутрішньоутробного стану плода, в лікувальному закладі ІІІ рівня.

3. У постнатальному періоді під час спостереження за матір'ю та новонародженим слід контролювати показники гемоглобіну, тромбоцитів, білірубину та інших лабораторних показників.

4. Враховуючи високий ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень у цій групі, породіллі слід призначати тромбопрофілактику на 6 тиж післяпологового періоду.

5. Своєчасне застосування діагностичного алгоритму та лікувально-профілактичних заходів у вагітних з аутоімунними захворюваннями крові дає змогу досягти успішних перинатальних наслідків.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Arepally GM. (2017). Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 129 (21): 2864–2872.
2. Chaudhary RK, Nepal C, Khanal N, Pathak R, Giri S, BhattVR. (2015). Management and Outcome of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Pregnancy: A Systematic Review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 13 (2): 92–97.
3. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, Linkins LA, Rodner SB, Selleng S, Warkentin TE, Wex A, Mustafa RA, Morgan RL, Santesso N. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2 (22): 3360–3392.
4. Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM, Esplin MS, Branch DW, Rodgers GM, Silver RM. (2001). Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 185 (1): 148–152.
5. Felemban AA, Rashidi ZA, Almatrafi MH, Alsaahbi JA. (2019). Autoimmune hemolytic anemia and ovarian dermoid cysts in pregnancy. *Saudi Med J*. 40 (4): 397–400.
6. Greinacher A. (2021). 4Ts Score for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Mdcalc*. URL: <https://www.mdcalc.com/4ts-score-heparin-induced-thrombocytopenia>.
7. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. (2017). The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*. 176: 395–411.
8. Lauzikiene D, Ramasauskaite D, Luza T, Lenkutiene R. (2015). Pregnancy Induced Autoimmune Warm Antibodies Hemolytic Anemia: A Case Report. *Geburtsh Frauenheilk*. 75: 1167–1171.
9. Maroto A, Martinez Diago C, Tio G, Sagues M, Borrell A, Bonmati A, Teixidor M, Adrados C, Torrent S, Alvarez E. (2020). Autoimmune hemolytic anemia in pregnancy: a challenge for maternal and fetal follow-up. *The Journal of Maternal-Fetal&Neonatal Medicine*. 25: 1–3.
10. Mauermann E, Vokt C, Tsakiris DA, Tobler D, Girard T. (2016). Heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy: an interdisciplinary challenge a case report and literature review. *J Obstet Anesth*. 26: 79–82.

11. Pavord S, Hunt B. (2010). The Obstetric Hematology Manual. Cambridge University Press: 56–59.
12. Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al. (2019). Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 3 (22): 3780–3817.
13. Rajasekhar A, Gernsheimer T, Stasi R, James AH. (2013). Clinical Practice Guidelines on Thrombocytopenia in Pregnancy. *Thrombocytopenia-pocket-Guide*. American Society of Hematology.
14. Ramadan MK, Hubeich M, Itani SE, Mogharbil A. (2016). Severe Gestational Thrombocytopenia: A Case Report and Brief Review of the Literature. *Journal of Hematology*. 5 (4): 142–150.
15. Romyantsev AG, Maschan AA. (2014). Federalnyie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma Fishera Evansa. Rossiyskaya federatsiya. [Румянцев АГ, Масчан АА. (2014). Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Фишера—Эванса. Российская федерация].
16. Sacks DA, Platt LD, Johnson CS. (1981). Autoimmune hemolytic disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 140: 942–946.
17. Saha PK, Kaur J, Bagga R, Kalra JK, Jain A. (2017). A Rare Case of Successfully Treated Coombs Negative Immune Haemolytic Anaemia in Pregnancy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 11 (2): 6–7.
18. Suzuki H, Yamanoi K, Ogura J, Hirayama T, Yasumoto K, Shitanaka S, Inayama Y, Sakai M, Ohara T, Suginami K. (2019). A Case of Pregnancy Complicated with Evans Syndrome with Sequential Development of Autoimmune Warm Antibody Hemolytic Anemia and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*: 1–5.
19. Zanella A, Barcellini W. (2014). Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematol*. 99 (10): 1547–1554.

Відомості про авторів:

Наумчик Олена Миколаївна — лікар акушер-гінеколог, аспірант відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.
Стаття надійшла до редакції 08.11.2020 р.; прийнята до друку 15.03.2021 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. Sity: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Titile of the book. Eds. Name. Sity: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-adress.

А.Г. Бабінцева^{1,2}, Ю.Ю. Ходзинська^{1,2},
М.В. Хома², С.І. Басистий², О.В. Макарова¹

Вроджена діафрагмальна кила: клінічні випадки в дітей позанеонатального віку

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
²КНП «Міська дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 100-104; doi 10.15574/PP.2021.85.100

For citation: Babintseva AG, Khodzynska YuYu, Khoma MV, Basisty SI, Makarova OV. (2021). Congenital diaphragmatic hernia: clinical cases among post-neonatal age infants. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 100-104. doi 10.15574/PP.2021.85.100

Вроджена діафрагмальна кила — дефект розвитку діафрагми, який здебільшого супроводжується проникненням органів черевної порожнини в грудну клітку.

Мета — акцентувати увагу лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики — сімейної медицини, дитячих хірургів на проблемі своєчасної діагностики вродженої діафрагмальної кили, клінічні прояви якої маніфестують у пацієнтів позанеонатального віку.

Клінічні випадки. Наведено два клінічні випадки. Перший — правобічна хибна вроджена діафрагмальна кила в дитини 6-місячного віку з гострим початком захворювання у вигляді поєднання дихальних розладів та патологічної кишкової симптоматики, візуалізацією петель кишечника у правій половині грудної клітки; другий — лівобічна хибна вроджена діафрагмальна кила в дитини 10-місячного віку з підгострим початком захворювання, переважанням патологічної дихальної симптоматики та візуалізацією шлунка в лівій половині грудної клітки. Завдяки своєчасному діагностичному пошуку та оперативному втручанню, обидва пацієнти виписані додому в задовільному стані.

Висновки. Незважаючи на сприятливіший перебіг вродженої діафрагмальної кили в дітей віком від 1 місяця, він може набувати блискавичного характеру та асоціюватися з небезпекою для їхнього життя. Це зумовлює необхідність виконання відповідного диференційно-діагностичного комплексу усім дітям із гострими або хронічними дихальними розладами та кишковою патологічною симптоматикою, у тому числі проведення грамотної інтерпретації результатів оглядової та контрастної рентгенографії органів грудної клітки та черевної порожнини.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна кила; дитячий вік.

Congenital diaphragmatic hernia: clinical cases among post-neonatal age infants

A.G. Babintseva^{1,2}, Yu.Yu. Khodzynska^{1,2}, M.V. Khoma², S.I. Basisty², O.V. Makarova¹

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²MNI «Municipal Children's Clinical Hospital», Chernivtsi, Ukraine

Congenital diaphragmatic hernia is a defect of diaphragm development which in the majority of cases is associated with penetration of the abdominal organs into the chest.

Purpose is to draw attention of pediatricians, general practitioners and family doctors, pediatric surgeons to the issue of timely diagnostics of congenital diaphragmatic hernia since its clinical signs are manifested in patients of a post-neonatal age.

Clinical cases. The first review demonstrates a clinical case of a right false congenital diaphragmatic hernia of 6-month child with acute onset of the disease manifested by combination of respiratory disorders and pathological intestinal symptoms, visualization of intestinal loops in the right side of the chest. The second clinical case describes left false congenital diaphragmatic hernia of a 10-month child with subacute onset of the disease, prevailing pathological respiratory symptoms and visualization of the stomach in the left side of the chest. Due to timely diagnostic examination and surgery performed both patients were discharged home in a satisfactory condition.

Conclusions. In spite of more favourable course of congenital diaphragmatic hernia in children older than 1 month of age, its development can be of a fulminant character and associated with danger for life. It stipulates the necessity to carry out an appropriate differential-diagnostic complex for all the infants with acute or chronic respiratory disorders and pathological intestinal symptoms including a competent interpretation of the results obtained after plan and contrast radiography of the thoracic and abdominal organs.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: congenital diaphragmatic hernia; Infancy.

Врожденная диафрагмальная грыжа: клинические случаи у детей старше неонатального возраста

A.G. Babintseva^{1,2}, Yu.Yu. Khodzynska^{1,2}, M.V. Khoma², S.I. Basisty², O.V. Makarova¹

¹Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

²КНП «Городская детская клиническая больница», г. Черновцы, Украина

Врожденная диафрагмальная грыжа — дефект развития диафрагмы, который в большинстве случаев сопровождается проникновением органов брюшной полости в грудную клетку.

Цель — акцентировать внимание врачей-педиатров, врачей общей практики — семейной медицины, детских хирургов на проблеме своевременной диагностики врожденной диафрагмальной грыжи, клинические проявления которой манифестируют у пациентов старше неонатального возраста.

Клинические случаи. Представлены два клинических случая. Первый — правосторонняя ложная врожденная диафрагмальная грыжа у ребенка 6-месячного возраста с острым началом заболевания в виде сочетания дыхательных расстройств и патологической кишечной симптоматики, визуализацией петель кишечника в правой половине грудной клетки; второй — левосторонняя ложная врожденная диафрагмальная грыжа у ребенка 10-месячного возраста с подострым началом заболевания, преобладанием патологической дыхательной симптоматики и визуализацией желудка в левой половине грудной клетки. Благодаря своевременному диагностическому поиску и оперативному вмешательству, оба пациента выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

Выводы. Несмотря на более благоприятное течение врожденной диафрагмальной грыжи у детей в возрасте старше 1 месяца, оно может приобретать молниеносный характер и ассоциироваться с опасностью для их жизни. Это предопределяет необходимость выполнения соответствующего дифференциально-диагностического комплекса всем детям с острыми или хроническими дыхательными расстройствами и кишечной патологической симптоматикой, в том числе проведения грамотной интерпретации результатов обзорной и контрастной рентгенографии органов грудной клетки и брюшной полости.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грыжа; детский возраст.

Вступ

Врождена діафрагмальна кила (ВДК) — дефект розвитку діафрагми, який здебільшого супроводжується проникненням органів черевної порожнини (ОЧП) у грудну клітку [4,7,9].

Погляди щодо етіології ВДК досі залишаються суперечливим, але більшість науковців вважають її багатфакторним захворюванням, у формуванні якого основну роль відіграють генетичні та екологічні фактори. За даними CDC (Centers for Disease Control and Prevention), у США приблизно 1:3600 немовлят народжуються з діафрагмальною килою [6]. ВДК може бути ізольованою аномалією або відмічатися у складі множинних вад розвитку. Найчастіші анеуплоїдії, пов'язані з ВДК, включають трисомію 18 хромосоми, трисомію 13 хромосоми, трисомію 21 хромосоми та синдром Тернера (45, X), мутації одного гена (GATA4, LRP2). Деякі синдроми, асоційовані з ВДК, включають синдром Паллістера Кілліана, синдром делеції 8p23.1, синдром Фрінса, синдром Корнелії де Ланге тощо. Повідомляється, що вплив тератогенних агентів, таких як мофетил мікофенолат, алопуринол та літій, під час вагітності пов'язаний з високою частотою ВДК у плода [5].

Поперечна перетинка та плевроперитонеальні мембрани є основними компонентами, які беруть участь у процесах онтогенезу діафрагми, формування якої завершується до 12-го тижня вагітності. Будь-яке порушення розвитку плевроперитонеальних мембран може призвести до дефекту діафрагми та ВДК у плода. За такої ситуації розміри дефекту варіюють від невеликого отвору заднього м'язового краю до повної відсутності діафрагми (рис. 1).

Формування кили, вміст якої становлять органи черевної порожнини, може перешкодити нормальному розвитку легенів і провокувати дві основні патологічні знахідки — гіпоплазію легень та аномальний розвиток легених судин. Гіпоплазія легенів асоціюється з помітним зменшенням розгалужень термінальних бронхіол та альвеол, частіше відзначається двобічно, але ураження з боку дефекту більш клінічно значуще, порівняно з контрлатеральною легенею. Ремоделювання легених судин проходять за рахунок потовщення артеріальних медіальних стінок із потенційним розвитком стійкої легеневої гіпертензії, перебіг якої погіршує дисфункція лівого шлуночка [3].

Інше припущення полягає в тому, що гіпоплазія легенів може бути основним причинним фактором у патофізіології ВДК. Якщо розвиток легеневої бруньки порушений, спостерігаються патологічні зміни у формуванні мезенхіми печінкової пластини, яка анатомічно тісно пов'язана з легенями, що призводить до дефекту діафрагми. Слабкість діафрагми може викликати її евертрацію, яка може бути прийнятою за ВДК. Діафрагмальна евертрація частіше зустрічається справа і не пов'язана з тяжкою формою легеневої гіпоплазії. Незалежно від причини легенева гіпоплазія аномальна легенева вазореактивність і легенева гіпертензія є основними чинниками захворюваності та смертності, пов'язаних із ВДК [2].

За локалізацією діафрагмальні кили класифікують на задньолатеральні, також відомі як грижі Бохдалека, та є найпоширенішим типом (70–75%), передні дефекти або кила Морганьї (23–28%) та центральні грижі (2–7%). Серед задньолатеральних кил у біль-

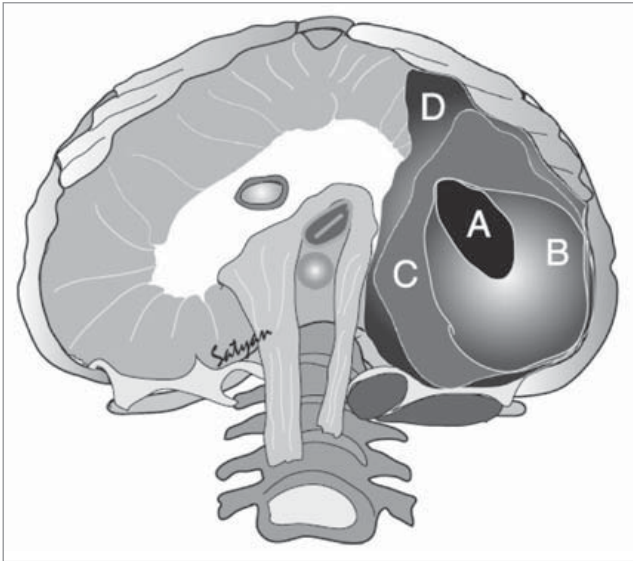


Рис. 1. Розміри дефекту діафрагми від малого (А) до діафрагмальної агенезії (D); дефекти В та С вважаються помірними і великими [2]

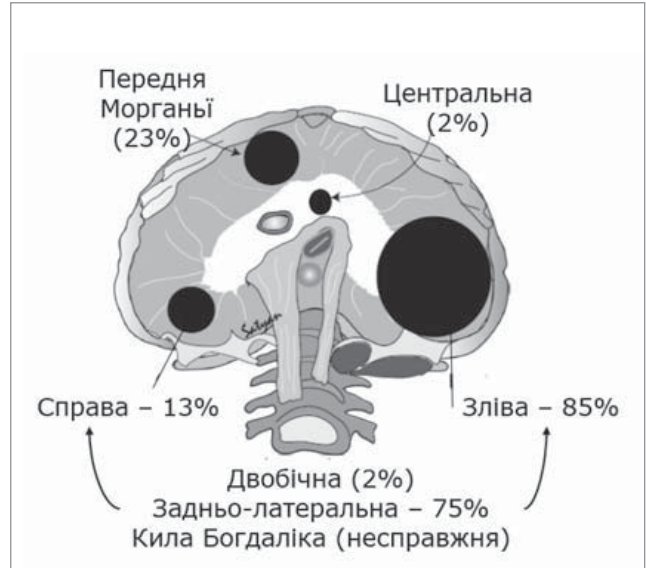


Рис. 2. Класифікація вроджених діафрагмальних гриж за локалізацією [2]

шості випадків зустрічаються лівобічні кили (85%), рідше — з правого боку (13%) або двобічні (2%) [2,5]. Схематичне зображення різних типів діафрагмальних кил наведено на рис. 2.

Наводимо два клінічні випадки ВДК, діагностовані та проліковані в пацієнтів позанеонатального віку. Публікація матеріалів погоджена комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету; усі анамнестичні дані та результати обстежень опубліковані за згодою батьків дітей.

Клінічний випадок 1

Дитина Б. віком 6 місяців госпіталізована до хірургічного відділення центральної районної лікарні зі скаргами батьків на раптову появу неспокою в дитини, почастішання та утруднення дихання, блідість шкірних покривів, відсутність випорожнень протягом 2 діб, однократне блювання «кавовою гущею».

З анамнезу відомо, що дитина народилася від I вагітності, яка перебігала на тлі токсикозу в першому триместрі, I пологів у термін гестації 40–41 тиждень природнім шляхом на тлі слабкості пологової діяльності, з масою тіла 3600 г, довжиною тіла 54 см. Відмічається природжена вада розвитку: колобома обох очей та птоз, з приводу чого перебуває на диспансерному обліку в окуліста. 2 місяці потому отримувала стаціонарне лікування з приводу інфікування вірусом SARS-CoV-2 (PHK+).

За результатами об'єктивного обстеження, стан дитини оцінено як тяжкий за рахунок

дихальної недостатності II ступеня, інтоксикаційного синдрому. Свідомість збережена, але відмічаються ознаки збудження. Намагається вибрати певне положення тіла. Аускультативна та перкуторна картина над легеньми патологічна: послаблення дихання справа, тимпанічний звук справа нижче 4 міжребер'я. Живіт при пальпації м'який, не болючий. Перистальтика послаблена. Симптоми подразнення очеревини негативні. Діурез достатній, самостійного відходження випорожнення немає.

Під час проведення оглядової та контрастної рентгенографії ОГК та ОЧП візуалізовано петлі кишечника у правій половині грудної клітки (рис. 3).

За даними комплексного клініко-лабораторного та клінічного обстеження дитини встановлено клінічний діагноз основний «Вроджена несправжня правобічна діафрагмальна кила; ускладнення: дихальна недостатність II ступеня; супутній: вроджена колобома обох очей, двобічний птоз».

Проведено оперативне втручання. Після верхньої косої правобічної лапаротомії під час огляду правого купола діафрагми виявлено дефект діафрагми розміром 2–4 см, овоїдної форми, розташований задньолатерально, а через цей дефект внутрішні ОЧП дислоковані у плевральну порожнину. Дислоковані органи (петлі тонкої кишки, висхідної та поперечної товстої кишки) життєздатні, без патологічних змін. Проведено низведення ОЧП через дефект діафрагми, пластику дефекту діафрагми

місцевими тканинами. Післяопераційний період — без ускладнень.

Дитина виписана додому в задовільному стані через 14 діб.

Клінічний випадок 2

Дитина Н. віком 10 місяців госпіталізована до центральної районної лікарні зі скаргами батьків на неспокій дитини, почастищення дихання, зміну кольору шкіри, відмову від їжі. Об'єктивно відмічалися прояви дихальної недостатності II ступеня, патологічна аускультативна картина з боку легенів.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від I вагітності та I пологів у 39–40 тижнів із масою тіла 3200 г, довжиною тіла 52 см. Зі слів матері, вагітність перебігала задовільно, дитина росла і розвивалася відповідно до віку, на диспансерному обліку не перебувала.

Після первинного огляду, лабораторного та інструментального обстеження, включаючи оглядову рентгенографію ОГК встановлено попередній діагноз «Позалікарняна двобічна пневмонія. Дихальна недостатність II ступеня. Піопневмоторакс (?)».

Після стабілізації стану, налагодження венозного доступу, інфузійної та антибактеріальної терапії, кисневої підтримки дитина в ургентному порядку переведена виїзною транспортною бригадою до хірургічного відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької МР, де їй проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, у тому числі контрастна рентгенографія ОГК та ОЧП, ультразвукове дослідження серця, органів ОЧП і позаочеревинного простору (рис. 4).

За даними комплексного клініко-лабораторного та клінічного обстеження дитини встановлено клінічний діагноз основний «Вроджена хибна лівобічна діафрагмальна кила; ускладнення: дихальна недостатність II ступеня».

В ургентному порядку проведено оперативне втручання: лапаротомію, пластику дефекту діафрагми місцевими тканинами. Дитина виписана додому в задовільному стані через 10 діб на тлі відсутності патологічних змін клінічних та інструментальних показників.

Обговорення. За даними літератури, у більшості випадків ВДК діагностується антенатально або відразу після народження, але у 2–20% — після першого місяця життя [1, 3, 5]. У позанеонатальному періоді ВДК проявляється широким спектром клінічних симптомів, що може зумовити її хибну інтерпретацію, затримку діагностики та встановлення помилкового

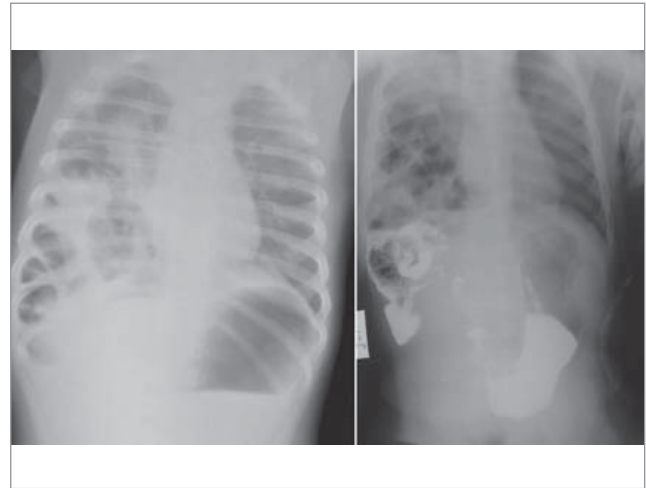


Рис. 3. Оглядова й контрастна рентгенограма ОГК та ОЧП пацієнта (візуалізуються петлі кишечника у правій половині грудної клітки)

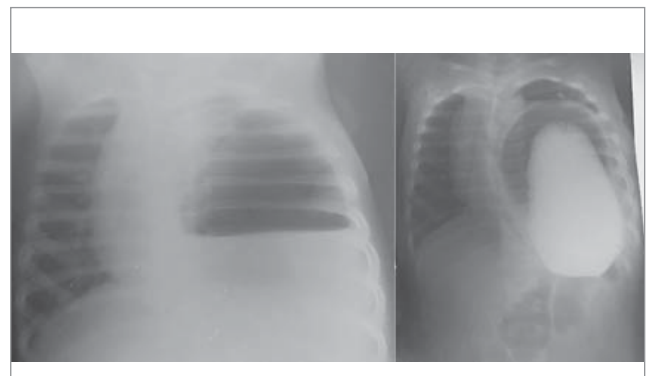


Рис. 4. Оглядова і контрастна рентгенограма ОГК та ОЧП пацієнта (візуалізується шлунок у лівій половині грудної клітки)

діагнозу. Пізній прояв ВДГ може бути пов'язаний з невеликим дефектом діафрагми, відсутністю легеневої гіпоплазії та відповідно респіраторного дистрес-синдрому, закриття дефекту печінкою або селезінкою, а її маніфестація — з підвищенням внутрішньочеревного тиску за звичного навантаження, дефекації, кашлю тощо [8]. ВДК запідозрюють у дітей старшого віку з невеликими вродженими дефектами діафрагми на тлі респіраторних або шлунково-кишкових симптомів, включаючи хронічний кашель, рецидивні легеневі інфекції, плевральний випіт, пневмонію або дисфагію. Кишкова непрохідність може бути ознакою ВДК, оскільки порушення звичного обертання кишечника під час внутрішньоутробного розвитку є загальним явищем. Також ВДК може бути випадковою знахідкою за допомогою рентгенографії грудної клітки або інших методів візуалізації. У таких пацієнтів ступінь респіраторних симптомів корелює зі ступенем гіпоплазії легенів і може не бути вираженим [5]. Незважаючи на те, що пізня діагностика ВДК може призведе-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

сти до підвищеного рівня захворюваності дітей, лікування в старшому віці має кращі результати, на відміну від неонатального періоду [1].

Висновки

Незважаючи на сприятливіший перебіг вродженої ВДК в дітей віком від 1 місяця, він може набувати блискавичного характеру та асоціюватися з небезпекою для їхнього життя. Це зумовлює необхідність виконання відповідного

диференційно-діагностичного комплексу усім дітям із гострими або хронічними дихальними розладами та кишковою патологічною симптоматикою, у тому числі проведення грамотної інтерпретації результатів оглядової та контрастної рентгенографії органів грудної клітки та черевної порожнини.

Джерела фінансування. Самофінансування.
Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Baerg J, Kanthimathinathan V, Gollin G. (2012). Late-presenting congenital diaphragmatic hernia: diagnostic pitfalls and outcome. (2012). *Hernia*. 16(4): 461–466. doi: 10.1007/s10029-012-0906-5.
- Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. (2017). Congenital Diaphragmatic hernia — a review. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 3: 6. doi: org/10.1186/s40748-017-0045-1.
- Dumpa V, Chandrasekharan P. (2020). Congenital Diaphragmatic Hernia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556076/>.
- Gorbatyuk OM, Makedonsky IA, Kurilo HV. (2019). Modern strategies of the diagnostics, surgical correction and prevention of congenital anomalies in newborns. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 4 (34): 88–97. [Горбатюк ОМ, Македонський ІО, Курило ГВ. (2019). Сучасні стратегії діагностики, хірургічної корекції та профілактики вроджених вад розвитку у новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 4 (34): 88–97]. doi: 10.24061/2413-4260.IX.4.34.2019.10.
- Longoni M, Pober BR, High FA. (2020). Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. In ed Adam MP, Ardinger NH, Pagon RA et al. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1359/>.
- Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, Correa A, Alverson CJ, Lupo PJ, Riehle Colarusso T, Cho SJ, Aggarwal D, Kirby RS. (2019). National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. *Birth Defects Research*. 111 (18): 1420–1435. doi: org/10.1002/bdr2.1589.
- Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey JAM, Brindle M, Chiu P, Cogswell A, Dakshinamurti S, Flageole H, Keijzer R, McMillan D, Oluyomi Obi T, Pennaforte T, Perreault T, Piedboeuf B, Riley SP, Ryan G, Synnes A, Traynor M, The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative. (2018). Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 190 (4): 103–112. doi: org/10.1503/cmaj.170206.
- Salocha AF, Borys OYa, Ivanochko RV. (2020). Is congenital diaphragmatic hernia a pathology of the neonatal period only? *Peadiatric Surgery. Ukraine*. 2 (67): 91–95. [Салоха АФ, Борис ОЯ, Іваночко РВ. (2020). Чи є вроджена діафрагмальна грижа патологією лише періоду новонародженості? *Хірургія дитячого віку*. 2 (67): 91–95]. doi: 10.15574/PS.2020.67.91.
- Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, Storme L, Deprest J, Schaible T, van Heijst A, Tibboel D, CDH EURO Consortium. (2016). Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus — 2015 Update. *Neonatology*. 110 (1): 66–74. doi: 10.1159/000444210.

Відомості про авторів:

Бабінцева Анастасія Генадівна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>.

Ходзинська Юліана Юрївна — аспірант каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <http://orcid.org/0000-0002-4137-1073>.

Хома Микола Васильович — зав. відділення дитячої хірургії КНП «Міська дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Чернівці, вул. Буковинська, 4.

Басістий Степан Іванович — зав. відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Міська дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Чернівці, вул. Буковинська, 4.

Макарова Олена Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. догляду за хворими та вищої мед сестринської освіти ДМУ.

Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <http://orcid.org/0000-0003-3348-2440>.

Стаття надійшла до редакції 01.11.2020 р.; прийнята до друку 17.03.2021 р.

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

15-17 червня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

26

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- V спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:

- Українське товариство фізичної та реабілітаційної медицини
- Всеукраїнське об'єднання фізичних терапевтів
- Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України»
- Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Львівське обласне товариство неврологів
- Львівський осередок ВГО «Асоціація перинатологів України»
- Рада молодих лікарів Львівщини
- Львівський обласний центр громадського здоров'я
- ЛОЦ екстреної медичної допомоги та медицини катастроф

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:



ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



Інформаційні партнери:



ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 15 червня** Науково-практична конференція «Неврологічна патологія - нові тенденції в діагностиці та лікуванні з позиції міждисциплінарного підходу»
- 15 червня** Науково-практична конференція «Актуальні аспекти діяльності лабораторій в умовах реформування медичної галузі»
- 15 червня** Семінар «Сервіс в медичному закладі: від черги в поліклініці до безпеки медика та пацієнта»
- 15 червня** Майстер-клас «Тест ABILHAND-Kids для оцінки функції руки пацієнта з ДЦП»
- 15 червня** Майстер-клас з надання домедичної допомоги потерпілим «Базисна допомога CPR/BLS та використання зовнішнього автоматичного дефібрилятора AED»
- 15 червня** Школа практичної фізіотерапії BTL з ударно-хвильової терапії та лазеру високої ефективності HILT
- 16 червня** Фахова школа «Репродуктивне здоров'я від А до Я»
- 16 червня** Науково-практична конференція «Реабілітація патології опорно-рухового апарату»
- 16 червня** Практичний семінар «Новітні технології в променевій діагностиці»
- 16 червня** Тренінг «Відносини в компанії на нейрогормональному рівні. Як відносини в компанії впливають на клієнта»
- 16 червня** Презентація Супер Індуктивної системи
- 17 червня** Майстер-клас «Формування практичних складових комплексу нейрореабілітаційних послуг»



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
тел.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

ANTIBIOTIC RESISTANCE



4th INTERNATIONAL CONGRESS

NOVEMBER, 13–14, 2021

[ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM](https://antibiotic-congress.com)