

ISSN: 2706-8757

Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

2 (86) 2021

Наш підписний індекс 22811



АКУШЕРСТВО

ГІНЕКОЛОГІЯ

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2021

ФРАНЦІЯ

Цистит?

Безсимптомна
бактеріурія?

Набряки?

Дбайливий захист
моєї вагітності
від чуйного лікаря,
комплексний вплив
журавлини
та лактобактерій



Фітолізін® Актив (Phytolysin® Active)
дієтична добавка

Склад: 1 капсула містить: активні інгредієнти: екстракт плодів журавлини великоплідної (300:1) (*Vaccinium macrocarpon*), ліофілізовані пробіотичні молочнокислі бактерії *Lactobacillus acidophilus* SD-5212 (2,5x10⁹ КУО); допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, стеарат магнію, гіпромелоза (оболонка капсули). **Рекомендовано:** до раціону харчування як додаткове джерело проантоціаніднів та пробіотика *Lactobacillus acidophilus*, при: поширенні патогенних бактерій - збудників інфекційних запалень сечовивідних шляхів (цистит) для профілактики та в комплексній терапії; під час антибіотикотерапії, та після завершення лікування інфекційних захворювань сечовивідних шляхів з метою нормалізації мікрофлори; при сечокам'яній хворобі; у тому числі у вагітних жінок; при порушеннях природного балансу мікрофлори сечостатевої системи. **Спосіб вживання:** дітям від 3 років та дорослим по 1 капсулі на добу під час їжі. Вагітним жінкам по 1 капсулі на добу під час їжі або згідно рекомендацій лікаря. Термін вживання: 10-25 днів або згідно рекомендацій лікаря. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до компонентів. Продукт не призначений для парентерального застосування. Не може бути використаний в якості єдиного джерела харчування. Перед вживанням рекомендовано проконсультуватися з лікарем. **Умови зберігання:** зберігати у сухому, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. **Строк придатності:** 2 роки. **Не є лікарським засобом. Без ГМО. Форма випуску:** по 10 капсул у блистерах. Маса нетто: 575 мг ± 5%. **Виробник:** Зі NATURE, Les Tiolans, 03 808 Saint Bonnet de Rochefort, Франція для Фармацевтичного заводу «ПОЛЬФАРМА» С.А., вул. Пельпінська 19, 83-200, Староґард Іданьски, Польща, тел.: +48 22 364 61 00, факс: +48 22 364 61 02.

ТОВ «Польфарма ЮА»: вул. Іллінська 8,11 вхід, 5 поверх, 04070, Київ, Україна. Тел.: (044) 498 93 87. Інформація про дієтичні добавки для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Не є лікарськими засобами. Фітолізін Актив. Висновок ДСЄЕ № 8/2302 від 12.08.2016 р.

polpharma



13.10.2021

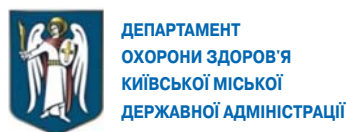
**V науково-практична конференція,
Присвячена **WORLD THROMBOSIS DAY****

«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
ME
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 преформідних 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)
Говсєєв 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)
Ґубертус фон Фосс (м. Мюнхен, Німеччина)	Лазориниєць В.В. (м. Київ, Україна)	Хусаїн 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 ПР 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 № 5 від 26.05.2021

Підписано до друку 26.06.2021 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. №27.06/01 від 27.06.2021

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

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 Roctislav 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)
Korenev M.M. (Kharkiv, 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)
Slieпов 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. 5 from 26.05.2021
Passed for printing 26.06.2021

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. 27.06/01 from 27.06.2021
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

2 (86) 2021

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю.

Поліпшення ефективності лікування інфекції сечовивідних шляхів у вагітних

7

Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф.,
Руднев О.О., Пустовалова О.І.

Алергічний цілорічний риніт у дітей: ефективність і безпечність застосування препарату «Ергоцетал»

12

Сіромаха С.О., Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю.,
Поворозник Н.В., Лазоришинець В.В.

Особливості діагностики патології серця та магістральних судин у вагітних. Досвід національної мультидисциплінарної команди

17

Боднар П.Я., Боднар Я.Я.,
Боднар Т.В., Кривокульський Б.Д.

Характеристика функціонального стану гемостазу у жінок після пангістеректомії I типу залежно від індексу маси тіла

24

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

Диференційна діагностика тромбоцитопенії під час вагітності: клінічні і діагностичні алгоритми

28

Колоскова О.К., Крецу Н.М., Білоус Т.М.

Щодо окремих клініко-параклінічних маркерів сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції в новонароджених

41

Неділько В.П., Скибан Г.В., Пінчук Л.П.

Вплив біологічних та медико-соціальних факторів на формування схильності підлітків шкільного віку до негативної поведінки

49

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Davydova Iu.V., Lymanckaya A.Yu.

Improvement of effectiveness in treatment for urinary tract infection in pregnant women

Umanets T.R., Lapshyn V.F.,
Rudnev A.A., Pustovalova O.I.

Perennial allergic rhinitis in children: efficiency and safety of using «Ergocetal»

Siromaha S.O., Davidova Yu.V., Lymancka A.Yu.,
Povoroznik N.V., Lazoryshynets V.V.

Features of diagnosis of pathology of the heart and main vessels in pregnant women. Experience of the national multidisciplinary team

Bodnar P.Ya., Bodnar, Ya.Ya.
Bodnar T.V., Kryvokulsky B.D.

Characteristics of the functional status of hemostasis in women after type I hysterectomy according to their body mass index

Naumchik O.M., Davydova Yu.V., Limanska A.Yu.

Differential diagnosis of thrombocytopenia during pregnancy: clinical and diagnostic algorithms

Koloskova O.K., Krets N.M., Bilous T.M.

Certain clinical and paraclinical markers of sepsis-induced myocardial dysfunction in newborn

Nedelko V.P., Skiban G.V., Pinchuk L.P.

Influence of biological and medico-social factors on the formation of schoolchildren's predisposition to negative behavior

ЖИТТЯ БЕЗ АЛЕРГІЇ!



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

РП МОЗ України №УА/17457/01/01 від 30.05.2019.

Інформація наведена в скороченому вигляді. Більш детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Реклама лікарського засобу. Відпускається без рецепта. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією на лікарській засіб.

ОГЛЯДИ

Мочульська О.М.

Особливості патогенезу свербіжних та протисвербіжної терапії в дітей з алергодерматозами (огляд літератури)

57

*Кісельова М.М., Поціурко О.В.,
А.В. Комар, Н.В. Камуть*

Достовірні і сумнівні діагностичні критерії раннього неонатального сепсису

68

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Менеджмент у випадку мертвонародження

75

ДАЙДЖЕСТ

Нерознак Ю.П., Давидова Ю.В.

«Life style modification» у будь-який період життя жінки. Правда і міфи про сіль

94

ТЕЗИ КОНФЕРЕНЦІЇ

Алиева Шафаг Эльдар кызы

Особенности мазков Папаниколау у женщин репродуктивного периода жизни с папилломавирусом 16, 18

96

REVIEWS

Mochulska O.M.

Features of pathogenesis of itch and anti-itch therapy in children with allergic dermatosis (literature review)

*Kiselyova M.M., Potsiurko O.V.,
Komar A.V., Kamut N.V.*

Reliable and questionable diagnostic criteria for early-onset sepsis

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

Management of Stillbirth

DIGEST

Neroznak Yu.P., Davydova Iu.V.

«Life style modification» in any period of a woman's life. Truth and myths about salt

THE CONFERENCE ABSTRACTS

Aliyeva Shafag Eldar

Features of Pap smears in women of reproductive life with papillomavirus 16, 18

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 618.3:616.98-08:616-085.322

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська

Поліпшення ефективності лікування інфекції сечовивідних шляхів у вагітних

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 7-11; doi 10.15574/PP.2021.86.7

For citation: Davydova YuV, Limanska AYU. (2021). Improvement of effectiveness in treatment for urinary tract infection in pregnant women. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 7-11. doi 10.15574/PP.2021.86.7

Мета — оцінити ефективність застосування препарату Фітолізин Актив як терапії супроводу інфекції сечовивідних шляхів у вагітних.

Матеріали та методи. Досліджено ефективність препарату Фітолізин Актив (по 1 капсулі на добу впродовж 21 доби) у комплексному лікуванні інфекції сечовивідних шляхів порівняно з групою вагітних, які застосовували традиційну антимікробну терапію. Першу групу становили 27 вагітних, які отримували комплексне лікування (антибіотикотерапія + препарат Фітолізин Актив), другу — 25 жінок, які застосовували лише антибіотикотерапію. Серед вагітних першої групи симптомний гестаційний цистит мали 9 (33,3%) жінок, а другої групи — 8 (32%) осіб.

Результати. Ефективність комбінованої терапії із застосуванням препарату Фітолізин Актив доведена суттєвим поліпшенням загального самопочуття і зникненням симптомів циститу у 8 (88,9%) жінок порівняно із 5 (62,5%) особами групи лікування лише антимікробними препаратами. Після лікування з додаванням до антибіотикотерапії препарату Фітолізин Актив збудник *Escherichia coli*, який найчастіше діагностується при цій патології, спостерігався в 1 (3,7%) жінки порівняно з вагітними другої групи — 5 (20%) випадків. Також у 25 (92,6%) жінок першої групи не відмічалось рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів упродовж 3 місяців.

Висновки. Комплексне лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних із застосуванням препарату Фітолізин Актив є ефективнішим за використання лише антибіотикотерапії, що доведено високим показником елімінації збудника і відсутністю рецидивів інфікування впродовж 3 місяців.

Синергічна дія двох активних компонентів препарату Фітолізин Актив (Polpharma) — проантіціанідинів журавлини та *Lactobacillus acidophilus* — сприяє поліпшенню ефективності лікування й профілактики рецидивів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи.

На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, інфекції сечовивідних шляхів, лікування, фітотерапія, журавлина, лактобактерії.

Improvement of effectiveness in treatment for urinary tract infection in pregnant women

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 Phytolysin Active prescription in therapy of urinary tract infections in pregnant women.

Materials and methods. The efficacy of Phytolysin Active (1 capsule per day for 21 days) in the complex treatment for urinary tract infection was studied in comparison with the group of pregnant women using traditional antimicrobial therapy. The first group consisted of 27 pregnant women who received complex treatment (antibiotic therapy + Phytolysin Active), the second consisted of 25 women who used exclusively antibiotic therapy. Among pregnant women in the first group, symptomatic gestational cystitis was observed in 9 (33.3%) cases, and in the second group in 8 (32%) patients.

Results. The effectiveness of combination therapy with the use of Phytolysin Active was proved by significant improvement in general well-being and disappearance of cystitis symptoms in 8 (88.9%) women compared with 5 (62.5%) patients in the treatment group who used exclusively antimicrobial drugs. After treatment with the addition of Phytolysin Active to antibiotic therapy, *Escherichiacoli* pathogen, which is most often diagnosed in this pathology, was observed in 1 (3.7%) women compared to 5 (20%) cases in the second group. Also, 25 (92.6%) women of the first group had no recurrence of urinary tract infections for 3 months.

Conclusions. Complex treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women with the use of the drug Phytolysin Active is more effective than the use of antibiotic therapy alone, which is proved by the high rate of the pathogen elimination and absence of infection recurrence for 3 months. The synergistic action of two active components of Phytolysin Active (Polpharma) – cranberry proanthocyanidins and *Lactobacillus acidophilus* – improves the effectiveness of treatment and prevents relapse.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution. The informed consent of women was obtained for the research.

The authors declare no conflicts of interest.

Key words: pregnancy, urinary tract infections, treatments, herbal medicine, cranberry, lactobacilli.

Улучшение эффективности лечения инфекции мочевыводящих путей у беременных

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская

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

Цель — оценить эффективность назначения препарата Фитолизин Актив в качестве терапии сопровождения инфекции мочевыводящих путей у беременных.

Материалы и методы. Исследована эффективность препарата Фитолизин Актив (по 1 капсуле в сутки на протяжении 21 суток) в комплексном лечении инфекции мочевыводящих путей по сравнению с группой беременных, применяющих традиционную антимикробную терапию. Первую группу составили 27 беременных, получавших комплексное лечение (антибиотикотерапия + препарат Фитолизин Актив), вторую — 25 женщин, использовавших исключительно антибиотикотерапию. Среди беременных первой группы симптомный гестационный цистит наблюдался в 9 (33,3%) случаях, а второй группы — у 8 (32%) пациенток.

Результаты. Эффективность комбинированной терапии с применением препарата Фитолизин Актив доказана существенным улучшением общего самочувствия и исчезновением симптомов цистита у 8 (88,9%) женщин по сравнению с 5 (62,5%) пациентками группы лечения исключительно антимикробными препаратами. После лечения с добавлением к антибиотикотерапии препарата Фитолизин Актив возбудитель *Escherichia coli*, наиболее

часто діагностується при даній патології, спостерігалося у 1 (3,7%) жінки порівняно з вагітними другої групи — 5 (20%) випадків. Також у 25 (92,6%) жінок першої групи не спостерігалося рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів на протязі 3 місяців.

Висновки. Комплексне лікування бессимптомної бактеріурії у вагітних з використанням препарату Фітолізин Актив є більш ефективним, ніж застосування виключно антибіотикотерапії, що доведено високим показателем елімінації збудителя та відсутністю рецидивів інфікування на протязі 3 місяців. Синергічне дієння двох активних компонентів препарату Фітолізин Актив (Polpharma) — проантицианидинів клюкви та *Lactobacillus acidophilus* — сприяє підвищенню ефективності лікування та профілактики рецидивів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Хельсинської декларації. Протокол дослідження прийнятий Локальним етичним комітетом закладу. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, інфекції сечовивідних шляхів, лікування, фітотерапія, клюква, лактобактерії.

На сьогодні інфекція сечовивідних шляхів є поширеним гестаційним ускладненням, частота якого не має тенденції до зниження. Відсутність своєчасної та адекватної терапії цієї патології під час вагітності призводить до розвитку гестаційного пієлонефриту, загрози невиношування, перинатальної захворюваності [7].

Бессимптомну бактеріурію (ББ), за загальноприйнятими у світі визначеннями Американського товариства інфекційних хвороб, встановлюють при виділенні $\geq 10^5$ бактерій в 1 мл сечі, отриманої від осіб, які не мають клінічних симптомів із боку сечовивідних шляхів. Розвиток ББ у вагітних пояснюють, зокрема, тим, що здатність слизової оболонки сечового міхура до фагоцитозу бактерій під час вагітності частково втрачається [5]. Для діагностики ББ рекомендують використовувати такі критерії: 1) виділення одного і того ж виду бактерій у кількості $\geq 10^5$ КУО/мл у 2 послідовних посівах сечі, отриманої від вагітної без клінічних ознак інфекції сечовивідних шляхів з інтервалом понад 24 год або одноразово — при заборі сечі катетером. Обґрунтування даних критеріїв полягає в тому, що при одноразовому посіві вільно випущеної сечі у вагітних у 40% випадків можлива зовнішня контамінація мікроорганізмами зі шкіри промежини (хибно позитивний результат) і відсутнє підтвердження повторним посівом сечі. Таким чином, за умовою двократного посіву сечі відбувається захист певної категорії вагітних від нераціонального використання антибіотиків.

У здорових невагітних жінок ББ спонтанно регресує в 73–85% випадків, ризик розвитку інфекцій сечовивідних шляхів на тлі ББ становить усього 3–4% [3], однак під час вагітності частота цієї патології суттєво підвищується. Так, у жінок із ББ, яку не лікували під час вагітності, у 20–50% випадків розвивається гострий цистит, в 30–40% — гострий пієлонефрит [3,4]. У більшості вагітних ББ відображає колонізацію періуретральної ділянки, що була ще до

вагітності. ББ у вагітних навіть без розвитку клінічно вираженої симптоматики може призвести до передчасних пологів, анемії, низької маси новонародженого і внутрішньоутробної загибелі плода [4,8]. На відміну від цього, лікування ББ на ранніх термінах вагітності достовірно знижує частоту розвитку гострого пієлонефриту на пізніших термінах (II–III триместр) до 70–80% і мінімізує ускладнення для плода [4,8]. За даними J. Scharr, F. Smaill, у вагітних із ББ, яку не лікували під час вагітності, частота гострого пієлонефриту становить 30% порівняно з 1,8% у жінок, яким проводили елімінацію збудника ББ [10]. Аналіз результатів (огляд Cochrane 2015) 14 рандомізованих досліджень за участю 2000 жінок показав, що антибактеріальне лікування ББ, виявленої під час допологового скринінгу, порівняно з плацебо або відсутністю лікування достовірно знижує ризик розвитку пієлонефриту (95% ДІ: 0,13–0,41), передчасних пологів (95% ДІ: 0,11–0,62), персистоючої бактеріурії під час пологів (95% ДІ: 0,18–0,53), низької маси тіла при народженні (95% ДІ: 0,45–0,93) [11]. Виникненню бактеріурії сприяють особливості як макроорганізму (дефекти місцевих захисних механізмів із недостатнім виробленням нейтралізуючих антитіл), так і мікроорганізму, що володіє певним набором вірулентності (адгезини, гемолізін, К-антиген і ін.) [6].

Основними збудниками інфекції сечовивідних шляхів у вагітних, так само як і в не вагітних, є мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*, переважно *E. coli* (65–90%), значно рідше *Klebsiella spp.* (7,6–8,8%), *Enterobacter spp.* (1,8–9,2%), *Staphylococcus spp.* (3,4–15%) і *Streptococcus agalactiae* (2–10%) [1,6,11]. Ще рідше інфекція може викликатися *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, а також *Chlamydia trachomatis* [4]. Найчастіше збудником інфекції сечовивідних шляхів у вагітних є нормальна мікрофлора, яка колонізує ділянку уретри. Наприклад, уропатогенні штами *E. coli* висхідним шляхом потрапляють

Таблиця 1

Ефективність комбінованої терапії із застосуванням препарату Фітолізин Актив при гестаційному циститі, абс. (%)

Симптом / лабораторний показник	Група 1 (антибіотикотерапія + препарат журавлини і лактобацил), n=9		Група 2 (антибіотикотерапія), n=8	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Дизурія	9 (100)	0	8 (100)	1 (12,5)**
Лейкоцитурія	9 (100)	0	8 (100)	1 (12,5)**
Бактеріурія	9 (100)	0	8 (100)	0
Біль	8 (88,9)	0	8 (100)	0
Наявність солей в осаді сечі	8 (88,9)	1 (11,1)*	6 (75)	5 (62,5)*,**

Примітки: *p<0,05 порівняно до і після лікування; ** – p<0,05 порівняно між групами після лікування.

до периуретральної ділянки завдяки наявності спеціальних механізмів вірулентності (фімбрії, джгутики, а також здатність формувати біоплівки). Найважливішим фактором вірулентності уропатогенних штамів *E. coli* та інших мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* є їх здатність прикріплюватися до уротелію за рахунок адгезинів – ворсинок I типу (pili); P-ворсинок (pap); S-ворсинок (sfa), антигенів полісахаридної капсули та ін., що дає змогу мікроорганізмам не тільки накопичуватися на поверхні слизової оболонки сечових шляхів (колонізувати), але й потрапляти до тканин, формувати біоплівки, особливо при послабленні місцевих і загальних захисних механізмів організму людини [2,9]. Суттєвим є взаємозв'язок мікробіоти піхви і нижніх відділів сечовидільної системи, оскільки при захворюваннях запального характеру сечового і статевого трактів в інфекційний процес втягуються обидві системи.

Основним методом лікування інфекції сечовивідних шляхів у вагітних є антибіотикотерапія згідно з чутливістю мікроорганізмів. Безумовно, антибіотикотерапію ББ у вагітних не можна вважати безпечним методом лікування. Відомо, що дія антибіотиків може спричинити порушення і зміни видового складу кишкової мікробіоти. Відомі ризики антибіотикотерапії у вагітних диктують необхідність обмежити призначення антимікробних препаратів і шукати альтернативні підходи до медикаментозного лікування.

Фітотерапія належить до альтернативних методів лікування інфекції сечовивідних шляхів, а згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів 2010 р., препарати журавлини мають доказову базу лише за умови стандартизації екстракту й вмісту проантоціанидину А у добовій дозі 36 мг.

Препарат Фітолізин Актив (Polpharma) створений на основі журавлини і містить унікальні проантоціанидини-А, які попереджують прикріплення *E. coli* до стінки сечовивідних шляхів. Друга складова – пробіотик (*Lactobacillus acidophilus*) сприяє очищенню потенційних резервуарів уропатогенної *E. coli*.

У разі виявлення у вагітних ББ у недіагностичних титрах (<10⁵ КУО/мл) та при виникненні рецидивів рекомендують призначати фітопрепарати.

Вищезазначене й обумовило мету дослідження.

Мета дослідження – оцінити ефективність терапії призначення препарату Фітолізин Актив як терапії супроводу інфекції сечовивідних шляхів у вагітних.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено вагітних з інфекцією сечовивідних шляхів, розподілених на дві групи залежно від отриманого лікування. Так, першу групу становили 27 вагітних, які отримували комплексне лікування (антибіотикотерапія + пре-

Таблиця 2

Ефективність лікування за показником елімінації збудника інфекції сечовивідних шляхів, абс. (%)

Збудник	Група 1 (антибіотикотерапія + препарат журавлини і лактобацил), n=9		Група 2 (антибіотикотерапія), n=8	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<i>Escherichia coli</i>	20 (74,07)	1 (3,7)*	21 (84)	5 (20)*,**
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (7,4)	0	4 (16)	0
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	4 (14,8)	0%	5 (20)	0
<i>Streptococcus faecalis</i>	5 (18,5)	0%	5 (20)	1 (4)

Примітка: * – p<0,05 порівняно до і після лікування; ** – p<0,05 порівняно між групами після лікування.

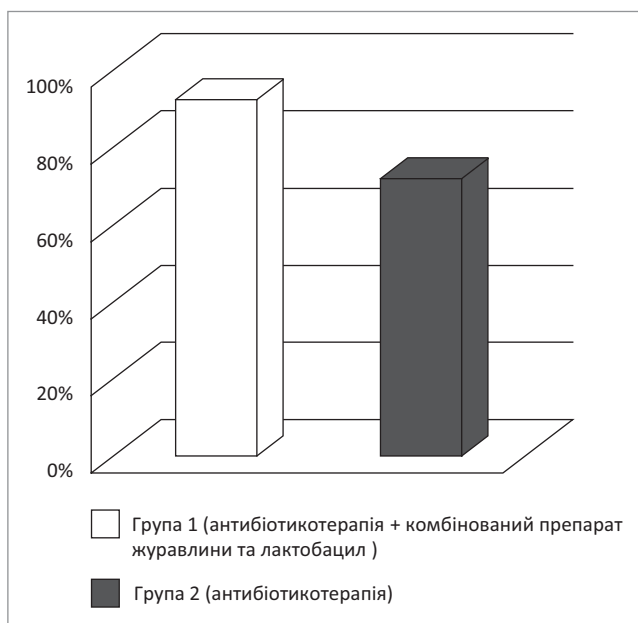


Рис. Дослідження ефективності терапії інфекції сечовивідних шляхів у попередженні рецидивів інфікування (%)

парат Фітолізин Актив), другу – 25 жінок, які застосовували лише антибіотикотерапію. Серед вагітних першої групи симптомний гестаційний цистит мали 9 (33,3%) жінок, а другої групи – 8 (32%) пацієнток. Усі пацієнтки першої групи отримували антибіотикотерапію згідно з чутливістю і препарат Фітолізин Актив по 1 капсулі на добу. Лікування препаратом Фітолізин Актив продовжували впродовж 18–21 доби.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстеження жінок показало, що в обох групах спостерігалися симптоми гестаційного циститу, а саме – дизурія, лейкоцитурія, больові відчуття в ділянці проєкції сечового міхура. Так, у групі вагітних, які отримували комбіновану терапію, симптомний цистит спостерігався у 9 (33,3%) жінок, а в другій групі – у 8 (32%) осіб. Ефективність комбінованої терапії з використанням препарату Фітолізин Актив доведена суттєвим поліпшенням загального самопочуття і зникненням симптомів циститу у 8 (88,9%) жінок порівняно з 5 (62,5%) у групі лікування лише антимікробними препаратами (табл. 1).

Важливо, що в першій групі із додаванням до базової терапії препарату Фітолізин Актив

наявність солей в осаді сечі спостерігалася в 1 (11,1%) жінки порівняно з жінками групи з традиційним лікуванням антимікробними препаратами – 5 (62,5%) випадків.

Враховуючи, що найчастішим і найагресивнішим збудником інфекції сечових шляхів є *E. coli*, досліджено ефективність комбінованого лікування за показником елімінації збудника (табл. 2).

За даними табл. 2, *E. coli* як збудник інфекції сечовивідних шляхів висівався в сечі 29 (74,07%) жінок першої групи і 21 (84%) пацієнтки другої групи. Після лікування з додаванням до антибіотикотерапії препарату Фітолізин Актив вищезазначений мікроорганізм спостерігався в 1 (3,7%) жінки порівняно з вагітними другої групи – 5 (20%) пацієнтів.

За даними рисунку, у групі жінок, які отримували комплексну терапію (антибіотик + Фітолізин Актив), у 25 (92,6%) жінок не спостерігалася рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів упродовж 3 місяців.

У другій групі не відмічалася рецидивів у 18 (72%) жінок. Отримані дані підтверджують ефективність комбінованої терапії інфекції сечовивідних шляхів у вагітних.

Висновки

На підставі отриманих результатів встановлено, що комплексне лікування ББ у вагітних із застосуванням препарату Фітолізин Актив є ефективнішим за використання лише антибіотикотерапії, що доведено високим показником елімінації збудника і відсутністю рецидивів інфікування впродовж 3 місяців.

На сучасному етапі фітопрепарати є реальною альтернативою антибіотикотерапії інфекції сечовивідних шляхів у ситуаціях виникнення кількості мікроорганізмів в посіві сечі $<10^5$ КУО/мл.

Синергічна дія **двох активних компонентів препарату Фітолізин Актив** (Polpharma) проантиціанідинів журавлини та *lactobacillus acidophilus* сприяє поліпшенню ефективності лікування й профілактики рецидивів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Ayoyi AO, Kikvi G, Bii C, Kariuki S. (2017). Prevalence, aetiology and antibiotic sensitivity profile of asymptomatic bacteriuria isolates from pregnant women in selected antenatal clinic from Nairobi, Kenya The Pan African Medical Journal. 26: 41. doi: 10.11604/pamj.2017.26.41.10975.
2. Centers for Disease Control and Prevention. (2010, Nov 19). Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guidelines from CDC, 2000. Recommendations and Reports. 59 (10): 1–32.
3. Farkash E, Wientraub AY, Sergienko R et al. (2012). Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 162: 24–27.
4. Glaser AP, Schaeffer AJ. (2015). Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. Urol Clin North Am. 42: 547–560. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.00.
5. Hazhir S. (2009). Asymptomatic bacteriuria in pregnant women. Urol J. 4 (1) 6: 24–27.
6. Matuszkiewicz–Rowinska J, Wieliczko M. (2015). Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. Arch Med Sci. 11: 67–77. doi: 10.5114/aoms.2013.39202.
7. Nicolle L.E. (2005). Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 40: 643–654.
8. Nicolle LE. (2015). Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. Lancet Infect Dis. 15 (11): 1252–1254. doi: 10.1016/S1473–3099(15)00145–0.
9. Perez–Moreno MO, Pico–Plana E, Grande–Armas et al. (2017). Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy and a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. J Med Microbiol. 66 (4): 454–460. doi: 10.1009/jmm.0.000465.
10. Scharf J, Smaill F. (2008). Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. Eur J Clin Invest. 38 (2): 50–57. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02009.x.
11. Smaill FM, Vazguez JC. (2015, Aug). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub3.

Відомості про авторів:

Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ПАГ 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 «ПАГ 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 10.03.2021 р.; прийнята до друку 15.06.2021 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. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-adress.

УДК 616.211-002:616-056.3-053.2-08

Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин, О.О. Руднєв, О.І. Пустовалова

Алергічний цілорічний риніт у дітей: ефективність і безпечність застосування препарату «Ергоцетал»

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 12-16; doi 10.15574/PP.2021.86.12

For citation: Umanets TR, Lapshyn VF, Rudnev AA, Pustovalova OI. (2021). Perennial allergic rhinitis in children: efficiency and safety of using «Ergocetal». Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 12-16. doi 10.15574/PP.2021.86.12

Мета — вивчити ефективність і безпечність застосування левоцетиризину («Ергоцетал») у дітей з цілорічним алергічним ринітом (ЦАР).

Матеріали та методи. Обстежено 30 дітей віком 6–16 років із ЦАР. Усім дітям для лікування ЦАР призначено левоцетиризин («Ергоцетал») по 5 мг у формі таблеток 1 раз/добу протягом місяця. Критеріями ефективності лікування були: регресія основних назальних і очних симптомів ЦАР (ринорея, закладеність носа, назальний свербіж, чхання, свербіж і почервоніння очей) за даними візуальної аналогової шкали; динаміка назальної еозинофілії в мазку-відбитку зі слизової носа.

Результати. Проведеними дослідженнями встановлено, що введення левоцетиризину «Ергоцетал» до монотерапії дітей шкільного віку з легким та інтермітуючим перебігом ЦАР дає позитивний терапевтичний ефект на назальні і очні симптоми, а також на інтенсивність еозинофільного запалення в слизовій оболонці носа. Встановлено хорошу переносимість і відсутність побічних ефектів «Ергоцетал» в обстежених дітей.

Висновки. Терапевтична ефективність, відсутність побічних реакцій, висока прихильність до лікування дають змогу рекомендувати левоцетиризин («Ергоцетал») як монотерапію при легкому й інтермітуючому перебігу ЦАР у дітей шкільного віку.

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: алергічний риніт, лікування, левоцетиризин.

Perennial allergic rhinitis in children: efficiency and safety of using «Ergocetal»

T.R. Umanets, V.F. Lapshyn, A.A. Rudnev, O.I. Pustovalova

SI «Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named after academic E.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine»

Purpose — to evaluate the efficacy and safety of levocetirizine («Ergocetal») in children with perennial allergic rhinitis (PAR).

Materials and methods. 30 children aged 6–16 years with PAR were examined. All children were prescribed levocetirizine («Ergocetal») 5 mg in the form of tablets once a day for a month for the treatment of PAR. The criteria for the effectiveness of the treatment were: regression of the main nasal and ocular symptoms of PAR (rhinorrhea, nasal congestion, nasal itching, sneezing, itching and redness of the eyes) according to the visual analogue scale (VAS); dynamics of nasal eosinophilia in a smearst from the nasal mucosa.

Results. The studies have shown that prescribe of levocetirizine «Ergocetal» in monotherapy for school-age children with mild and intermittent PAR had a positive therapeutic effect on nasal and ocular symptoms, as well as on the intensity of eosinophilic inflammation in the nasal mucosa. Established good tolerance and the absence of side effects of «Ergotal» in the examined children.

Conclusions. Therapeutic efficacy, absence of adverse reactions, high adherence to treatment make it possible to recommend levocetirizine («Ergocetal») as monotherapy for mild and intermittent PAR in school children.

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 patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: allergic rhinitis, treatment, levocetirizine.

Аллергический круглогодичный ринит у детей:

эффективность и безопасность применения препарата «Эргоцетал»

Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин, А.А. Руднев, О.И. Пустовалова

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

Цель — изучить эффективность и безопасность применения левоцетиризина («Эргоцетал») у детей с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР).

Материалы и методы. Обследовано 30 детей в возрасте 6–16 лет с КАР. Всем детям для лечения КАР назначен левоцетиризин («Эргоцетал») по 5 мг в форме таблеток 1 раз/сутки на протяжении месяца. Критериями эффективности лечения были: регрессия основных назальных и глазных симптомов КАР (ринорея, заложенность носа, назальный зуд, чихание, зуд и покраснение глаз) согласно данным визуальной аналоговой шкалы; динамика назальной эозинофилии в мазке-отпечатке со слизистой носа.

Результаты. Проведенными исследованиями показано, что включение левоцетиризина «Эргоцетал» в монотерапию детей школьного возраста с легким и интермиттирующим течением КАР имеет положительный терапевтический эффект на назальные и глазные симптомы, а также на интенсивность эозинофильного воспаления в слизистой оболочке носа. Установлена хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов «Эргоцетал» у обследованных детей.

Выводы. Терапевтическая эффективность, отсутствие побочных реакций, высокая приверженность к лечению позволяют рекомендовать левоцетиризин («Эргоцетал») в качестве монотерапии при легком и интермиттирующем течении КАР у детей школьного возраста.

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: аллергический ринит, лечение, левоцетиризин.

Алергічний риніт (АР) є однією з глобальних медико-соціальних проблем у світі. Рівень поширеності цієї патології в різних країнах світу становить від 2,9% до 54,1% і з часом збільшується [1,2,4–8,12,13]. В Україні ситуація з АР, зокрема в дітей, має негативні додаткові наслідки: поряд із високою поширеністю відзначається несвоєчасна діагностика внаслідок недостатньої вербалізації симптомів із боку дітей та некоректної їх інтерпретації батьками; ризик розвитку бронхіальної астми, риносинуситу і середнього отиту [5,12,13]. Крім того, АР суттєво впливає на якість життя дітей та їхніх батьків, погіршує соціальне життя і сон хворих, знижує їхню працездатність і негативно впливає на навчання дітей у школі [6,11,12,14].

Алергічний риніт, який часто поєднується з кон'юнктивітом (алергічний ринокон'юнктивіт – АРК) – це класичний IgE-опосередкований патологічний процес, при якому уражується слизова оболонка носа та очей, що потенційно може призводити до хронічного, переважно еозинофільного, запалення слизової носа і кон'юнктиви [3,4,12].

Діагноз АР у більшості випадків встановлюють на підставі типової клінічної симптоматики. Симптоми включають свербіж, чхання, водянисті виділення з носа та закладеність носа [3,6,11]. Зазвичай поряд із цими проявами виникають очні симптоми (сльозотеча, почервоніння очей, свербіж). Вищезазначена симптоматика при цілорічному АР (ЦАР) набуває постійного перебігу або з періодами ремісій та загострень протягом року і не пов'язана із сезонністю симптомів. Відповідно до впливу на якість життя пацієнта за ступенем тяжкості захворювання розрізняють легкий / середньотяжкий або тяжкий перебіг [2–4].

Причиною виникнення симптомів ЦАР є постійна експозиція алергенів (побутових, грибкових і алергенів домашніх тварин), які переважно впливають у помешканні, де перебуває хворий, а також таких неспецифічних тригерів, як дим, пил, вірусні інфекції, різкі запахи і холодне повітря [5]. Діагноз підтверджують за появою симптомів під впливом одного або декількох аероалергенів і виявленням алерген-специфічного IgE до відповідного алергену [3,11,12].

Метою лікування АР/АРК є контроль за симптомами захворювання та зменшення запалення [2]. За можливості рекомендують уникати контакту з алергеном. Однак частіше

за все ефективне уникнення алергену є неможливим. Саме тому більшість пацієнтів покладаються на фармакотерапію, зокрема, пероральні або місцеві антигістамінні препарати, інтраназальні кортикостероїди, місцеві кромоглікати або антагоністи лейкотрієнових рецепторів [2]. Алерген-імунотерапія залишається єдиним хворобомодифікуючим та етіотропним методом лікування пацієнтів, у тому числі дітей, з АР/АРК [9].

Вибір фармакотерапії для пацієнтів з АР, у тому числі ЦАР, залежить від можливостей пацієнта, уподобань і віку; тяжкості симптомів і супутніх захворювань; ефективності та безпечності лікування; швидкості початку дії фармакологічного лікування; поточного лікування; анамнестичних даних щодо індивідуальної реакції на лікування, а також впливу на сон і продуктивність хворого [2,3,5]. Так, в оновленому документі ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) наведено алгоритм вибору фармакотерапії на основі контролю наявних симптомів АР за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), в якому при ініціалній терапії неседативні антигістамінні препарати при легкому або контрольованому або інтермітуючому перебігу АР можуть бути препаратами вибору [2].

Леводетиризин є селективним блокатором H₁-гістамінових рецепторів, активним енантіомером цетиризину, конкурентним антагоністом гістаміну. Препарат впливає на гістамінозалежну стадію алергічних реакцій, зменшує проникність судин і міграцію еозинофілів, обмежує вивільнення медіаторів запалення, завдяки чому попереджує розвиток і значно полегшує перебіг алергічних реакцій, усуває ексудацію і свербіж. Леводетиризин практично не чинить антихолінергічної та антисеротонінової дії, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. У терапевтичних дозах майже не виявляє седативного ефекту [15].

Леводетиризин як представник останнього покоління блокаторів H₁-гістамінових рецепторів демонструє оптимальні фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики: після внутрішнього застосування одноразової дози ефект препарату розвивається за 15 хвилин і триває протягом 24 годин; швидко всмоктується при внутрішньому застосуванні, одночасне вживання їжі не знижує швидкості абсорбції; має високу біодоступність, низький потенціал лікарської взаємодії та не впливає на когнітивне, психомоторне функціонування,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

роботу серцево-судинної системи, що розширює можливості його застосування в педіатричній практиці.

На фармацевтичному ринку України існує багато препаратів левоцетиризину, одним з яких є «Ергоцетал» виробника АТ «Київський вітамінний завод» (Україна). Препарат «Ергоцетал» має сертифікат відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики і відповідає вимогам еквівалентності *in vitro* оригінальному референтному препарату «Ксизал». Препарат «Ергоцетал» випускається у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 5 мг і рекомендований дітям віком від 6 років по 1 таблетці 1 раз/добу. Перевагою «Ергоцетал» є форма випуску за новітніми технологіями (Opatry amb II) щодо покриття вологозахисною плівковою оболонкою таблеток, яка забезпечує належну якість препарату протягом заявленого терміну придатності за рахунок максимального захисту діючої речовини від окислення і гідролізу.

Мета дослідження — вивчити ефективність і безпечність застосування левоцетиризину («Ергоцетал») у дітей з ЦАР.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 30 дітей віком 6–16 років із клінічними проявами ЦАР. Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були: наявність інформованої згоди на участь у дослідженні; діти відповідного віку із симптомами ЦАР; підтверджена клінічно значуща сенсibilізація до цілорічних аероалергенів; легкий або інтермітуючий перебіг ЦАР. Критеріями вилучення були: деформації носової перетинки, будь-які аномалії ЛОР-органів, аденоїдні вегетації II–III ступеня (з порушенням носового дихання); клінічно значуща тяжка патологія, що могла впливати на всмоктування, метаболізм і виведення препарату.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи.

Усім дітям для лікування ЦАР призначено левоцетиризин («Ергоцетал») по 5 мг у формі таблетки 1 раз/добу протягом місяця.

Для оцінки клінічної ефективності і безпечності застосування «Ергоцетал» розроблено спеціальну карту, яку заповнювали на кожного хворого із зазначенням основних симптомів риніту, даних об'єктивного, лабораторного

та інструментального обстеження на початку і після лікування.

Критеріями ефективності проведеного лікування були: регресія основних клінічних симптомів ЦАР (ринорея, закладеність носу, назальний свербіж, чхання, свербіж очей, почервоніння очей), динаміка клітинного складу мазка-відбитка зі слизової носа.

Клінічні симптоми ЦАР оцінено із застосуванням ВАШ у міліметрах (мм) від 0 до 100 мм.

Наявність сенсibilізації оцінено шляхом шкірного тестування за допомогою прик-тесту з основними побутовими алергенами. За неможливості виконати шкірної діагностики або в разі відсутності цих даних визначено *in vitro* алерген-специфічні IgE до основних побутових алергенів у пакеті «Астма-риніт з екстрактами» у медичній лабораторії «Діла».

Мазок — відбиток зі слизової носа отримано шляхом забору слизу з нижнього носового ходу скляною паличкою, обгорнутою стерильним ватним тампоном. Отриманий слиз нанесено на предметне скло. Отриманий мазок висушено, забарвлено за Романовським—Гімзе й підраховано процентне співвідношення клітинних елементів на 100 несквамозних клітин у полі зору. Дослідження препаратів у прохідному світлі проведено на дослідницькому мікроскопі «Olympus BX-51» (Японія). Проведено порівняння результатів із відповідними даними, отриманими у 20 практично здорових дітей того самого віку.

Для оцінки безпечності застосування препарату «Ергоцетал» враховано всі небажані явища.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою програми «STATISTICA 13.0» (StatSoft Inc., серія № ZSZ9990000099100363DEMO-L) і використано програмне забезпечення «Microsoft Excel» (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15_RTM_VL1_RTM_RU)).

Результати дослідження та їх обговорення

Загальну клініко-параклінічну характеристику обстежених дітей наведено в таблиці 1.

В обстеженій групі дітей з ЦАР переважали хлопчики (60,0%), а в структурі ЦАР — інтермітуюча форма (56,7%). Середній вік дітей становив $8,50 \pm 1,50$ року.

Дані алергологічного анамнезу дітей з ЦАР свідчили про наявність супутньої алергічної патології у 8 (26,7%) дітей. Так, харчову алергію мали 20,0% дітей, atopічний дерматит і медикаментозна алергія — по 3,3% пацієнтів відповідно.

Аналіз результатів специфічного алергологічного тестування дав змогу виявити сенсibiliзацію переважно до алергенів кліщів домашнього пилу у 86,7% дітей. Більшість (73,3%) обстежених дітей були полісенсibiliзовані.

Основними клінічними проявами ЦАР в обстежених дітей були такі назальні симптоми: закладеність носа (100,0%), помірна ринорея (86,7%), назальний свербіж (56,7%) і чхання (93,3%), а також очні симптоми: свербіж очей (73,3%) і почервоніння очей (33,3%).

Проведеними дослідженнями встановлено, що застосування препарату «Ергоцетал» у терапії ЦАР у дітей мало позитивний терапевтичний ефект на назальні та очні симптоми, що підтверджено вірогідним зменшенням показників ВАШ.

У таблиці 2 наведено динаміку клінічної симптоматики ЦАР в обстежених дітей на тлі лікування «Ергоцетал».

За отриманими даними, «Ергоцетал» вірогідно зменшував прояви назальних симптомів і з боку очей впливав на свербіж, що співпадає з даними літератури щодо впливу левоцетиризину на симптоми АР [14].

Вивчення клітинного складу мазків-відбитків слизової носа в обстежених дітей показало наявність еозинофільного запалення слизової носа (рис.) і вірогідне зменшення відносної кількості еозинофілів на тлі лікування досліджуваним препаратом.

У назоцитогамі дітей з ЦАР серед клітинних популяцій визначено перевагу відносної кількості еозинофілів, які становили $20,6 \pm 3,0\%$ порівняно зі здоровими дітьми (назальна еозинофілія – $0,2 \pm 0,001\%$), $p < 0,05$. Це вказує на еозинофільний характер запалення при АР і співпадає з даними літератури [5]. На тлі лікування «Ергоцетал» встановлено вірогідне зниження назальної еозинофілії до $8,1 \pm 2,3\%$ порівняно з показником до лікування $20,6 \pm 3,0\%$, $p < 0,05$. Виявлені зміни свідчать про вплив препарату «Ергоцетал» на інтенсивність еозинофільного запалення в дітей з ЦАР.

Суб'єктивна оцінка терапевтичної ефективності застосування препарату «Ергоцетал» у дітей з ЦАР виявила, що під час опитування про ефект «поліпшення» вказало більшість батьків обстежених дітей, що становило 93,3%.

Моніторинг небажаних явищ відповідно до анкетування та клініко-біохімічних показників на тлі лікування препаратом «Ергоцетал» у досліджуваних дітей не виявив достовірно значущих побічних реакцій, що свідчить про добру його переносимість. У всіх обстеже-

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених дітей

Змінна	Абс. (%)
Розподіл за віком: – 6–11 років – 12–16 років	24 (80,0) 6 (20,0)
Розподіл за статтю: – хлопчики – дівчатка	18 (60,0) 12 (40,0)
Супутня алергічна патологія: – atopічний дерматит – харчова алергія – медикаментозна алергія	1 (3,3) 6,0 (20,0) 1,0 (3,3)
Вік початку захворювання (M±SD)	5,60±1,40
Обтяжений сімейний анамнез по алергічній патології	20,0 (66,7)
Побутові алергени: – кліщі домашнього пилу – кішка і/або собака – пліснява	26 (86,7) 9,0 (30,0) 11,0 (36,7)
Моносенсibiliзація	8,0 (26,7)
Полісенсibiliзація	22,0 (73,3)
Еозинофілія крові, % (M±SD)	11,80±2,72
Інтермітучий ЦАР	17 (56,7)
Персистуючий ЦАР	13 (43,3)

Таблиця 2

Динаміка клінічної симптоматики ЦАР в обстежених дітей

Показник ВАШ, мм	До лікування, n=30	Після лікування, n=30
Закладеність носа	46,6±13,7	27,5±20,1*
Ринорея	36,6±28,4	11,5±1,0*
Чхання	45,8±7,4	11,8±0,1*
Свербіж носа	20,8±5,6	11,6±7,5*
Почервоніння очей	12,5±8,4	11,1±0,5
Свербіж очей	24,1±11,3	3,5±0,1*

Примітка: * – різниця між показниками дітей до і після лікування достовірна ($p < 0,05$).

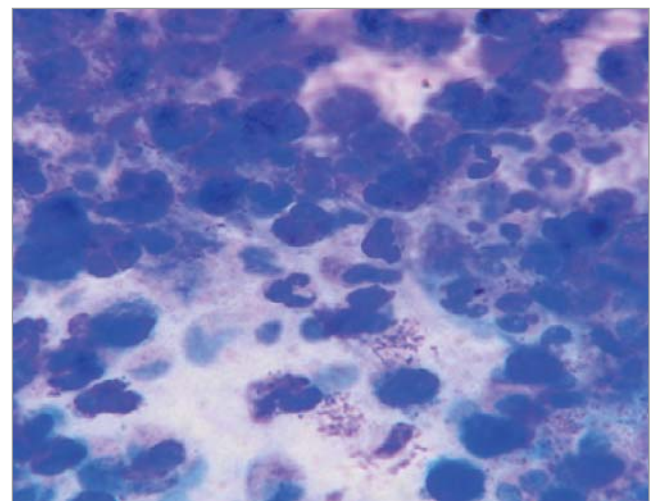


Рис. Мазок назального секрету дитини 8 років із ЦАР. Виразна еозинофільна інфільтрація. Ок. 10, об. 40

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

них дітей реєструвалась висока прихильність до лікування.

Висновки

Таким чином, проведені дослідження з клінічної ефективності і безпечності застосування «Ергоцетал» у дітей шкільного віку з ЦАР свідчать про високу терапевтичну ефективність і хорошу переносимість цього препарату. Призначення «Ергоцетал» зазначеній категорії дітей дало змогу зменшити основні назальні і очні симптоми ЦАР, що супрово-

джувалося вірогідним зменшення еозинофільного запалення у слизовій носа. Терапевтичний ефект «Ергоцетал» пов'язаний з антиалергічним і протизапальним фармакологічними ефектами. Відсутність побічних реакцій, добра переносимість і висока прихильність до лікування дають змогу рекомендувати «Ергоцетал» як монотерапії при легких та інтермітуючих формах цілорічного алергічного риніту в дітей шкільного віку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Arrais M, Lulua O, Quifica F, Rosado-Pinto J, Gama JMR, Taborda-Barata L. (2019, Nov-Dec). Prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in 6–7-year-old schoolchildren from Luanda, Angola. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 47 (6): 523–534. doi: 10.1016/j.aller.2018.12.002. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30745247.
2. Bousquet J, Schunemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, Klimek L, Pfaar O, Wallace D, Anotegui I, Agache I, Bedbrook A, Bergmann KC, Bewick M, Bonniaud P, Bosnic-Anticevich S, Bosse I, Bouchard J, Boulet LP, Brozek J, Brusselle G, Calderon MA, Canonica WG, Caraballo L, Cardona V, Casale T, Cecchi L, Chu DK, Costa EM, Cruz AA, Czarlewski W, D'Amato G, Devillier P, Dykewicz M, Ebisawa M, Fauquet JL, Fokkens WJ, Fonseca JA, Fontaine JF, Gemiciglu B, van Wijk RG, Haahtela T, Halken S, Ierodiakonou D, Iinuma T, Ivancevich JC, Jutel M, Kaidashev I, Khativ M, Kalayci O, Kleine Tebbe J, Kowalski ML, Kuna P, Kvedariene V, La Grutta S, Larenas-Linnemann D, Lau S, Laune D, Le L, Lieberman P, Lodrup Carlsen KC, Lourenco O, Marien G, Carreiro-Martins P, Melen E, Menditto E, Neffen H, Mercier G, Mosques R, Mullol J, Muraro A, Namazova L, Novellino E, O'Hehir R, Okamoto Y, Ohta K, Park HS, Panzner P, Passalacqua G, Pham-Thi N, Price D, Roberts G, Roche N, Rolland C, Rosario N, Ryan D, Samolinski B, Sanchez-Borges M, Scadding GK, Shamji MH, Sheikh A, Bom AT, Toppila-Salmi S, Tsiligianni I, Valentini-Rostan M, Valiulis A, Valovirta E, Ventura MT, Walker S, Waserman S, Yorgancioglu A, Zuberbier T. (2020 Jan). Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 145 (1): 70–80. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31627910.
3. Brown T. (2019, Dec 1). Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis in Children. *Pediatr Ann*. 48 (12): e485–e488. doi: 10.3928/19382359-20191111-01. PMID: 31830288.
4. Cezmi Akdis. (2015). Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. URL: file:///E:/ENT_Atlas_web.pdf.
5. Duda L, Okhotnikova O, Sharikadze J, Zuvchenko S. (2019). Comparative analysis of prevalence of the most common allergy diseases in children of the Kyiv region (Ukraine) *Georgian Medical News* 2019. 291: 53–58. URL: https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31418731.
6. Gentile D, Bartholow A, Valovirta E et al. (2013). Current and Future Directions in Pediatric Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol: In Practice*. 1 (3): 214–226.
7. Kalmarzi RN, Atee P, Fathollahpour A, Behzadifar M, Moradi M, Sharifian F, Kalani N, Kooti W. (2020). The Prevalence of Allergic Rhinitis among Iranian Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 20 (2): 189–197. doi: 10.2174/1871530319666190515100735. PMID: 31113353.
8. Masuda S. (2016, Aug). Epidemiology and clinical feature of allergic rhinitis in children. *Alerugi*. 65 (8): 990–993. Japanese. doi: 10.15036/arerugi.65.990. PMID: 27616172.
9. Muraro A. (2017). Allergen Immunotherapy Guidelines. Part 2: Recommendations. EAACI. URL: https://medialibrary.eaaci.org/mediatheque/media.aspx?mediaId=60223&channel=8518.
10. Papadopoulos NG, Guibas GV. (2016). Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunology and allergy clinics of North America*. 36 (2): 215–233. doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.001.
11. Schuler Iv CF, Montejo JM. (2019, Oct). Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 66 (5): 981–993. doi: 10.1016/j.pcl.2019.06.004. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31466686.
12. Zabolotnyi DI. (2016). Alerhichnyi rynit u ditei. *Nats. med. akad. pisladyplom. osvity im. P.L. Shupyka, In-t otolarynhologii im. O.S. Kolomiichenka NAMN Ukrainy, Nats. dyt. spets. likarnia «Okhmatdyt»*. Kyiv: Lohos: 215. [Заболотний ДІ. (2016). Алергічний риніт у дітей. Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика, Ін-т отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України, Нац. дит. спец. лікарня «Охматдит». Київ: Логос: 215].
13. Zaikov SV, Hatska DO, Korytska IV. (2015). Poshyrenist alerhichnikh zakhvoriuvan (bronkhalnoi astmy, alerhichnoho rynitu, atopichnoho dermatytu) sered ditei ta molodi Vinnytskoi oblasti (rezultaty 2-ho etapu kliniko-epidemiolohichnoho doslidzhennia). *Astma i Alerhiia*. 3: 28–34. [Зайков СВ, Гацька ДО, Корицька ІВ. (2015). Поширеність алергічних захворювань (bronхіальної астми, алергічного риніту, atopічного дерматиту) серед дітей та молоді Вінницької області (результати 2-го етапу клініко-епідеміологічного дослідження). *Астма і Алергія*. 3: 28–34].
14. Zhang YF, Zhang X, Li PZ. (2017, Jan). Comparison of PedsQL™4.0 and RQLQ scales in the assessment of the quality of life in children with allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 31 (1): 27–29. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.01.008. PMID: 29774680.
15. Zheng PJ, Wang JS, Liu GF, Zhang SH, Zhang YY. (2020, Jun 5). Efficacy of levocetirizine for the treatment of children with allergic rhinitis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 99 (23): e20557. doi: 10.1097/MD.00000000000020557. PMID: 32502023; PMCID: PMC7306364.

Відомості про авторів:

Уманець Тетяна Рудольфівна — д.мед.н., ст.н.с., гол.н.с. відділу захворювань органів дихання і респіраторних алергозов у дітей ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. http://orcid.org/0000-0001-9058-7383.

Лапшин Володимир Федорович — д.мед.н., проф., заст. директора з науково-організаційної роботи ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел +38(044) 483-90-85. http://orcid.org/0000-0003-1896-1865.

Руднев Олександр Олександрович — заочний аспірант відділу захворювань органів дихання і респіраторних алергозов у дітей ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Пустовалова Ольга Іванівна — к.мед.н., ст.н.с. лабораторії цитоморфології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. http://orcid.org/0000-0002-6908-6688.

Стаття надійшла до редакції 11.02.2021 р.; прийнята до друку 07.06.2021 р.

УДК 618.3:616.12-008.1-07

**С.О. Сіромаха^{1,3}, Ю.В. Давидова^{1,2}, А.Ю. Лиманська^{2,3},
Н.В. Поворозник¹, В.В. Лазоришинець¹**

Особливості діагностики патології серця та магістральних судин у вагітних. Досвід національної мультидисциплінарної команди

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 17-23; doi 10.15574/PP.2021.86.17

For citation: Siromaha SO, Davidova IuV, Lymanska AYU, Povoroznik NV, Lazoryshynets VV. (2021). Features of diagnosis of pathology of the heart and main vessels in pregnant women. Experience of the national multidisciplinary team. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 17-23. doi 10.15574/PP.2021.86.17

Особливості діагностики серцево-судинної системи у вагітної або породіллі впливають на правильне обрання стратегії її медичного супроводу. Обстеження жінки з патологією серця та магістральних судин на гравідарному етапі потребує саме комплексного супроводу команди з акушерської кардіології з обов'язковим залученням вузькопрофільних фахівців із певної патології. У статті наведено бачення національної команди з акушерської кардіології та кардіохірургії на діагностичні алгоритми при різних видах кардіальної патології у вагітних. Обговорено переваги певних методів обстеження вагітних із патологією серця та магістральних судин, а також обмеження та застереги у виконанні певних інструментальних візуалізувальних методик під час вагітності. Специфіку діагностики під час вагітності, викладену в цій роботі, засновано на сучасних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів, нечисленних дослідженнях окремих авторів та власному досвіді членів мультидисциплінарної команди фахівців, що функціонує на базі двох академічних закладів — Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова та Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені О.М. Лук'янової. У роботі наведено 7,5-річний досвід такої співпраці. За період з грудня 2013 р. по квітень 2021 р. експертне скринінгове обстеження стану серцево-судинної системи проведено 2818 пацієнткам (4448 відвідувань), 162 з яких потребували додаткових методів обстеження та лікування на базі клініки Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України. Завдяки розробленій та впровадженій в практику діагностичній програмі як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі медичного супроводу вагітних та породіль із тяжкою кардіальною патологією, а також злагодженої та професійної роботи членів мультидисциплінарного колективу вдалося зберегти життя 97,5% пацієнток та 93,3% немовлят.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, серцева патологія, особливості діагностичного алгоритму, стратифікація ризику.

Features of diagnosis of pathology of the heart and main vessels in pregnant women. Experience of the national multidisciplinary team

S.O. Siromaha^{1,3}, Yu.V. Davidova^{1,2}, A.Yu. Lymanska^{2,3}, N.V. Povoroznik¹, V.V. Lazoryshynets¹

¹SU «National Institute of Cardiovascular Surgery named after M.M. Amosov NAMS of Ukraine», Kyiv

²SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Features of diagnosis of the cardiovascular system in a pregnant or parturient woman affect the correct choice of strategy for their medical care. Examination of a woman with pathology of the heart and great vessels at the gravidity stage requires comprehensive support of the pregnancy heart team with the obligatory involvement of specialists in a particular pathology. The paper presents the vision of the National Team of Obstetric Cardiology and Cardiac Surgery for diagnostic algorithms for different types of cardiac pathology in pregnant women. The advantages of certain methods of examination of pregnant women with pathology of the heart and main vessels, as well as limitations and precautions performing certain instrumental imaging techniques during pregnancy are discussed. The specificity of diagnostics during pregnancy, presented in this paper, is based on current recommendations of the European Society of Cardiology, a few studies by individual authors and the own experience of members of a multidisciplinary team operating on the basis of two academic institutions — M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery (ANICVS) and the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named by O.M. Lukyanova. The paper presents 7.5 years of experience in such cooperation. An expert screening examination of the cardiovascular system was performed on 2818 patients (4448 visits), 162 of whom required specialized examination and treatment at the ANICVS during the period from December 2013 to April 2021. Due developed and implemented diagnostic program both at the outpatient and inpatient stages of medical care for pregnant and parturient women with severe cardiac pathology, as well as coordinated and professional work of members of the multidisciplinary team, the survival rate in this complex group of patients was 97.3% among pregnant and parturient women and 93.3% among babies.

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 patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: pregnancy, cardiac pathology, features of diagnostic algorithm, risk stratification.

Особенности диагностики патологии сердца и магистральных сосудов у беременных. Опыт национальной мультидисциплинарной команды

С.О. Сіромаха^{1,3}, Ю.В. Давидова^{1,2}, А.Ю. Лиманська^{2,3}, Н.В. Поворозник¹, В.В. Лазоришинець¹

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», г. Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

³Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Особенности диагностики сердечно-сосудистой системы у беременной или родильницы влияют на правильный выбор стратегии ее медицинского сопровождения. Обследование женщины с патологией сердца и магистральных сосудов на гравидарном этапе требует именно комплексного

сопровождения команды из акушерской кардиологии с обязательным привлечением узкопрофильных специалистов по определенной патологии. В статье освещено виденье Национальной команды из акушерской кардиологии и кардиохирургии на диагностические алгоритмы при разных видах кардиальной патологии у беременных. Обсуждены преимущества определенных методов обследования беременных с патологией сердца и магистральных сосудов, а также ограничения и предостережения при выполнении определенных инструментальных визуализирующих методик во время беременности. Специфика диагностики во время беременности, изложенная в данной работе, основана на современных рекомендациях Европейского общества кардиологов, немногочисленных исследованиях отдельных авторов и собственном опыте членов мультидисциплинарной команды специалистов, функционирующей на базе двух академических заведений — Национального института сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова и Института педиатрии, акушерства и гинекологии имени Е.М. Лукьяновой. В работе представлен 7,5-годовой опыт такого сотрудничества. За период с декабря 2013 г. по апрель 2021 г. экспертное скрининговое обследование состояния сердечно-сосудистой системы проведено 2818 пациенткам (4448 посещений), 162 из которых требовали дополнительных методов обследования и лечения на базе клиники Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины. Благодаря разработанной и внедренной в практику диагностической программе, как на амбулаторном, так и на стационарном этапе медицинского сопровождения беременных и родильниц с тяжелой кардиальной патологией, а также согласованной и профессиональной работе членов мультидисциплинарного коллектива удалось сохранить жизнь 97,5% пациенток и 93,3% младенцев.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: беременность, сердечная патология, особенности диагностического алгоритма, стратификация риска.

Вступ

Кардіальна патологія є провідною причиною захворюваності вагітних і непрямую причиною материнської летальності. У сучасному світі в умовах поліпшення доступу населення до медичної допомоги та зростання її ефективності жінки навіть із найтяжчою кардіальною патологією отримують шанс реалізувати репродуктивну функцію [4–6,13,17,20]. За останні десятиріччя неухильно зростає увага до проблеми безпеки вагітної пацієнтки з патологією серця та судин [4,5,13,20]. Про це свідчить збільшення кількості наукових публікацій у фахових виданнях, створення та удосконалення рекомендацій щодо медичного супроводу таких пацієнток. Стратифікація кардіоваскулярного ризику та перинатальних ризиків — наріжний камінь медичного супроводу вагітної з патологією серця та магистральних судин [16]. Методологія проведення такої стратифікації полягає в ретельному клінічному обстеженні жінки фертильного віку, що планує вагітність (або вже вагітної пацієнтки), віднесення її до певної групи ризику, інформування пацієнтки про цей ризик та досягнення консенсусного з нею рішення щодо:

а) проведення прегравідарної підготовки серцево-судинної системи до вагітності;

б) можливості настання / пролонгації вагітності;

в) визначення тактики мультидисциплінарного супроводу такої пацієнтки протягом усієї вагітності та післяпологового періоду.

І якщо клінічне обстеження пацієнтки ДО настання вагітності може бути проведено за загальноприйнятими настановами та рекомендаціями, обстеження *ВЖЕ* вагітної пацієнтки має певні особливості та застереження. Слід зазначити, що зміни функціонування певних систем організму вагітної можуть імітувати або

маскувати симптоми серцевих захворювань, отже, їх слід і відповідно інтерпретувати [21].

Мета роботи — провести аналіз особливостей діагностики пацієнтки з кардіальною патологією під час вагітності та післяпологового періоду для підвищення її безпеки; висвітлити досвід національної мультидисциплінарної команди.

Матеріали та методи дослідження

У період з грудня 2013 року по квітень 2021 року національною мультидисциплінарною командою проконсультовано та обстежено 2818 вагітних.

Алгоритм обстеження на **амбулаторному** етапі включав 4 компоненти:

1. Експертний кардіоскринінг.
2. Стратифікація кардіоваскулярного ризику за mWHO.
3. Стратифікація перинатального ризику.
4. Перинатальний консиліум.

Експертний кардіоскринінг. Під час традиційного збору анамнестичних даних і вивчення сімейної історії захворювань увагу акцентували на шкідливих звичках, системних аутоімунних патологіях, новоутворюваннях і, звісно, на попередніх подіях, пов'язаних із захворюваннями серцево-судинної системи. Зокрема, це можуть бути епізоди тромбозів та емболій, розшарування аорти, артеріальної гіпертензії, попередніх інтервенцій на серці та судинах, у тому числі в дитинстві. Історія тривалої подорожі (понад 4 год), вимушеної іммобілізації, перенесеного оперативного втручання або гострого захворювання з порушенням системи гемостазу (у тому числі COVID-19) у поєднанні з відповідними скаргами дасть змогу запідозрити венозний тромбоемболізм. Збір сімейного анамнезу критично важливий для діагностики спадкових захворювань грудної аорти, спадко-

вих порушень гемостазу, сімейної форми легеневої артеріальної гіпертензії, патології коронарних артерій, патології міокарда [15,18,19]. Сімейний анамнез визначали з урахуванням анамнезу трьох поколінь, і звертали увагу на аортальну чи іншу серцево-судинну патологію, у тому числі раптову серцеву смерть у родичів, а також вивчали дані обстеження або попередніх медичних записів, у тому числі результати молекулярно-генетичного тестування. Під час збору **скарг** пацієнтки особливу увагу звертали на типові ознаки серцевої недостатності (периферичні набряки, задишка, серцебиття, кардіалгії, немотивований кашель, кровохаркання, синкопи та запаморочення), пам'ятаючи і про маскування таких скарг фізіологічними змінами під час вагітності. Суб'єктивні та фізикальні методи обстеження включали огляд, пальпацію та аускультацию.

Інструментальні компоненти експертного кардіоскринінгу включали проведення 12-канальної електрокардіографії, визначення сатурації артеріальної крові, трансторакальне ультразвукове дослідження (УЗД) серця та магістральних судин із використанням кольорового доплера, за необхідності — трансезофагальну ехокардіографію. За наявності пароксизмальної форми порушень ритму серця або за наявності відповідних скарг, пацієнтці призначали холтер- або подвійний моніторинг електрокардіографії. Білатеральна **компресійна ультразвукова доплерографія** — неінвазивний тест із чутливістю 97% та специфічністю 94% для діагностики проксимального тромбозу глибоких вен — застосовували в пацієнток під час діагностування вірогідності тромбоемболії легеневої артерії [14,18]. **Радіологічні методи візуалізації** (рентгеноскопія, рентгенографія та ангіо-КТ) мають обмеження при вагітності, проте використовувалися нами для підтвердження або виключення таких життєзагрозливих станів, як гостре розшарування аорти, тромбоемболія легеневої артерії та гострий коронарний синдром.

Функціональний тест толерантності до фізичних вправ (6-хвилинної ходи (6MWT)) [1] використовували для визначення функціонального класу пацієнтки з серцевою недостатністю або легеневою гіпертензією.

Обов'язковою була стратифікація кардіоваскулярного ризику за трьома шкалами: модифікованою шкалою кардіоваскулярного ризику ВООЗ (mWHO), ZAHARA та CARPREG (CARPREG II). Особливу увагу приділяли

виявленню наявних факторів ризику виникнення таких життєзагрозливих станів, як гостре розшарування аорти, венозний тромбоемболізм, гострий коронарний синдром, гострий інфекційний ендокардит, фатальні порушення ритму серця тощо.

Результати кардіоскринінгу аналізували кардіолог, аритмолог (за необхідності) та кардіохірург із формуванням **експертного висновку** щодо стану серцево-судинної системи вагітної та її рівнів кардіоваскулярного ризику.

Наступним кроком в обстеженні вагітної з патологією серцево-судинної системи було проведення стратифікації перинатальних ризиків та обстеження вагітної експертами акушерами-гінекологами.

Фінальним етапом амбулаторного обстеження пацієнтки стало проведення перинатального консиліуму з мультидисциплінарним висновком про стан серцево-судинної та репродуктивної систем вагітної, можливість безпечної пролонгації вагітності та формування плану подальшого медичного супроводу такої пацієнтки.

Основною метою комплексного мультидисциплінарного підходу до обстеження вагітної жінки з патологією серця та магістральних судин було підвищення безпеки пацієнтки. Це досягали шляхом створення персоніфікованої програми її медичного супроводу залежно від наявних ризиків. Особливу увагу приділяли вагітним III–IV класу ризику за mWHO, або з $\geq 2,51$ бала за шкалою ZAHARA та ≥ 1 бал або ≥ 4 бали за шкалами CARPREG I та CARPREG II відповідно.

Пацієнткам зі високою вірогідністю виникнення кардіальної події під час вагітності та пологів пропонували госпіталізацію до клініки Національного інституту серцево-судинної хірургії (НІССХ) імені М.М. Амосова НАМН України. Метою госпіталізації була більш детальна оцінка стану серцево-судинної системи пацієнтки, проведення консервативної, а іноді й оперативної корекції існуючих кардіоваскулярного ризику, а також розродження під спостереженням кардіохірургів та можливість екстреного кардіохірургічного втручання.

На стаціонарному етапі, крім описаних методів обстеження та візуалізації, застосовували такі діагностичні можливості, як катетеризація відділів серця пацієнток із високою легеневою гіпертензією та персистуючими інтра- та позакардіальними системно-легеневими шунтами, ехокардіографічний спекл-трекінг із визначенням скоротливої здатності міокарда, визначення кардіальних біохімічних маркерів ураження міо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

карда (тропонін, МВ-КФК — МВ-креатинфосфокіназа) та серцевої недостатності (NT-proBNP та лактат), електрофізіологічне обстеження за наявності нападів гемодинамічно значущої або життєзагрозливої тахіаритмії. У вагітних, які потребували інтенсивної терапії або кардіохірургічного втручання, проводили моніторинг основних параметрів гемодинаміки та газообміну (інвазивний та неінвазивний АТ, ЕКГ, Sat O₂, вимірювання центрального венозного тиску, газів та електролітів крові, кислотно-лужного стану, коагулограми тощо). Під час кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу обов'язково проводили моніторування серцебиття плода та збудливості матки [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Проведення на амбулаторному етапі розробленої національною командою з акушерства, кардіології та кардіохірургії діагностичної програми, а також визначення кардіоваскулярного ризику дало змогу відокремити групу вагітних з «особливими» потребами, що потребували посиленого амбулаторного мультидисциплінарного нагляду або стаціонарного лікування на базі спеціалізованих акушерського і/або кардіохірургічного центра. Вагітні / породіллі з наявною або високою вірогідністю кардіальної події були госпіталізовані до клініки НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України. Їх розподіл за видами патології серця та судин наведено в таблиці. Слід зауважити, що деякі пацієнтки мали поєднану патологію серця та судин (наприклад, комбінація вроджених вад серця із порушеннями серцевого ритму, патологією аорти тощо), також до групи вагітних з «особливими» потребами увійшли пацієнтки з діагностованою перинатально критичною вродже-

ною вадою серця плода. Такі вагітні розроджувалися в умовах кардіохірургічного стаціонару з наступним наданням невідкладної медичної допомоги новонародженому.

Спостерігалися 4 материнські втрати (одна пацієнтка з гострою розширюючою аневризмою аорти після розродження та екстреної операції Бентала, одна — з профузною легеневою кровотечею на тлі злоякісного новоутворення середостіння, дві — з легеневою артеріальною гіпертензією в післяпологовому періоді) та 10 перинатальних втрат у 150 вагітних, 4 з яких — програмовані в пацієнток із декомпенсацією кровообігу.

Таким чином, завдяки розробленій та впровадженій діагностичній програмі як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапах медичного супроводу вагітних та породіль із тяжкою кардіальною патологією, а також злагодженої та професійній роботі членів мультидисциплінарного колективу вдалося зберегти життя 97,5% пацієнток і 93,3% немовлят.

Правильно розроблена діагностична програма медичного супроводу вагітних і породіль із критичною кардіальною патологією значно підвищує безпеку пацієнтки та дає змогу обрати правильну стратегію її мультидисциплінарного супроводу. Особливості організму вагітної жінки, а також певні обмеження для мінімізації шкоди плода спонукають створювати чіткі алгоритми діагностики при певних захворюваннях. Традиційний збір анамнестичних даних і вивчення сімейної історії захворювань є важливими компонентами прогнозування виникнення можливих ускладнень під час вагітності на прекоцепційному етапі та встановлення діагнозу у вже вагітної пацієнтки. Саме на прекоцепційному етапі цей простий та доступний суб'єктивний метод дослідження може запобігти виникненню великих кардіальних подій у гравідарному та постпартальному періодах.

Трансторакальна ехокардіографія є «золотим» стандартом діагностики більшості патологій серця та магістральних судин, не має обмежень для застосування під час вагітності та має також бути обов'язковим компонентом прекоцепційного обстеження жінки та вагітної/породіллі з підозрою на серцеву патологію. Під час вагітності спостерігаються деякі зміни параметрів ехосигналу, такі як помірне розширення камер серця, зміна товщини стінки лівого шлуночка та збільшення градієнтів на клапанах. Тим не менш, адміністрація США з питань харчових продуктів і медикаментів (FDA) обмежує просторово-пікову тимчасову

Таблиця

Розподіл госпіталізованих до Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України вагітних і породіль за видами патології серця та судин

Види патології серцево-судинної системи	Кількість
Структурні вроджені вади серця	62
Набута патологія клапанів серця	20
Патологія аорти	8
Венозний тромбоемболізм	9
Судинна патологія	2
Новоутворення серця та середостіння	4
Порушення ритму серця	36
Критична патологія плода	4
Патологія міокарда	16
Первинна гіпертензія легеневої артерії	1
Усього	162

середню інтенсивність ультразвукової апаратури до 720 мВт/см². За такої інтенсивності теоретичне підвищення температури плода може становити до 2°C. Ризик підвищення температури є найнижчим при візуалізації у В-режимі, а вищий — при кольоровому доплерографічному та спектральному доплерографічному аналізі [3]. Трансезофагеальна ехокардіографія є відносно безпечною; однак слід враховувати ризик регургітації та аспірації внаслідок раптового підвищення внутрішньочеревного тиску, має проводитися з фетальним моніторингом [14]. У серії пацієнток із дослідження, наведеного в цій статті, активно застосовували обидва методи УЗД без жодних ускладнень.

Стрес-ехокардіографія з використанням велоергометрії (при субмаксимальних — 80% — навантаженнях) може поліпшити діагностичну специфічність при деяких патологіях і є діагностичним методом вибору порівняно з коронарографією для оцінки ішемії та функції лівого шлуночка у вагітних. Проте ми не включали її до алгоритму обстеження вагітних, а застосовували безпечніші методики визначення скоротливості міокарда, зокрема, спекл-трекінг.

Радіологічні методи візуалізації, звісно, мають потенційні ризики впливу іонізуючого випромінювання на плід, залежать від стадії вагітності та поглиненої дози. На початку вагітності (включаючи 0–8 днів до імплантації) висока частота спонтанного абортів ускладнює оцінку радіаційно спричиненої пренатальної смерті, хоча вона трапляється на інших етапах гестації при дозах >250 мГр. Дози 100–200 мГр можуть призводити до затримки внутрішньоутробного росту, інтелектуальних вад, зловиякних новоутворень та неврологічних ускладнень. Опромінення плода дозою 10–20 мГр може збільшити ризик лейкемії в 1,5–2,0 рази із захворюваністю приблизно 1 на 3000 [14]. І хоча в нашій практиці ми не виходили за межі рекомендованих діапазонів поглинаючої дози, виконуючи іонізуючі діагностичні та лікувальні процедури, ми обов'язково повідомляли вагітну про потенційну небезпеку та отримувати інформовану згоду. Окрім того, під час рентгенопроніювальних досліджень максимально зменшували тривалість рентгенекспозиції, використовували режим із низьким рентгеновантаженням, а також екранували ділянку живота та малого таза. Інформативним і простим методом діагностики є **рентгеноскопія**, яку також проводили в декількох випадках при підозрі на дисфункції механічного протезу кла-

пана серця з екрануванням ділянки матки та з мінімальною експозицією.

Застосування внутрішньовенних **контрастних речовин** допомагає в діагностиці та під час ендovasкулярного втручання. Незважаючи на відсутність відомої шкоди від впливу контрасту на плід [3], ми використовували рентгенконтрастні методики візуалізації лише в разі абсолютної необхідності для підвищення інформативності діагностичного дослідження.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) має проводитися, якщо інших неінвазивних діагностичних заходів недостатньо для остаточного діагнозу, і в разі, якщо цей метод візуалізації може замінити інші на основі іонізуючого випромінювання. МРТ-діагностику рекомендує Європейське товариство кардіологів як візуалізувальну методику в діагностиці аневризми аорти (без контрастування), тромбоемболії легеневої артерії, гострої розшаровуючої аневризми аорти в пацієнток зі стабільною гемодинамікою (в ангіорежимі). У нашій серії пацієнток МРТ як візуалізувальну методику ми використовували декілька разів у вагітних із підозрою на гостре розшарування аневризми аорти та для контролю динаміки розвитку хронічної аневризми висхідної аорти. Проте діагностична цінність ангіо-КТ для топічної діагностики гострого розшарування аневризми аорти набагато вища.

Визначення та інтерпретація кардіальних біомаркерів під час вагітності мають певні особливості. Вимірювання серцевих ферментів під час вагітності та їх інтерпретація утруднена. Так, МВ-КФК синтезується в матці та плаценті. Це може виявлятися в значних кількостях у здорових вагітних жінок, тому є поганим маркером діагностики пошкодження міокарда [11]. Тому тропонін І (сTnI) залишається найбільш чутливим і специфічним маркером пошкодження міокарда за наявності ішемічної або неішемічної травми міокарда, у тому числі під час вагітності. Проте слід пам'ятати, що підвищення рівнів сTnI спостерігається як при нормальній вагітності, так і при її гіпертонічних розладах (навіть 5-кратне) [7,12,22].

Динаміку рівнів кардіотропонінів ми визначали при перипартальній кардіоміопатії (референтне значення сTnT>0,4 ng/mL [2]), тромбоемболії легеневої артерії (сTnI>0,01 ng/dL [9]), гострому розшаруванні аневризми аорти, тампонаді серця та інших патологічних станах, пов'язаних з ураженням кардіоміоцитів.

D-димер як маркер венозного тромбоемболізму під час вагітності має високу негативну

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

діагностичну цінність. Його рівні, нижчі за референтні, виключають діагноз венозного тромбоемболізму. Проте ми враховували фізіологічні зміни D-димера і його ймовірні порогові показники в різні терміни гестації (у 13–42 тижнів — до 2000 нг/мл, у післяпологовому періоді — до 3900 нг/мл [8]).

NT-proBNP є патогномонічним маркером міокардіальної недостатності. Критично важливим є динамічний контроль за його рівнем при серцевій недостатності будь-якого генезу. Цей біохімічний маркер входить до критеріїв прогнозування серцевої події в матері протягом вагітності в Настановах ESC 2018 року (NT-proBNP > 128 пг/мл на 20-му тижні вагітності є предиктором серцевої події на більш пізніх стадіях вагітності) [14]. Визначення NT-proBNP та його динаміку ми активно використовували в пацієнок із патологією міокарда для обрання правильної стратегії щодо пролонгування вагітності або проведення її переривання.

Висновки

Комплексна прогностична оцінка та оцінка ризику є важливими складовими в обстеженні пацієнтки з патологією серцево-судинної системи. Персоніфікований мультидисциплінарний підхід до прекоцепційного обстеження жінки з кардіальною патологією до настання вагітності — дієвий спосіб первинної профілактики великих кардіальних подій під час вагітності та післяпологового періоду.

Обстеження жінки з патологією серця та магістральних судин на гравідарному етапі потребує саме комплексного супроводу команди з акушерської кардіології з обов'язковим залученням вузькопрофільних фахівців із певної патології. Особливості обстеження пацієнтки під час вагітності мають враховуватися та суворо дотримуватися. Чіткий мультидисциплінарний супровід вагітної значно зменшує ризики материнських і перинатальних втрат та ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ATS. (2002). Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the sixminute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 166: 111–117.
2. Bhattacharya A et al. (2012). Peripartum cardiomyopathy: a review. *Texas Heart Institute journal.* 39 (1): 8–16.
3. Committee on Obstetric Practice. (2017). Committee Opinion No 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 130 (4): e210–e216. doi: 10.1097/AOG.0000000000002355.
4. Connolly HM, Grogan M, Warnes CA. (1999). Pregnancy among women with congenitally corrected transposition of great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 33: 1692–1695. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00046-7.
5. Connolly HM, Warnes CA. (1994). Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 23: 1194–1198. doi: 10.1016/0735-1097(94)90610-6.
6. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW et al. (2007). Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol.* 49: 2303–2311. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.027.
7. Fleming SM, O'Gorman T, Finn J, Grimes H, Daly K and Morrison JJ. (2000). Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 107: 1417–1420. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11658.x>.
8. Hedengran, Katrine K et al. (2016). Large D-Dimer Fluctuation in Normal Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study of 4, 117 Samples from 714 Healthy Danish Women. *Obstetrics and gynecology international.* 2016: 3561675. doi: 10.1155/2016/3561675.
9. Kilinc, Gonca et al. (2012). Significance of serum cardiac troponin I levels in pulmonary embolism. *Journal of thoracic disease.* 4 (6): 588–593. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.13.
10. Lazoryshynets VV, Siromakha SO, Davydova YuV et al. (2018). Sposib monitoruvannya stanu plodu pid chas operatsii na sertsii materi zi shtuchnym krovoobihom. Patent na korysnu model № 129560 vid 12.11.2018. [Лазоришинець ВВ, Сіромаха СО, Давидова ЮВ та ін. (2018). Спосіб моніторингу стану плоду під час операції на серці матері зі штучним кровообігом. Патент на корисну модель № 129560 від 12.11.2018].
11. Leiserowitz GS, Evans AT, Samuels SJ, Omand K, Kost GJ. (1992, Nov). Creatine kinase and its MB isoenzyme in the third trimester and the peripartum period. *J Reprod Med.* 37 (11): 910–916. PMID: 1460608.
12. Pergialiotis V et al. (2016). Maternal cardiac troponin levels in pre-eclampsia: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 29: 20. doi: 10.3109/14767058.2015.1127347.
13. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. (1994). Pregnancy in cyanotic congenital heart disease: outcome of mother and fetus. *Circulation.* 89: 2673–2676. doi: 10.1161/01.CIR.89.6.2673.
14. Regitz-Zagrosek Vera, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J et al. (2018). 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal:* 1–83.
15. Siromakha SO, Arvanitakvi SS, Rudenko SA, Lazoryshynets VV. (2019). Koronarna nedostatnist pid chas vahitnosti. *Epidemiologia, metody diahnozyky ta likuvannya. Ukrainian journal of perinatology and pediatrics.* 3 (79): 32–39. [Сіромаха СО, Арванітакві СС, Руденко СА, Лазоришинець ВВ. (2019). Коронарна недостатність під час вагітності. Епідеміологія, методи діагностики та лікування. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics.* 3 (79): 32–39]. doi: 10.15574/PP.2019.79.32.
16. Siromakha SO, Davydova YuV, Lymanska Alu, Lazoryshynets VV. (2020). Stratyfikatsiia materynskoho y perynatalnoho ryzyku pry patologii sertsia ta sudyn. *Suchasnyi pohliad na problemu. Ukrainskyi zhurnal sertsevo-sudynnoi khirurgii.* 3 (40): 98–106. [Сіромаха СО, Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Лазоришинець ВВ. (2020). Стратифікація материнського й перинатального ризику при патології серця та судин. *Сучасний погляд на проблему. Український журнал серцево-судинної хірургії.* 3 (40): 98–106]. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4009/049098-106/618.3>.
17. Siromakha SO, Lazoryshynets VV, Davydova YuV, Lymanska Alu. (2019). Multydystyplinarnyi suprovod vahitnykh i porodilei iz vrodzhenoiu vadou sertsia. *Visnyk sertsevo-sudynnoi khirurgii.* 1 (34): 31–37. [Сіромаха СО, Лазоришинець ВВ, Давидова ЮВ, Лиманська АЮ. (2019). Мультидисциплінарний супровід вагітних і породілей із вродженою вадою серця.

Вісник серцево-судинної хірургії. 1 (34): 31–37]. [https://doi.org/10.30702/ujcvs/19.35/07\(031-037\)](https://doi.org/10.30702/ujcvs/19.35/07(031-037)).

18. Siromakha SO, Rusnak AO, Lezhnenko SP, Ohorodnyk AO, Davydova YuV, Lazoryshynets VV. (2019). Tromboemboliia lehenivoi arterii u vahitnykh ta porodil. Ukrainian journal of perinatology and pediatrics. 4 (80): 30–38. [Сіромаха СО, Руснак АО, Леженко СП, Огородник АО, Давидова ЮВ, Лазоришинець ВВ. (2019). Тромбоемболія легеневої артерії у вагітних та породіль. Ukrainian journal of perinatology and pediatrics. 4 (80): 30–38]. doi: 10.15574/PP.2019.80.30.

19. Siromakha SO. (2020). Orfanni spadkovi zakhvoriuvannia hruдноi aorty ta vahitnist. Suchasni uviavlennia ta rekomendatsii. Ukrainnyi zhurnal sertsevo-sudynnoi khirurgii. 2 (39): 69–74. [Сіромаха СО. (2020). Орфанні спадкові захворювання грудної аорти та вагітність. Сучасні уявлення та рекомендації. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2 (39): 69–74]. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.3905/028069-074>.

20. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, Kells CM, Bergin ML, Kiess MC, Marcotte F, Taylor DA, Gordon EP, Spears JC, Tam JW, Amankwah KS, Smallhorn JF, Farine D, Sorensen S. (2001). Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation. 104: 515–521. doi: 10.1161/hc3001.093437.

21. Stout K. (2005, Jun). Pregnancy in women with congenital heart disease: the importance of evaluation and counselling. Heart. 91 (6): 713–714. doi: 10.1136/hrt.2004.047886.

22. Xin Yi Ho, Deepak Mathur. (2017, Jul). Interpretation of Cardiac Enzymes in Hypertensive Disorders of Pregnancy: Seeking Diagnostic Clarity. Journal of Medical Cases. 8 (7): 207–210. <https://doi.org/10.14740/jmc2836w>.

Відомості про авторів:

Сіромаха Сергій Олегович — к.мед.н., гол. лікар ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», доц. каф. хірургії №2 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Амосова, 6. <https://orcid.org/0000-0002-7031-5732>.

Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ПАГ 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 — к.мед.н., пров.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>.

Поворозник Н.В. — лікар-кардіолог консультативної поліклініки ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. М. Амосова, 6.

Лазоришинець Василь Васильович — д.мед.н., академік НАМН України, проф., директор ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. М. Амосова, 6. <https://orcid.org/0000-0002-1748-561X>.

Стаття надійшла до редакції 03.03.2021 р.; прийнята до друку 18.06.2021 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.

П.Я. Боднар¹, Я.Я. Боднар¹, Т.В. Боднар¹, Б.Д. Кривокульський²
Характеристика функціонального стану гемостазу у жінок після пангістеректомії I типу залежно від індексу маси тіла

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

²КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 24-27; doi 10.15574/PP.2021.86.24

For citation: Bodnar PYa, Bodnar YaYa, Bodnar TV, Kryvokulsky BD. (2021). Characteristics of the functional status of hemostasis in women after type I hysterectomy according to their body mass index. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 24-27. doi 10.15574/PP.2021.86.24

Неопластичні процеси є патогенетичним тригером розвитку тромботичних ускладнень, у тому числі тромбозів глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії. Післяопераційний тромбоз є однією з провідних причин смертності онкогінекологічних пацієнток, що обумовлено проблемою його безсимптомного перебігу, а отже, відсутності своєчасної діагностики і лікування.

Мета — оцінити стан згортальної системи крові в жінок після пангістеректомії I типу залежно від індексу маси тіла.

Матеріали та методи. Вивчено гемостазіологічні показники 50 пацієнток з онкопатологією матки та додатків залежно від індексу маси тіла. Результати опрацьовано методом варіаційної статистики, що стало основою для їх узагальнення. Використано обчислення параметричного t-критерію Стьюдента та методи непараметричної статистики (тест Манна—Вітні). Відмінності між порівнюваними параметрами визнано статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати. Аналіз вихідних гемостазіологічних показників в онкогінекологічних пацієнток виявив удвічі вищі концентрації фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів, ніж у групі контролю. У пацієнток усіх трьох груп спостерігалася гіпертромбоцитемія. Оперативне втручання спровокувало подальшу активізацію I, II і III фаз коагуляції на тлі негативної тромбодинаміки, обумовленої інтраопераційною крововтратою. У жінок з II і III ступенем ожиріння вірогідних відмінностей в коагулограмі не спостерігалось, тоді як у пацієнток із III ступенем ожиріння тромботичний потенціал був достовірно агресивнішим.

Висновки. Онкогінекологічні захворювання асоціюються з порушенням коагуляційного статусу, зокрема, меншим активованим частковим тромбoplastиновим часом на тлі гіперфібриногенемії та підвищеного протромбінового індексу. Оперативне втручання є достовірним тригером підвищення гемостазіологічного потенціалу з прогресуючим зростанням показників I, II і III фаз коагуляції. Ожиріння III ступеня є незалежним фактором ризику розвитку тромботичних ускладнень.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: онкогінекологія, тромбоз глибоких вен, згортальна система, ожиріння, ускладнення.

Characteristics of the functional status of hemostasis in women after type I hysterectomy according to their body mass index

P.Ya. Bodnar¹, Ya.Ya. Bodnar¹, T.V. Bodnar¹, B.D. Kryvokulsky²

¹1. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

²2 Communal noncommercial enterprise «Ternopil Regional Clinical Oncology Center» of Ternopil regional council, Ukraine

Neoplastic processes are a pathogenic trigger for the development of thrombotic complications, including deep vein thrombosis and pulmonary artery thromboembolism. Post-operative thrombosis is one of the leading mortality causes of oncological patients due to its asymptomatic course, and therefore due to the late diagnosis and treatment.

Purpose — to estimate the coagulation system condition in women after the type I hysterectomy depending on their body mass index.

Materials and methods. The study of hemostasis parameters of 50 patients with the uterus and uterine appendages oncological diseases depending on the body mass index was carried out. The results were processed by the method of variation statistics, which became the basis for their generalization. Calculations of the parametric Student's t-test and methods of nonparametric statistics (Mann-Whitney test) were used. Differences between comparable parameters were found statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results. The analysis of hemostasis parameters in oncological patients has revealed a twice higher concentration of fibrinogen and soluble fibrin monomer complexes in comparison to the control group. All three groups were characterized by hyperthrombocytopenia. The surgery provoked further activation of I, II, and III phases of coagulation on the background of negative thrombodynamics caused by intraoperative blood loss. In women with I and II obesity grade no statistically significant differences in coagulogram were observed, whereas in patients with III obesity grade the thrombotic potential was significantly more aggressive.

Conclusions. Oncological diseases of the female reproductive system are associated with the impairment of coagulation status: lower activated partial thromboplastin, hyperfibrinogenemia, and increased prothrombin index. The surgery was a significant trigger of the increase of hemostatic potential with the progressive increase of the markers of I, II, and III coagulation phases. III obesity grade is an independent risk factor for thrombotic complications.

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 all 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: oncogenesis, deep vein thrombosis, clotting, obesity, complications.

Характеристика функціонального стану гемостазу у жінок після пангістеректомії I типу в залежності від індекса маси тіла

П.Я. Боднар¹, Я.Я. Боднар¹, Т.В. Боднар¹, Б.Д. Кривокульський²

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

²КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради, Україна

Неопластические процессы являются патогенетическим триггером развития тромботических осложнений, в том числе тромбозов глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии. Послеоперационный тромбоз выступает одной из ведущих причин смертности онкогинекологических пациенток, что обусловлено проблемой их бессимптомного течения, а, следовательно, отсутствия своевременной диагностики и лечения.

Цель — оценить состояние свертывающей системы крови у женщин после пангістеректомии I типа в зависимости от индекса массы тела.

Материалы и методы. Изучены гемостазиологические показатели 50 пациенток с онкопатологией матки и придатков в зависимости от индекса массы тела. Результаты обработаны методом вариационной статистики, что стало основой для их обобщения. Использованы вычисления параметрического

t-критерия Стьюдента и методы непараметрической статистики (тест Манна—Уитни). Различия между сопоставимыми параметрами признано статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ исходных гемостазиологических показателей у онкогинекологических пациенток выявил вдвое большую концентрацию фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов по сравнению с группой контроля. У пациенток всех трех групп наблюдалась гипертромбоцитемия. Оперативное вмешательство спровоцировало дальнейшую активизацию I, II и III фаз коагуляции на фоне негативной тромбодинамики, обусловленной интраоперационной кровопотерей. У женщин с I и II степенью ожирения достоверных различий в коагулограмме не наблюдалось, тогда как у пациенток с III степенью ожирения тромбоцитической потенциал был достоверно более агрессивным.

Выводы. Онкогинекологические заболевания ассоциируются с нарушением коагуляционного статуса: меньшим активированным частичным тромбопластиновым временем на фоне гиперфибриногемии и повышенного протромбинового индекса. Оперативное вмешательство является достоверным триггером повышения гемостазиологического потенциала с прогрессирующим ростом показателей I, II и III фаз коагуляции. Ожирение III степени является независимым фактором риска развития тромбоцитических осложнений.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: онкогинекология, тромбоз глубоких вен, свертывающая система, ожирение, осложнения.

Вступ

Підґрунтям важливості вивчення проблеми злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи є їх високий медико-соціальний тягар внаслідок ранньої інвалідизації та передчасної смертності жінок у всьому світі [1,2,10]. У структурі первинної онкогинекологічної захворюваності переважають такі нозології, як рак шийки матки, тіла матки та яєчників [12]. Локалізація онкопроцесу безпосередньо корелює із віком жінки [11]. Неопластичні процеси є патогенетичним тригером розвитку тромбоцитних ускладнень, у тому числі тромбозів глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії [4,9]. Так, післяопераційний тромбоз є однією з провідних причин смертності онкогинекологічних пациенток, що обумовлено проблемою його безсимптомного перебігу, а отже, відсутністю своєчасної діагностики й лікування [5].

Тромбоемболічні ускладнення внаслідок неопластичного процесу характеризуються поганою відповіддю на фармакотерапію, а також рецидивним мігруючим перебігом із переважною локалізацією тромбозу в поверхневих або глибоких венах верхніх і нижніх кінцівок [7]. Значно рідше зустрічаються тромбози незвичайної локалізації на кшталт мігруючого поверхневого тромбофлебіту, синдрому Бадда—Кіарі, тромбозу портальних вен, церебрального мікрovasкулярного артеріального тромбозу, артеріального тромбозу судин пальців ніг і рук та небактеріальний тромбоцитний ендокардит [3].

Розрізняють тромбоцитні детермінанти, пов'язані власне з пухлинним процесом, із пацієнтом та лікуванням. Неопластичні фактори ризику залежать від локалізації та гістологічного типу пухлини, стадії й тривалості хвороби, рівня відповідних онкомаркерів. Вік від 40 років, ожиріння, хронічні інфекції, декомпенсовані захворювання, тривала іммобілізація та тютюнокуріння в анамнезі є несприятливи-

ми прогностичними факторами з боку пацієнта [6]. Терапевтичні ризики обумовлені тривалими оперативними втручаннями, ефектами хіміотерапії та променевої терапії, а також катетер-асоційованими ускладненнями [8].

Скринінг пациенток із високим ризиком розвитку тромбоцитних ускладнень залишається проблемним питанням онкогинекології, оскільки й досі не існує чіткого алгоритму сортування таких хворих із наступним персоніфікованим фармакотерапевтичним підходом для вчасної профілактики й лікування можливих ускладнень.

Рутинний гемостатичний скринінг пацієнток онкогинекологічного профілю включає оцінку прокоагулянтної, тромбоцитарної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланки гемостазу разом із показниками внутрішньосудинного згортання крові. Первинний гемостаз оцінюють за кількістю тромбоцитів, їх агрегаційною здатністю і результатами проби Дюке. Для оцінки плазмової компоненти гемостазу визначають активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПІ), тромбіновий час; кількісний показник фібриногену, рівень розчинних фибрин-мономерних комплексів (РФМК).

Мета дослідження — оцінити стан згортальної системи крові в жінок після пангістеректомії I типу залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріали та методи дослідження

Проведено спостереження 50 пацієнток з онкологічними захворюваннями матки та додатків. Жінки перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні Тернопільського обласного клінічного онкологічного диспансеру протягом 2020–2021 рр. Усім пацієнткам виконано оперативне втручання в об'ємі пангістеректомії I типу. Середній вік пацієнток становив $51,4 \pm 3,5$ року. До контрольної групи залучено 19 практично здорових

Порівняльна характеристика вихідних гемостазіологічних показників у групах дослідження

Група обстежених	Досліджуваний показник				
	РФМК, мг/мл	фібриноген, г/л	АЧТЧ, с	ПІ, %	тромбоцити, 10 ⁹ /мл
Клінічна група I (n=20)	5,1±0,9*	5,8±0,9*	24,8±2,5*	96,5±4,1*	320,5±24,1*
Клінічна група II (n=18)	5,7±1,1*	7,7±1,1*	21,6±1,9*	121,2±2,6*	372,5±35,3*
Клінічна група III (n=12)	6,4±1,5*	8,9±1,4*	20,6±2,3*	131,9±2,8*	411,5±4,1*
Контрольна група (n=19)	3,2±0,6	3,9±0,8	36,2±2,3	90,5±1,9	218,4±4,3*

Примітка: * – p<0,05 порівняно з вихідними даними пацієнток контрольної групи.

жінок. Залежно від наявності ожиріння, пацієнток розподілено на 3 клінічні групи. I групу становили 20 пацієнток з ожирінням I ступеня (25,0–29,9 кг/м²), II групу – 18 пацієнток з ожирінням II ступеня (30,0–34,9 кг/м²), III групу – 12 пацієнток з ожирінням III ступеня (>40,0 кг/м²). Групи були зіставними за віком, обсягом хірургічного втручання і коморбідними патологіями.

Усім пацієнткам проведено стандартне загальноклінічне дослідження. Біохімічні параметри крові (білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтранспептидаза, загальний білок) визначено за стандартними методиками за допомогою імуноферментного аналізатора StatFax 303 Plus. Вміст загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів досліджено ензиматичним колориметричним методом за допомогою наборів реактивів «Олвекс діагностикум» (Росія). Вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності визначено за формулою Фрідвальда. Гемостазіограму оцінено за такими показниками: протромбіновий час за Квіком, ПІ, АЧТЧ, фібриноген і РФМК (за допомогою реагентів RENAM, Німеччина). Під час антропометричного дослідження визначено обвід талії (ОТ, см), зріст хворої (см) і масу тіла (кг) з подальшим розрахунком ІМТ (індекс Кетле) за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$. ОТ

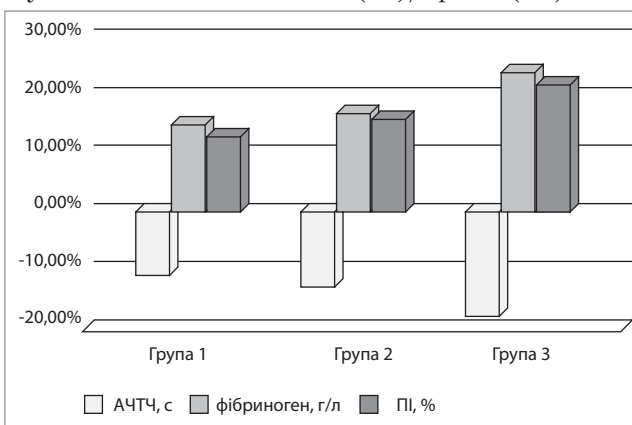


Рис. Післяопераційна динаміка коагуляційних показників в основних групах дослідження

виміряно на рівні пупка. У післяопераційному періоді усім жінкам проведено фармакологічну ступінчасту профілактику тромбоемболічних ускладнень.

Протокол обстеження хворих та умови дослідження затверджено комітетом із біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 6 від 06.09.2020). Отримано письмову інформовану згоду пацієнток на дослідження, яке проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Для формування бази даних використано редактор електронних таблиць «Microsoft Excel 2010». Результати опрацьовано методом варіаційної статистики, що стало основою для узагальнення результатів. Для графічної ілюстрації досліджуваних варіацій використано коробчасті, лінійчаті графіки й гістограми. Обробку даних під час статистичного аналізу проведено за допомогою офісного пакету «Microsoft Excel» і пакету «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.», США). Використано обчислення параметричного t-критерію Стьюдента і методи непараметричної статистики (тест Манна–Вітні). Відмінності між порівнюваними параметрами визнано статистично значущими при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз вихідних гемостазіологічних показників в онкогінекологічних пацієнток виявив удвічі вищі концентрації фібриногену та РФМК порівняно з контрольною групою (табл.), що вказує на довготривалу активацію внутрішньосудинного згортання крові внаслідок розвитку неопластичного процесу. Крім того, у пацієнток усіх трьох груп спостерігалася гіпертромбоцитемія як показник активації судинно-тромбоцитарного гемостазу.

Оперативне втручання спровокувало подальшу активізацію I, II і III фаз коагуляції (рис.) на тлі негативної тромбодинаміки, обумовленої інтраопераційною крововтратою. Тенденція до зменшення АЧТЧ вказує на стимуляцію I фази згортання, підвищення ПІ

є показником активації II фази, а гіперфібриногенемія — III фази.

У жінок із I і II ступенем ожиріння жодних достовірних відмінностей у коагулограмі не спостерігалось ($p=0,067$), тоді як у пацієток III клінічної групи тромботичний потенціал був достовірно агресивнішим ($p=0,001$).

Виявлені результати свідчать про гіперкоагуляційний стан у пацієток зі злякисними новоутвореннями репродуктивної системи, що може бути предиктором розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання та тромбоемболічних ускладнень. Тромботичний потенціал зростає в післяопераційний період, що вказує на необхідність постійного моніторингу коагуляційних показників та вчасної й адекватної їх корекції.

Висновки

Онкологічні захворювання жіночої репродуктивної системи асоціюються з порушенням коагуляційного статусу. Так, у жінок з онкогінекологічними хворобами спостерігається низка статистично достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою практично здорових жінок, зокрема, достовірно вищий рівень фібриногену і РФМК, менший АЧТЧ, вищий III і більша кількість тромбоцитів. Виявлені ознаки

можуть свідчити про схильність цього контингенту пацієток до гіперкоагуляції.

Проведене оперативне втручання в поєднанні з інтраопераційною крововтратою є тригером підвищення прокоагулянтного потенціалу з активізацією усіх фаз коагуляції (зменшення АЧТЧ вказує на активізацію I фази згортання крові, підвищення III — II фази, а гіперфібриногенемія — III фази).

У пацієток з онкогінекологічними захворюваннями та ожирінням I і II ступеня оперативне втручання не супроводжується змінами в коагулограмі, натомість ожиріння III ступеня супроводжується достовірним наростанням агресивності протромботичного потенціалу (зниження АЧТЧ, зростання III та вмісту фібриногену), що є свідченням більшого ризику тромбоемболічних ускладнень цієї популяції.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є вивчення оптимізації полімодальної тромбoproфілактики в онкогінекологічних пацієток із деталізацією необхідних доз фармакопрепаратів і тривалості лікування для зменшення ризику виникнення відстрочених гемокоагуляційних ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abuzarova HR, Alentov YY, Anpylohov SV, Anurova OA et al. (2019). Oncology: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media: 384. [Абузарова ГР, Алентов ИИ, Анпилов СВ, Анурова ОА и др. (2019). Онкогинекология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 384].
2. Aksel EM, Vynohradova NN. (2018). Statistics on malignant neoplasms of the female reproductive organs. *Onkohynekolohyia*. 3: 64–78. [Аксель ЕМ, Виноградова НН. (2018). Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология*. 3: 64–78].
3. Aslam M, Oestergaard L, Bonde L, Gimbel H et al. (2018). Risk of infective endocarditis in women undergoing hysterectomy: a nationwide register-based cohort study. *European Heart Journal*. 39 (1): ehy563-P3536. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy563>.
4. Cohen A, Lim CS, Davies AH. (2017). Venous thromboembolism in gynecological malignancy. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 27 (9): 1970–1978.
5. Enhesari A, Honarvar Z, Moghadam SN. (2019). Comparison of the effect of compression stockings with heparin and enoxaparin in the prevention of deep vein thrombosis in lower limbs of hysterectomy patients. *Revista Latinoamericana de Hipertension*. 14 (1): 37–42.
6. Graul A, Latif N, Zhang X, Dean LT et al. (2018). Incidence of venous thromboembolism by type of gynecologic malignancy and surgical modality in the National Surgical Quality Improvement Program. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 27 (3): 581–587.
7. Jorgensen EM, Li A, Modest AM, Leung K, Simas TAM, Hur HC. (2018). Incidence of venous thromboembolism after different modes of gynecologic surgery. *Obstetrics & Gynecology*. 132 (5): 1275–1284.
8. Li M, Guo Q, Hu W. (2019). Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 173: 48–56.
9. Mulder FI, Kraaijpoel N, Di Nisio M, Carrier M et al. (2020). Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thrombosis research*. 185: 13–19.
10. Nagase S, Ohta T, Takahashi F, Enomoto T. (2019). 2017 Committee on Gynecologic Oncology of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Annual report of the committee on gynecologic oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology: annual patients report for 2015 and annual treatment report for 2010. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 45 (2): 289–298.
11. Vitale SG, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Lagan? AS. (2017). The importance of fertility preservation counseling in patients with gynecologic cancer. *Journal of reproduction & infertility*. 18 (2): 261–263.
12. Wright JD, Matsuo K, Huang Y, Tergas AI, Hou JY et al. (2019). Prognostic performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics cervical cancer staging guidelines. *Obstetrics and gynecology*. 134 (1): 49–57.

Відомості про авторів:

Боднар Петро Ярославович — к.мед.н., доц. каф. хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0001-9285-6516>.

Боднар Ярослав Ярославович — д.мед.н., проф. каф. патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0003-1955-0814>.

Боднар Тетяна Вікторівна — к.мед.н., асистент каф. хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0002-5507-5363>.

Кривокульський Богдан Дмитрович — к.мед.н., ординатор відділення онкогінекології Тернопільського обласного клінічного онкологічного диспансеру КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради. Адреса: м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 8.

Стаття надійшла до редакції 20.02.2021 р.; прийнята до друку 17.06.2021 р.

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

Диференційна діагностика тромбоцитопенії під час вагітності: клінічні і діагностичні алгоритми

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 28-40; doi 10.15574/PP.2021.86.28

For citation: Naumchik OM, Davydova YuV, Limanska AYU. (2021). Differential diagnosis of thrombocytopenia during pregnancy: clinical and diagnostic algorithms. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 28-40. doi 10.15574/PP.2021.86.28

Мета — створити алгоритм ранньої та диференціальної діагностики станів, що супроводжуються тромбоцитопенією (ТП) під час вагітності, а також алгоритм лікування імунної ТП при вагітності на основі аналізу клінічних, лабораторних даних, а також акушерських і перинатальних результатів ведення таких вагітних.

Матеріали та методи. Проаналізовано 155 історій вагітності і пологів жінок із ТП, які проходили стаціонарне лікування і/або розродилися в акушерській клініці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» з січня 2008 року по серпень 2018 року. Згідно з критеріями залучення відібрано 111 історій вагітності і пологів для подальшого аналізу. Вагітних розподілено за етіологічним принципом ТП на три групи: з гестаційною ТП, імунною ТП, вторинною ТП. До першої групи увійшли 32 (28,8%) жінки, до другої — 65 (55,6%), до третьої — 14 (12,6%). За обраний період часу відбулося 99 пологів, народилося 100 немовлят, 1 пологи двійнею.

Результати та висновки. Кількість тромбоцитів прогресивно зменшується протягом вагітності з досягненням мінімуму в терміні пологів. Алгоритм обстеження, вирішення питання щодо ініціювання або посилення лікування, обрання тактики спостереження при ТП під час вагітності, прорахунок акушерських і перинатальних ризиків, підготовка до розродження та обрання методу залежать від причини ТП і суттєво різняться. Розроблені Алгоритм діагностики та диференціальної діагностики при виявленні тромбоцитопенії під час вагітності та Алгоритм лікування імунної тромбоцитопенії при вагітності мають на меті профілактику акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з ТП.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: тромбоцитопенія, вагітність, алгоритм діагностики, алгоритм лікування.

Differential diagnosis of thrombocytopenia during pregnancy: clinical and diagnostic algorithms

O.M. Naumchik, Yu.V. Davydova, A.Yu. Limanska

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

Purpose — to create an algorithm for early diagnosis and differential diagnosis of conditions accompanied by thrombocytopenia (TP) during pregnancy, as well as an algorithm for the treatment of immune thrombocytopenia during pregnancy based on analysis of clinical, laboratory data and obstetric and perinatal results of such pregnant women.

Materials and methods. We analyzed 155 histories of pregnancy and childbirth of women with TP, who underwent inpatient treatment and/or gave childbirth in the obstetric clinic of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine» from January 2008 to August 2018. According to the inclusion criteria, 111 histories were selected for further analysis. Pregnant women are divided according to the etiological principle of TP into three groups: with gestational thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, secondary thrombocytopenia. The first group included 32 women (28.8%), the second — 65 (55.6%), the third — 14 (12.6%). During the selected period of time there were 99 births, 100 babies were born, 1 twin birth.

Results and conclusions. The number of platelets progressively decreases during pregnancy with a minimum in childbirth. The algorithm of examination, the decision on the initiation or intensification of treatment, the choice of monitoring tactics for TP during pregnancy, the calculation of obstetric and perinatal risks, preparation for childbirth and the choice of method depend on the cause of TP and differ significantly. Developed «Algorithm for diagnosis and differential diagnosis in the detection of thrombocytopenia during pregnancy» and «Algorithm for the treatment of immune thrombocytopenia during pregnancy» are aimed at the prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant women with thrombocytopenia.

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 patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: thrombocytopenia, pregnancy, diagnostic algorithm, treatment algorithm.

Дифференциальная диагностика тромбоцитопении во время беременности: клинические и диагностические алгоритмы

А.Н. Наумчик, Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская

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

Цель — создать алгоритм ранней и дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся тромбоцитопенией (ТП) при беременности, а также алгоритм лечения иммунной ТП при беременности на основе анализа клинических, лабораторных данных, а также акушерских и перинатальных исходов ведения таких беременных.

Материалы и методы. Проанализированы 155 историй беременности и родов у женщин с ТП, проходивших стационарное лечение и/или родоразрешенных в акушерской клинике ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» с января 2008 года по август 2018 года. Согласно критериям включения отобраны 111 историй беременности и родов для дальнейшего анализа. Беременные распределены по этиологическому принципу ТП на три группы: с гестационной ТП, иммунной ТП, вторичной ТП. В первую группу вошли 32 (28,8%) женщины, во вторую — 65 (55,6%), в третью — 14 (12,6%). За выбранный период времени состоялось 99 родов, родилось 100 младенцев, 1 роды двойней.

Результаты и выводы. Количество тромбоцитов прогрессивно уменьшается в течение беременности с достижением минимума в сроке родов. Алгоритм обследования, решения вопроса об инициации или усилении лечения, выбор тактики наблюдения при ТП во время беременности, просчет акушерских и перинатальных рисков, подготовка к родоразрешению и выбор метода зависят от причины ТП и существенно отличаются. Разработаны Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики при выявлении тромбоцитопении во время беременности и Алгоритм лечения иммунной тромбоцитопении при беременности имеющих целью профилактику акушерских и перинатальных осложнений у беременных с тромбоцитопенией.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: тромбоцитопения, беременность, алгоритм диагностики, алгоритм лечения.

Найчастішими захворюваннями системи крові у вагітних є анемія та тромбоцитопенія (ТП). Під ТП розуміють зниження числа тромбоцитів $<150 \times 10^9/\text{л}$. Частота ТП під час гестації становить від 5% до 12% [4,10,12]. За даними дослідження J.A. Reese та інш. (2018), проведеного серед 7351 жінки в Oklahoma University Medical Center у період 2011–2014 рр., виявлено загальну тенденцію до суттєвого зниження кількості тромбоцитів під час вагітності, починаючи з I триместру з мінімальною їх кількістю в терміні пологів.

Під час багатоплідної вагітності кількість тромбоцитів суттєво нижча в кожному триместрі, ніж при одноплідній [14]. До терміну пологів кількість тромбоцитів знижується на 10–17% порівняно з рівнем поза вагітністю [12,14]. Отже, враховуючи описані тенденції, при вихідному рівні тромбоцитів до вагітності ближче до нижньої межі норми існує висока ймовірність розвитку ТП під час гестації.

Причинами ТП під час вагітності є три групи станів – стани, для яких ТП характерна поза вагітністю, а також додаються стани, асоційовані з вагітністю. Перша – результат фізіологічних змін під час вагітності, що призводять до гестаційної тромбоцитопенії (ГТП) – 70–85% усіх ТП [4,10,12]. Друга – прояв ускладнень, специфічних для вагітності, – 20–21% [4,10,12]. Третя – прояв захворювань, ізольований або у складі комплексу, що передували вагітності чи виникли поза нею – до 7% [3,12]. У таблиці 1 наведено причини за описаними групами із виокремленням станів з ізольованою ТП.

Найчастішою причиною ТП із захворювань, що передували вагітності, є імунна тромбоцито-

пенія (ІТП), яка обумовлює 1–4% ТП [10,12]. Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП), гемолітико-уремічний синдром (ГУС), HELLP-синдром – стани, об'єднані проявом мікроангіопатичної гемолітичної анемії, обумовлюють $<1\%$ ТП [10,12]. Відоме явище псевдотромбоцитопенії, так званого EDTA-артефакту (EDTA – етилендіамінтетраоцтова кислота, що застосовується під час лабораторних досліджень). Для виключення псевдотромбоцитопенії необхідно провести повторне дослідження з використанням вакутайнера з гепарином чи цитратом та обов'язковим дослідженням мазка крові з підрахунком тромбоцитів [3,10].

За рівнем тромбоцитів виділяють легку ($100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$), помірну ($50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$) і тяжку ТП ($<50 \times 10^9/\text{л}$) [9].

Легка ТП не передбачає материнських або перинатальних ризиків [6,9]. Кількість тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$ зустрічається в $<1\%$ випадків [6,12]. Потенційно небезпечним з огляду на геморагічні ускладнення є рівень тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$, при рівні $<10 \times 10^9/\text{л}$ можливий ризик спонтанних кровотеч [8]. При помірній і тяжкій ТП зменшується ймовірність потенційно доброякісного стану – ГТП, особливо при рівні ТП $<70 \times 10^9/\text{л}$ [9]. При виявленні тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$ необхідним є пошук першопричини для вирішення питання про призначення етіопатогенетичного лікування, прорахунку материнських і перинатальних ризиків, часу й виду розродження.

За рекомендаціями Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (2019) та 2013 Clinical Practice Guide on Throm-

Таблиця 1

Причини тромбоцитопенії під час вагітності

Тромбоцитопенія	Специфічні для вагітності ускладнення	Захворювання, що передували вагітності
Ізольована	Гестаційна тромбоцитопенія	Імунна тромбоцитопенія (1–4%) Індукована медикаментами* (гепарин, антибіотики, антиконвульсанти, та ін.) Тип ІІв хвороби Вілебранда Спадкова ТП ($<1\%$)
Поєднана з системними проявами	Преєклампсія (15–20%) HELLP-синдром ($<1\%$) Гостра жирова дистрофія печінки ($<1\%$) ДВС-синдром (унаслідок відшарування плаценти, затримки мертвого плода)	Системний червоний вовчак* Антифосфоліпідний синдром* Інфекції* (гепатити В, С, ВІЛ, цитомегаловірус, <i>Helicobacter pylori</i> та ін.) Тромботична тромбоцитопенічна пурпура / гемолітико-уремічний синдром Селезінкова секвестрація (хвороби печінки, тромбоз портальної вени, хвороби накопичення, та ін.) Харчові недостатності (фолатів, вітаміну В12, міді) Патологія кісткового мозку Онкогематологічні захворювання ДВС-синдром із неакушерських причин (онкологічні захворювання, позаматкова інфекція)

Примітка: * – вторинна імунна тромбоцитопенія

Перелік лабораторних обстежень при тромбоцитопенії у вагітних

Рекомендовані	Кількісний аналіз крові Число ретикулоцитів Дослідження мазку крові з ручним підрахунком тромбоцитів Тести печінкової функції: білірубін, альбумін, загальний білок, лактатдегідрогеназа, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза Тести функції щитоподібної залози Тести функції нирок Коагулограма (протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час, фібриноген) Серологічне дослідження на ВІЛ, гепатити В, С
Рекомендовані за клінічної необхідності	Антифосфоліпідні антитіла Антинуклеарні антитіла Тестування на <i>Helicobacter pylori</i> Пряма проба Кумбса Кількісний рівень Ig Тестування на хворобу Вілебранда II типу
Не рекомендовані в рутинній практиці	Антитромбоцитарні антитіла Дослідження кісткового мозку Рівень тромбоетину Дослідження зразків фетальної крові

thrombocytopenia in Pregnancy проводяться цільові та обґрунтовані лабораторні обстеження, наведені в таблиці 2 (також до таблиці 2 внесено дані щодо виконання певних досліджень, що не рекомендовано в рутинній практиці).

Найчастішою причиною ТП під час вагітності є ГТП – 70–85% випадків, патогенез якої ще не з'ясований до кінця [10,12]. ГТП частково пояснюється фізіологічними змінами, притаманними вагітності – гемодилуція, підвищене руйнування тромбоцитів [1,10]. За умов фізіологічного метаболізму близько третини циркулюючих тромбоцитів транзиторно кумулюються в селезінці внаслідок низькошвидкісної циркуляції в синусоїдах. Під час вагітності можливе збільшення розміру селезінки до 50%, що створює умови для додаткового зменшення кількості тромбоцитів [14]. Плацентарний кровотік має спільні риси із селезінковим, що обумовлює можливість накопичення тромбоцитів у тканині плаценти [3]. Це підтверджено патогістологічним дослідженням плацентарної тканини, в якому виявлено скупчення тромбоцитів у перивильозному фібриноїді [15].

Характеристики ГТП:

1. Може виникати в будь-якому терміні, частіше в середині II, у III триместрах [1].

2. Кількість тромбоцитів зазвичай $\geq 70-80 \times 10^9/\text{л}$ (в окремих випадках виявляється ГТП із числом тромбоцитів $< 33 \times 10^9/\text{л}$). Діагноз у таких випадках встановлюється за умови виключення інших причин для ТП і підтверджується ретроспективно з тривалим катамнестичним спостереженням [1,10,12].

3. Асимптоматичний перебіг без анамнезу кровотеч [1].

4. Анамнез не обтяжений щодо ТП поза вагітністю [1,4].

5. Рівень тромбоцитів повертається до нормальних меж протягом 1–2 місяців після пологів [1,4,10] до 12 тижнів [8,9]

6. Не є імуніопосередкованим станом, тому не є потенційно небезпечним для плода. Неонатальна ТП спостерігається в 0,1–2,3% випадків, є легкою [1,10]

6. Не відповідає на терапію кортикостероїдами або в/в імуніглобулінами (Ig) за спроби лікування тяжкої ТП

7. Не має специфічного лабораторного тесту. Є діагнозом виключення.

Другою найчастішою причиною ТП під час гестації, яка обумовлює 21% ТП у терміні пологів, є преєклампсія (ПЕ) [4]. HELLP- (гемоліз, підвищені печінкові ферменти, знижені тромбоцити) синдром – найтяжча форма ПЕ, виявляється в 10–20% тяжких ПЕ [4]. Гостра жирова дистрофія печінки (ГЖДП) – це доволі рідкісна, однак агресивна патологія зі спадковим дефектом мітохондріального β -окислення жирних кислот з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Маючи спільні риси клінічних проявів з ПЕ і HELLP-синдромом, ГЖДП потребує ретельної диференціальної діагностики, оскільки передбачає радикально різні підходи до лікування та має вкрай негативні наслідки для новонародженого.

ТТП, ГУС і атипичний ГУС (аГУС) належать до тромботичних мікроангіопатій, не асоційованих із вагітністю.

У таблиці 3 наведено ознаки диференціальної діагностики станів, що характеризуються проявами мікроангіопатій [2,4].

Таблиця 3

Диференціальна діагностика асоційованих із вагітністю станів з ознаками мікроангіопатій

Ознака	ПЕ	HELLP	ГЖДП	аГУС	ТТП
Гіпертензія	+++	+++	+	++	+
Протеїнурія	+++	++	+/-	+++	+/-
Нудота / блювання	+	+	++	+/-	+/-
Біль у животі	+/-	++ (в правому підребер'ї)	++	+/-	+/-
Жовтуха	+/-	+/-	++	+/-	+/-
Неврологічна симптоматика	+ (головний біль)	+ (головний біль)	+	+/-	++ (слабкість, афазія)
ТП	+	+++ ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$)	+	+++ ($< 100 \times 10^9/\text{л}$)	+++ ($< 20 \times 10^9/\text{л}$)
Гемоліз	+/-	+++	+	+++	+++
Гіпербілірубінемія	+/-	+++	+++	+++	+++
Ураження нирок	+/-	+	++	+++	+
ДВЗ-синдром	+/-	++	+++	+/-	+/-
Гіпоглікемія	-	-	+++	-	-
Підвищення трансаміназ	+	+++	+++	+/-	+/-
Лактатдегідрогеназа	+	+	+++	+ /+++	+ /+++
Активність ADAMTS 13	нормальна	нормальна	$\geq 30\%$	$\geq 20-30\%$	$< 10\%$
Час дебюту	III триместр	III триместр	III триместр	після пологів	II, III триместр

Примітки: (+/-) – 0–20%, (+) – 20–50%, (++) – 50–80%, (+++) – 80–100%.

Первинна ІТП – набуте імуноопосередковане захворювання, що характеризується ізольованим зниженням рівня тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$ за відсутності інших причин для ТП, згідно зі стандартизацією Vicenza Consensus Conference 2009 року щодо визначень, мети лікування, відповіді на терапію [1,16]. Частота серед вагітних становить 0,1–1 випадок на 1000 вагітних [1,10,11]. Близько третини випадків ІТП діагностуються під час вагітності, часто як випадкова знахідка під час скринінгового дослідження [10]. ІТП посідає третє місце серед причин і обумовлює 1–5% ТП під час вагітності [10,12]. Імунологічний механізм ІТП здійснюється із залученням IgG проти поверхневих тромбоцитарних глікопротеїнів – ІІb/ІІІa та Іb/ІХ комплексів. Вкриті антитілами тромбоцити руйнуються в органах ретикулоендотеліальної системи. IgG здатні проникати крізь плаценту, а це обумовлює ризик фетальної ТП.

Серед діагностичних заходів для підтвердження ІТП пункція кісткового мозку не рекомендується за відсутності клініко-лабораторних ознак інфільтрації [10,11]. Дослідження на антитромбоцитарні антитіла не є специфічним, тому його застосування не рекомендується. Значення тромбоеластографії та ротаційної тромбоеластометрії досліджується, тому однозначних рекомендацій для діагностики при ІТП на цей час немає [11]. Для ІТП немає «золотого» стандарту діагностики, як і ГТП, ІТП – діагноз виключення [10]. Найчастіше постає питання диференціальної діагностики між ГТП й ІТП, доброякісним станом із позитивним материнським і перинатальним прогнозом та захворюванням із підвищеними геморагічними ризиками як з боку матері, так і з боку плода.

У таблиці 4 наведено критерії диференціальної діагностики між ГТП й ІТП [1,3,4,8,12].

Рекомендується визначати рівень тромбоцитів при ІТП раз на місяць у I та II триместрах,

Таблиця 4

Критерії диференціальної діагностики гестаційної та імунної тромбоцитопенії під час вагітності

Ознака	ГТП	ІТП
Старт виникнення симптомів	II, III триместр зі збільшенням частоти в міру наближення терміну пологів	Будь-який триместр, діагноз найімовірніший при виникненні в I, II триместрах
Мазок крові	морфологічно незмінені елементи	
Тяжкість ТП за кількістю тромбоцитів	$\geq 70 \times 10^9/\text{л}$	може бути безкінечно мала
ТП поза вагітністю	відсутня	можлива
Геморагічний синдром	відсутній	можливий
Лікування	не потребує	послідовне застосування I, II, III лінії терапії
Відновлення після пологів	протягом 2–12 тижнів	тривале
Діагноз виключення	так	так

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

що два тижні — в III триместрі, обов'язково — у 36–37 тижнів і щотижня — у 37–41 [10]. ІТП не є показанням для переривання вагітності [10], однак необхідно ретельно прораховувати та обговорювати ризики для матері та плода / новонародженого, можливі протягом вагітності, пологів, післяпологового періоду.

За даними доступних досліджень, прогнозування ризиків геморагічних ускладнень з боку матері та плода не є однозначним. Достовірних факторів ризику їх виникнення не названо. У деяких дослідженнях встановлено, що спленектомія в матері є фактором ризику тяжчого перебігу ІТП у матері та ТП у новонародженого [7]. Кореляційного зв'язку між кількістю тромбоцитів на момент пологів у вагітної та кількістю тромбоцитів у новонародженого не виявлено [18].

Метою лікування ІТП під час вагітності є досягнення безпечного рівня тромбоцитів, а не референтних значень [1,10]. У I, II триместрах за відсутності геморагічного синдрому та запланованих інвазійних процедур цільовим рівнем є $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. У III триместрі при збільшенні ймовірності настання пологів — $50 \times 10^9/\text{л}$, що прийнято безпечним як для вагінальних, так і для інструментальних пологів або кесаревого розтину [1,4,10]. Для безпечної регіонарної анестезії допустимим вважається рівень $70 \times 10^9/\text{л}$ [1,11]. За наявності показань до застосування антикоагулянтної терапії під час вагітності безпечним є рівень $50 \times 10^9/\text{л}$ [11].

I лінія терапії під час вагітності — оральні кортикостероїди. В/в Ig застосовуються за наявності протипоказань до вживання кортикостероїдів. 46–65% пацієнтів чутливі до препаратів I лінії [10,18]. У разі нечутливості до I лінії терапії застосовується II лінія — високі дози метилпреднізолону з в/в Ig. За відсутності ефекту до препаратів II лінії застосовується III лінія (препарати резерву) — азатіоприн, циклоспорин, моноклональне антитіло анти-

CD20 (ритуксимаб), агоністи тромбоепоетинних рецепторів, рекомбінантний людський тромбоепоетин [1,10–12]. На сьогодні недостатньо досліджень стосовно застосування препаратів резерву, але існуючі дані свідчать про невисокі ризики для плода та новонародженого [11]. Застосування тромбоконтрату обмежене ургентними випадками з метою швидкого підвищення рівня тромбоцитів, з огляду на ризик посттрансфузійних, інфекційних ускладнень, швидкого руйнування донорських тромбоцитів аутоантитілами [10,11]. До препаратів, заборонених до застосування під час вагітності у зв'язку з тератогенністю, належить мікофенолат мофетил, алкалоїди барвінку, даназол, циклофосфамід.

Метод розродження жінок із ТП обирається залежно від акушерської ситуації, оскільки немає достовірних даних щодо переваги одного з методів з огляду на профілактику геморагічних ускладнень з боку матері та плода [1,10,11]. Методи з антенатального визначення рівня тромбоцитів (кордоцентез чи взяття зразка з передлеглої частини) не рекомендуються, оскільки ризик маніпуляції вищий за ризик геморагічних ускладнень у новонародженого від матері з ТП [4,10]. Після народження проводиться визначення рівня тромбоцитів із пуповинної крові, при виявленні ТП — повторне визначення з венозної крові новонародженого [17]. При ТП новонародженого $<50 \times 10^9/\text{л}$ здійснюється транскраніальне ультразвукове дослідження і виключення внутрішньом'язових ін'єкцій [4,11,17], а також щоденний моніторинг рівня тромбоцитів, враховуючи, що мінімальне значення можливе на 2–5-ту добу [1,3,4,11]. У разі кількості тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ розпочинається терапія в/в Ig та трансфузія тромбоцитів, $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ без геморагічного синдрому — виключно в/в Ig [4,11].

На особливу увагу заслуговують жінки із захворюваннями, що мають проявом ТП, для

Таблиця 5

Демографічні дані вагітних із тромбоцитопенією, абс. (%)

Дані	ГТП	ІТП	ВТП
Вік, років (min-max)	29 (22–43)	28,8 (17–42)	26,9 (19–36)
Вагітність			
1	16 (50%)	27 (42%)	6 (43%)
2–4	14 (44%)	36 (55%)	7 (50%)
≥5	2 (6%)	2 (3%)	1 (7%)
Пологи			
1	21 (66%)	37 (57%)	8 (57%)
2–4	11 (34%)	28 (43%)	6 (43%)
≥5	—	—	—
Одноплідна вагітність	32 (100%)	63 (97%)	14 (100%)
Двійня	—	2 (3%)	—

них проводиться прекоцепційне консультування з розробкою складу прегравідарної підготовки та індивідуального плану спостереження [10,11].

Останнім часом вирішення проблеми ТП у вагітних зацікавило світових вчених, що пояснюється зміною підходів до діагностики, лікування ІТП, зокрема, під час вагітності, а також тактики до збереження вагітності, розродження й раннього неонатального спостереження. Але **досі не вирішеним** важливим завданням була розробка **алгоритму** ранньої діагностики та диференціальної діагностики станів, що супроводжуються ТП при вагітності, а також алгоритму лікування ІТП при вагітності з урахуванням відповіді на терапію та прорахунком акушерських і перинатальних ризиків.

Мета дослідження — створити алгоритм ранньої діагностики та диференціальної діагностики станів, що супроводжуються ТП під час вагітності, а також алгоритм лікування ІТП при вагітності на основі аналізу клінічних, лабораторних даних, а також акушерських і перинатальних результатів ведення таких вагітних.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано 155 історій вагітності і пологів жінок із ТП, які проходили стаціонарне лікування і/або розродилися в акушерській клініці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України») з січня 2008 року по серпень 2018 року. Згідно з критеріями включення відібрано 111 історій вагітності і пологів для подальшого аналізу. Вагітних розподілено за етіологічним принципом ТП на три групи: з ГТП, з ІТП, із вторинною тромбоцитопенією (ВТП). До першої групи увійшли 32 (28,8%) жінки, до другої — 65 (58,6%), до третьої — 14 (12,6%). За обраний період часу відбулося 99 пологів, народилося 100 немовлят, 1 пологи двійнею.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. На

проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Демографічні характеристики вагітних наведено в таблиці 5.

За результатами аналізу динаміки кількості вагітних із ТП відмічається тенденція до щорічного збільшення (рис. 1).

Розподіл вагітних залежно від терміну вагітності, в якому виявлено ТП, а в разі ІТП — залежно від часу встановлення діагнозу (до вагітності, у I, II, III триместрах вагітності), наведено на рисунках 2–4.

У групі ГТП діагноз переважно встановлений у III триместрі (47%), що співпадає зі світо-

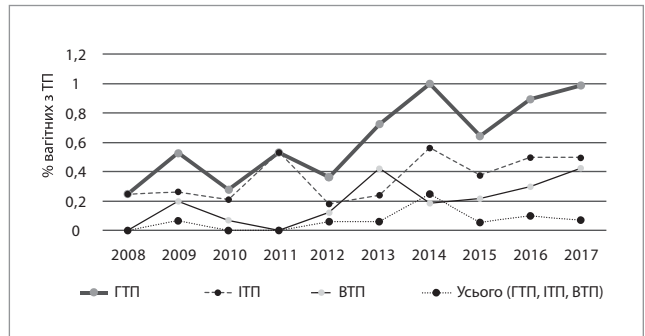


Рис. 1. Щорічна динаміка кількості вагітних із тромбоцитопенією (%)

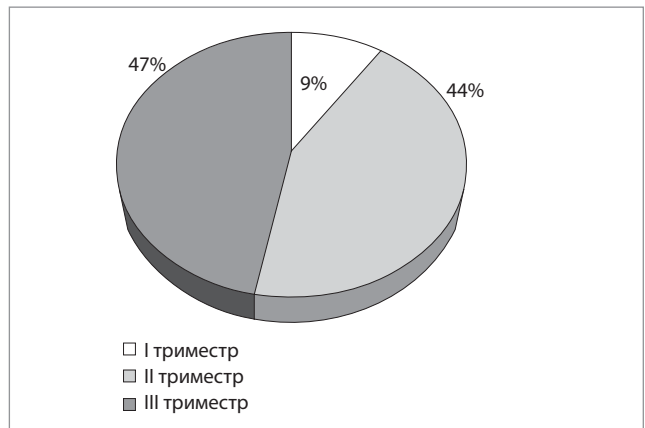


Рис. 2. Розподіл жінок залежно від терміну вагітності, в якому виявлено гестаційну тромбоцитопенію (%)

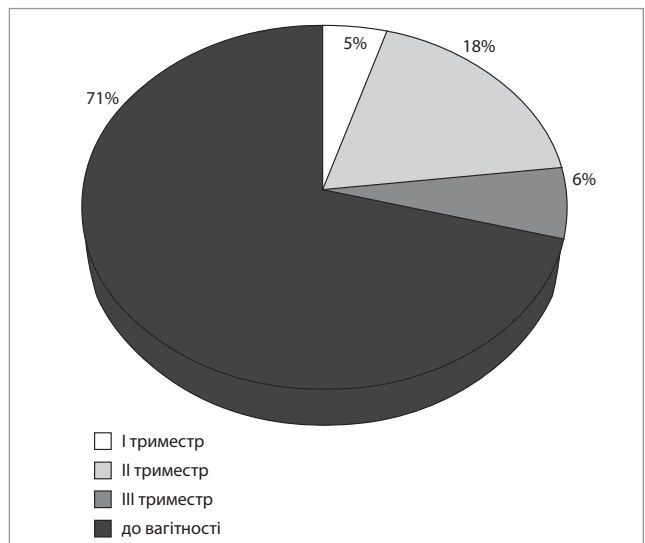


Рис. 3. Розподіл жінок залежно від часу встановлення імунної тромбоцитопенії (%)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Рис. 4. Розподіл жінок залежно від часу встановлення вторинної тромбоцитопенії (%)

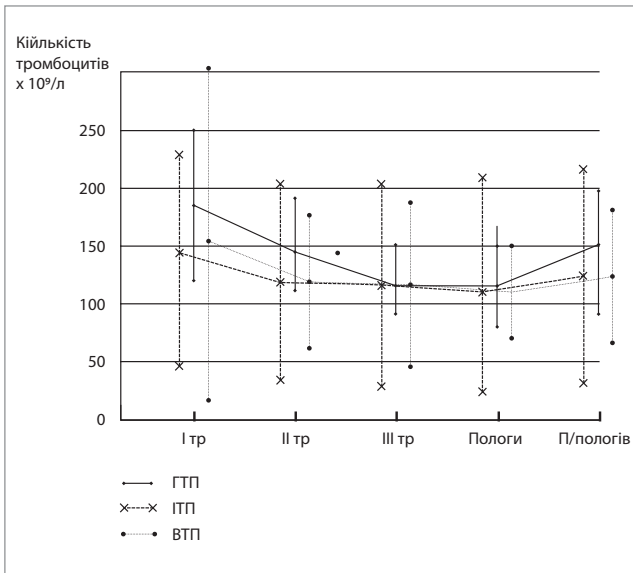


Рис. 5. Динаміка зміни середньої кількості тромбоцитів протягом вагітності, пологів і післяпологового періоду

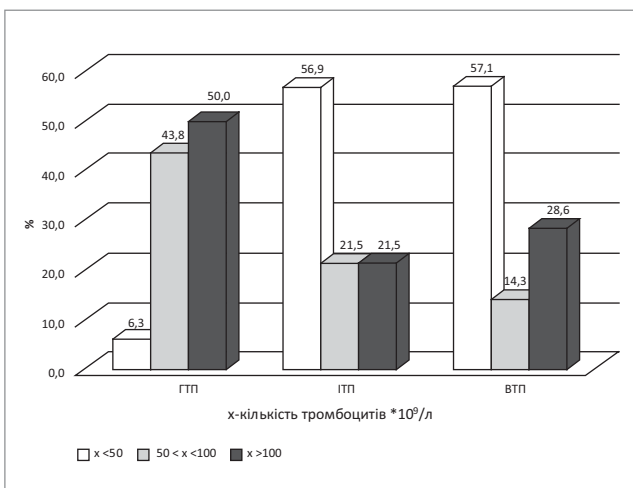


Рис. 6. Розподіл вагітних залежно від тяжкості тромбоцитопенії (%)

вими даними. У групі ІТП 71% жінка вступила у вагітність із преконцепційно встановленим діагнозом. Якщо діагноз встановлений під час вагітності, то частіше у II триместрі (18%).

У групі ВТП у 50% випадків його причина виявлена до вагітності, у 28,2% вона полягала в наявності мієлодиспластичного синдрому, у 28,2% — у наявності портальної гіпертензії. Серед причин ВТП, встановленої під час вагітності, перше місце посіли мієлодиспластичний синдром (28,2%) і гострі лейкози (28,2%), а апластична анемія була причиною ТП у 14,2%.

Динаміка зміни середньої кількості тромбоцитів протягом вагітності, пологів та післяпологового періоду наведена на рис. 5. Загальна тенденція полягає в зменшенні кількості тромбоцитів із прогресуванням вагітності, з мінімальною кількістю в терміні пологів та подальшим збільшенням у післяпологовому періоді.

Розподіл вагітних залежно від ступеня тяжкості ТП наведено на рис. 6. Тяжка ТП виявлена у 2 (6,3%) вагітних у групі ГТП, у 37 (56,9%) — у групі ІТП, у 8 (57,1%) — у групі ВТП. Значну кількість хворих із тяжкою ТП у групах ІТП і ВТП можна пояснити належністю установи, в якій проаналізовані дані, до IIIb рівня надання акушерсько-гінекологічної допомоги, що обумовлює кумуляцію найтяжчих хворих з усіх регіонів, та структурою захворювань-першопричин ВТП, лідерами в якій є мієлодиспластичний синдром (28,5%), гострі лейкози (14,3%) та апластична анемія (7,1%).

Серед трьох груп вагітних геморагічний синдром із різним ступенем вираженості відмічався в 1 (3%) вагітної групи ГТП, у 20 (31%) пацієнток групи ІТП та в 3 (21%) жінок групи ВТП.

Є дані, що тяжкість ТП і наявність геморагічного синдрому пов'язані з виконанням спленектомії при ІТП. У групі ІТП було 9 (14%) спленектомованих вагітних. У всіх спленектомованих жінок тяжка ТП була у 6 (67%) випадках, геморагічний синдром — у 3 (33%).

У групі ГТП лікування не потребували майже всі жінки, за винятком 2 осіб, які отримували терапію кортикостероїдами з приводу основного захворювання. У групі ІТП лікування не потребували 24 (37%) вагітні. I лінія терапії була ефективною у 26 (40%) жінок. II лінія терапії виявила ефективність у 8 (12%) жінок. 7 (11%) вагітних потребували застосування препаратів резерву. У групі ВТП 7 (50%) жінок не потребували лікування, 6 (43%) вагітних

потребували застосування кортикостероїдів, 1 (7%) жінка застосовувала препарат рекомбінантного тромбопоєтину людини. Розподіл вагітних залежно від ефективності ліній терапії ІТП наведено на рис. 7.

Безпосередньо перед пологами отримали лікування для термінового підвищення рівня тромбоцитів 3 (9%) жінки групи ІТП, 23 (35%) вагітні групи ІТП, 4 (29%) особи групи ВТП.

Препарати крові застосовувалися під час вагітності в жінок із ІТП у 4 (6%) випадках (найчастіше це були свіжозаморожена плазма та тромбоконцентрат), у жінок з ВТП — у 3 (21%) випадках (еритроцитарна маса, тромбоконцентрат). Безпосередньо під час пологів або післяпологового періоду трансфузія препаратів крові проводилася 2 (7%) жінкам із ІТП, 23 (38%) жінкам із ІТП, 5 (35,7%) жінкам із ВТП (рис. 8).

Застосування препаратів крові пов'язане з потенційним ризиком інфекційних ускладнень, інфузійних реакцій і, відповідно до принципів Patient Blood Management, має бути мінімізованим до застосування виключно з метою швидкого досягнення безпечного рівня компонентів крові в ургентних випадках (пологи, швидко виниклі ускладнення тощо). Вибір оптимальної стратегії лікування та допологової підготовки має знизити показник трансфузій у вагітних і породіль із ТП.

Аналіз перинатальних результатів у жінок з ТП показав, що середній гестаційний вік становив $39 \pm 2,2$ тижня, $39 \pm 1,8$ тижня і $37 \pm 2,4$ тижня відповідно у групах ГТП, ІТП і ВТП. Більшість новонароджених отримали оцінку за шкалою Апгар >6 балів на 1 і 5-й хвилині у всіх групах. Вид розродження обрали залежно від акушерської ситуації, більшість пологів провели через природні пологові шляхи у всіх групах, однак у групі ВТП показаннями до кесаревого розтину часто було основне захворювання, у групах ГТП і ІТП оперативне розродження провели за акушерськими показаннями. Не було оперативних асистованих вагінальних пологів у жінок із ТП (вакуум-екстракції плода або накладання акушерських щипців). Метод знеболювання в пологах обрали відповідно до протипоказань з боку основного захворювання та з урахуванням кількості тромбоцитів у пологах. Усього нейроаксіальну анестезію застосували в 21% пологів у жінок із ГТП, 10% із ІТП та 18% із ВТП. Усього серед жінок із тромбоцитопенією нейроаксіальним методом знеболити 14% пологів. В 1 випадку спинномозкову ане-



Рис. 7. Розподіл вагітних з імунною тромбоцитопенією залежно від ефективності лікування (%)

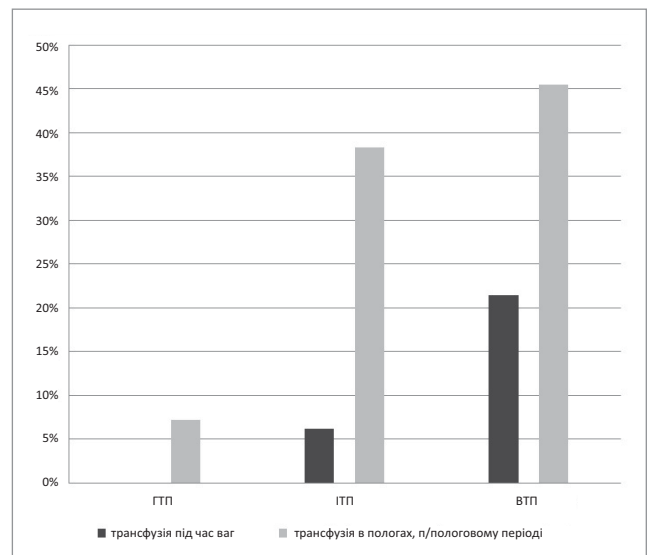


Рис. 8. Частка вагітних із тромбоцитопенією, яким проведено трансфузії (%)

стезію провели за кількості тромбоцитів 64×10^9 /л, в усіх інших випадках нейроаксіальну анестезію виконали за кількості тромбоцитів не менше 80×10^9 /л. Випадків епідуральних гематом не було.

На рис. 9 наведено розподіл пологів залежно від методу розродження. Більшість жінок серед розроджених через природні пологові шляхи була в групі з ІТП, що свідчить про вибір методу з потенційно меншою крововтратою в групі жінок із прогнозованим високим ризиком геморагічних ускладнень.

У групах ГТП і ВТП масивні акушерські кровотечі не відмічалися, крововтрата була в межах 500 мл при вагінальних пологах і до 700 мл при

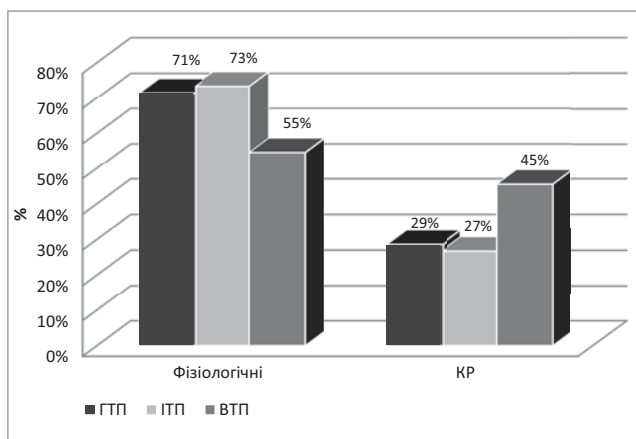


Рис. 9. Розподіл породіль із тромбоцитопенією залежно від типу розродження (%)

оперативному розродженні. У групі ІТП у 2% випадків вагінальних пологів спостерігалася крововтрата 500–1000 мл, у 2% випадків – масивна кровотеча з крововтратою ≥ 1000 мл. При кесаревому розтині у 6% випадків крововтрата становила ≥ 1000 мл. Отримані дані дають змогу відносити жінок з ІТП до групи високого ризику потенційних геморагічних ускладнень у пологах.

Розподіл післяпологових ускладнень свідчить про підвищений їх ризик у групі ІТП. У 3 (5%) жінок виявлена післяпологова гіпотонічна кровотеча. Однак не виявлений зв'язок із кількістю тромбоцитів у пологах. В 1 жінки з тяжким перебігом ІТП на момент пологів рівень тромбоцитів становив $53 \times 10^9/\text{л}$, проведені вагінальні пологи, виконана трансфузія свіжозамороженої плазми (СЗП), застосований препарат рекомбінантного VII фактора. В 1 жінки з тяжкою ТП під час вагітності, з рівнем тромбоцитів у пологах $158 \times 10^9/\text{л}$, на 5-ту годину після вагінальних пологів виникла гіпотонічна кровотеча, проведена ручна ревізія порожнини матки, при цьому не було потреби в трансфузійній терапії. В 1 жінки з двійнею, тяжким перебігом ТП під час вагітності, рівнем тромбоцитів на момент пологів $11 \times 10^9/\text{л}$ після вагінальних пологів виникла гіпотонічна масивна кровотеча, виконана гістеректомія, трансфузія СЗП, тромбоконцентрату, еритроцитарної маси, на 3-тю добу виникла субапоневротична гематома, яку розкрили. В 1 жінки з легким перебігом ТП під час вагітності, однак із пренатально виконаною спленектомією та лікуванням імуносупресивним препаратом під час вагітності, тромбоцити на момент пологів становили $319 \times 10^9/\text{л}$, проведені пологи шляхом кесаревого розтину, на 5-ту добу виникла пізня післяпологова кровотеча, проведена

інструментальна ревізія порожнини матки, трансфузія СЗП.

Для зменшення крововтрати в пологах застосовувалися утеротоніки в жінок із ТП частіше, ніж у популяції здорових роділь. У групі ГТП – карбетоцин та терліпресин у 4% кожний; у групі ІТП – карбетоцин у 28%, метилергометрин у 8%, терліпресин у 15%; у групі ВТП – карбетоцин у 55%, терліпресин у 9%.

Лактація зупинена в 14% у групі ГТП, у 33% у групі ІТП та в 45% у групі ВТП. Це можна пояснити наявністю тяжкої коморбідної патології, необхідність лікування якої не сумісна з грудним вигодовуванням.

Тромбоцитопенія в новонароджених виявлена у групі ГТП у 8% випадків, у групі ІТП – у 35%, у групі ВТП – у 36%. Тяжка ТП новонародженого з кількістю тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ відмічена тільки в групі з ІТП – 17% новонароджених. Геморагічні ускладнення новонароджених встановлені у 7% випадках у групі ГТП, представлені субепендимальним крововиливом (СЕК) та внутрішньошлуночковим крововиливом (ВШК), виявлені в передчасно народжених дітей від матерів із тяжкою серцевою патологією і патологією нирок. У групі ІТП геморагічний синдром відмічений у 18% новонароджених переважно у формі СЕК, ВШК і зригування геморагічним вмістом. У групі вторинної ТП геморагічні ускладнення в новонароджених виявлені у 2 (18%) випадках у формі СЕК, обидві дитини передчасно народжені, 1 – від матері з тяжкою ТП, при цьому ТП новонародженого була середнього ступеня тяжкості.

У групі вагітних з ІТП відмічені 2 перинатальні втрати – 1 антенатальна загибель плода в 37–38 тижнів у вагітної з тяжкою тромбоцитопенією (тромбоцити в пологах $4 \times 10^9/\text{л}$), згідно з патологоанатомічним висновком, причиною визнана антенатальна асфіксія, внутрішньоутробне інфікування на тлі декомпенсованої плацентарної дисфункції. 1 випадок ранньої неонатальної смерті на 17-ту добу від породіллі з тяжкою ТП (тромбоцити в пологах $13 \times 10^9/\text{л}$). Пологи в 29–30 тижнів шляхом кесаревого розтину з приводу антенатально діагностованого дистресу плода в стані субкомпенсації та затримки росту плода. У новонародженого також встановлена тяжка ТП із геморагічним синдромом. Причиною смерті, згідно з патологоанатомічним висновком, визнана двобічна ателектатична пневмонія, дихальна недостатність III ст., перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження центральної

нервової системи, затримка внутрішньоутробного росту плода ІІІ ст.

Оскільки більшість ТП новонароджених виявлена в групах з ІТП і ВТП у жінок, в цих групах більше геморагічних ускладнень у новонароджених, нами досліджений взаємозв'язок кількості тромбоцитів під час пологів у вагітної та кількості тромбоцитів новонародженого під час народження в цих двох групах. Середня кількість тромбоцитів у новонародженого на момент народження в групі вагітних з ІТП становила $197,8 \times 10^9/\text{л}$ (від 1 до $452 \times 10^9/\text{л}$). У 3% новонароджених — $<20 \times 10^9/\text{л}$, у 8% — $20\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$, у 69% — $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 10). Однак зв'язок між рівнями тромбоцитів роділлі під час пологів і новонародженого після народження не виявлений (коефіцієнт кореляції Спірмена — 0,44; рис. 11).

У групі жінок із ВТП середній рівень тромбоцитів дитини при народженні становив $209,8 \times 10^9/\text{л}$ (від 54 до $320 \times 10^9/\text{л}$). Тяжка ТП у новонароджених не встановлена, нормальні рівні тромбоцитів відмічені в 70% випадків. Зв'язок між рівнем тромбоцитів матері в пологах і кількістю тромбоцитів новонародженого не виявлений (коефіцієнт кореляції Спірмена — 0,4).

З метою визначення наявності тяжкої ТП у жінки під час вагітності прогностичним фактором наявності ТП у новонародженого, геморагічних ускладнень у новонародженого або збільшеного об'єму крововтрати в пологах встановлено, що в групі ІТП імовірність настання ТП у новонародженого становить 45% при тяжкій ТП матері під час вагітності. Геморагічний синдром у новонародженого виникає з 30-відсотковою імовірністю за наявності тяжкої ІТП у матері. Ризик збільшення об'єму крововтрати під час пологів (≥ 500 мл при вагінальних пологах і ≥ 1000 мл при кесаревому розтині) очікується в 8% випадків. У групі ВТП імовірність ТП новонародженого становить 71% при тяжкій ТП під час вагітності, геморагічний синдром спостерігається в 29% новонароджених від цих матерів, однак збільшеного об'єму крововтрати під час пологів не було.

На основі отриманих даних можна стверджувати, що наявність ІТП чи ТП внаслідок передіснуючих хвороб є факторами ризику тяжкої ТП під час вагітності. А це підвищує імовірність проведення інфузії препаратів крові, збільшує геморагічні ризики як для вагітної, так і для плода й новонародженого. Незважаючи на те, що між рівнем тромбоцитів матері під час по-

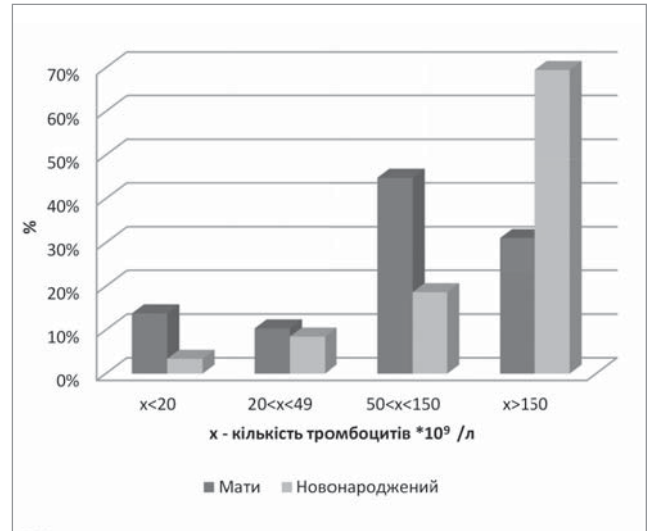


Рис. 10. Розподіл кількості тромбоцитів під час пологів у вагітної з імунною тромбоцитопенією та кількості тромбоцитів новонародженого при народженні (%)

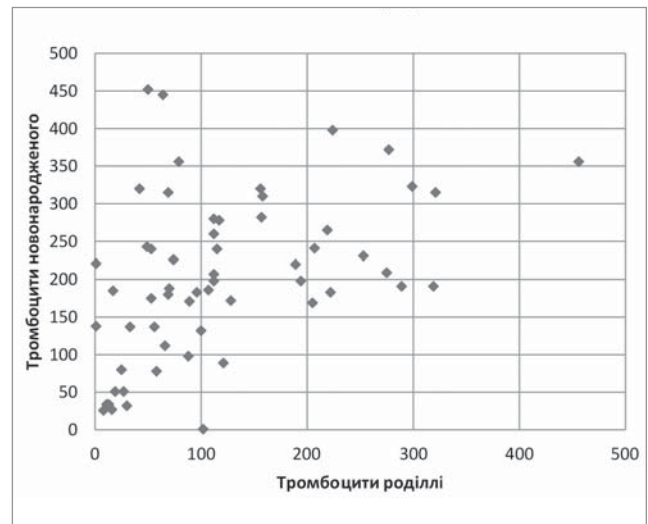


Рис. 11. Відношення рівня тромбоцитів матері під час пологів на новонародженого при народженні (коефіцієнт кореляції Спірмена — 0,44)

гів і кількістю тромбоцитів новонародженого не виявлено зв'язку, наявність тяжкої ТП під час вагітності з великою імовірністю дає змогу припустити можливість ТП у новонародженого та розвитку геморагічного синдрому. Результати аналізу використані нами для розроблення діагностичного алгоритму при визначенні ТП під час вагітності, а також лікувального алгоритму ІТП при вагітності з метою зниження акушерських і перинатальних ускладнень.

На сьогодні в умовах реформування галузі охорони здоров'я, у тому числі перинатальної служби, обов'язки антенатального спостереження частково делеговані лікарям загальної практики — сімейної медицини, тому з питаннями первинної діагностики та диференціальної

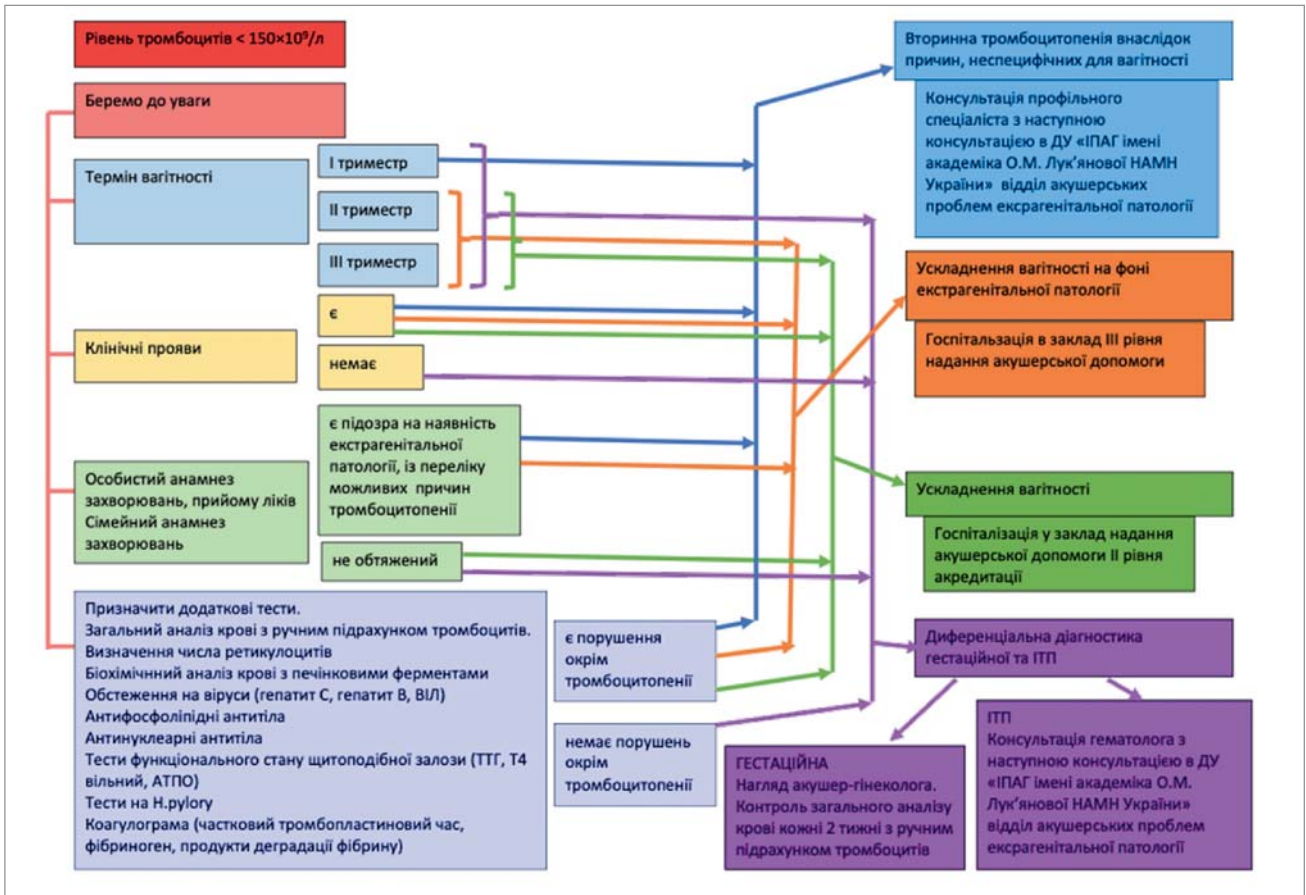


Рис. 11. Алгоритм діагностики та диференціальної діагностики при виявленні тромбоцитопенії під час вагітності

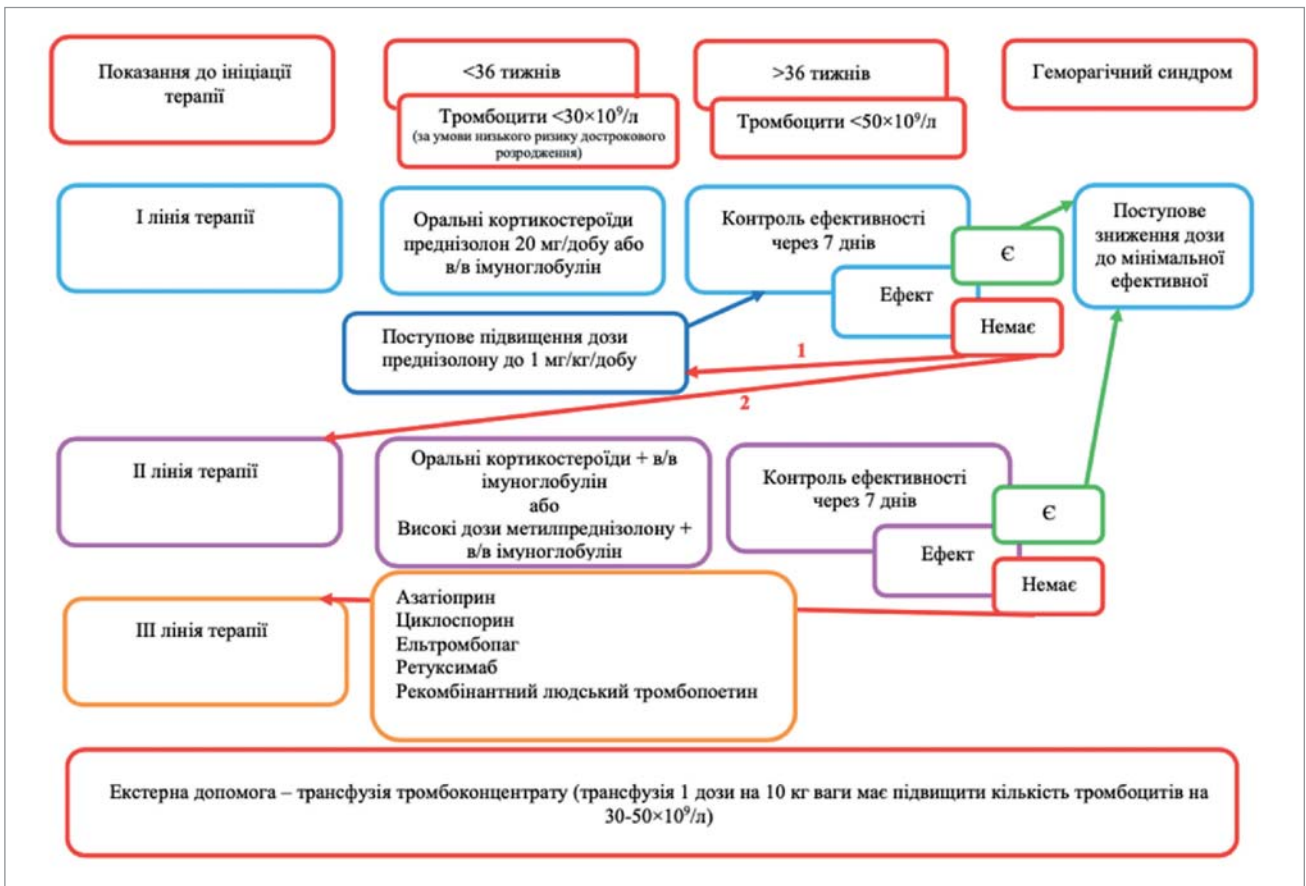


Рис. 12. Алгоритм лікування імунної тромбоцитопенії при вагітності

діагностики у вагітної з ТП може стикатися як акушер-гінеколог, так і сімейний лікар.

Запропонований алгоритм дасть змогу лікарям первинної ланки надання перинатальної допомоги своєчасно та ефективно діагностувати ТП у вагітної — потенційно небезпечний стан для матері, плода та новонародженого, визначити подальший маршрут пацієнтки, що кінцевою метою має зниження акушерських і перинатальних ускладнень.

У разі виявлення ТП у вагітної жінки лікар первинної ланки надання акушерської допомоги має врахувати: термін вагітності, наявність клінічних проявів, особистий і сімейний анамнез захворювань, ліки, що застосовує вагітна, призначені додаткові обстеження. Залежно від аналізу отриманих даних вагітна потребує таких заходів:

1. За наявності екстрагенітальної патології, що має одним із проявів ТП, вагітна має бути направлена до профільного спеціаліста з наступною консультацією у ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» лікарем-інтерністом.

2. За наявності екстрагенітальної патології, на тлі якої виникло ускладнення вагітності, що має проявом ТП, вагітна повинна бути госпіталізована до закладу III рівня надання акушерської допомоги.

3. За наявності ускладнення вагітності без передіснюючої екстрагенітальної патології, вагітна має бути госпіталізована до закладу II рівня надання акушерської допомоги.

4. За відсутності екстрагенітальної патології та показань до госпіталізації, вагітній повинна бути проведена диференційна діагностика гестаційної та ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, при гестаційній тромбоцитопенії — спостереження з щодвотижневим визначенням тромбоцитів у загальному аналізі крові з ручним підрахунком, за наявності ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури — консультована гематологом із наступною консультацією в ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» лікарем-інтерністом.

Нами розроблено алгоритм лікування ІТП при вагітності як основної причини тяжких ТП. Вагітні з рівнем тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ без проявів геморагічного синдрому не потребують лікування до 36 тижнів (або раніше за наявності показань для дострокового розродження). Після 36 тижнів цільовий рівень тромбоцитів становить $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Наявність геморагічного синдрому є показанням до призначення ліку-

вання за будь-якого рівня тромбоцитів і терміну вагітності. Проявами геморагічного синдрому є наявність петехіальних висипів, синців на шкірі, кровоточивість ясен, носові кровотечі, кровотечі зі шлунково-кишкового тракту, маткові кровотечі, внутрішні крововиливи, макрогематурія. За наявності факторів ризику, що потребують призначення антикоагулянтної терапії, безпечний рівень тромбоцитів становить $50 \times 10^9/\text{л}$.

Цільовими рівнями тромбоцитів для безпечних пологів є $50 \times 10^9/\text{л}$, для виконання регіонарної анестезії — $80 \times 10^9/\text{л}$.

Вид терапії слід обирати за такими критеріями:

- необхідна швидкість настання ефекту;
- необхідна тривалість ефекту;
- рівновага між потенційною користю і можливими побічними ефектами.

I лінія терапії. **Оральні кортикостероїди.** Початкова доза преднізолону становить 20 мг/добу з наступним її зниженням до мінімально ефективною або підвищенням до 1 мг/кг. Початковий ефект — 4–14 діб, максимальний — 7–28 діб. Дексаметазон не рекомендований як препарат вибору з причини вищого рівня побічних ефектів як для матері, так і для плода. Застосування максимальної дози преднізолону не рекомендоване більше 4 тижнів, оскільки за відсутності наростання лікувального ефекту підвищується ризик побічних реакцій. Для тривалого застосування оптимальним препаратом є метилпреднізолон, який має найкращу переносимість і менш виражені побічні ефекти. Необхідною є терапія супроводу. Поступове зниження дози в разі досягнення ефекту проводять за загальними принципами для системного застосування кортикостероїдів [1,4,11].

В/в імуноглобулін. Початкова доза — 1 г/кг. Початковий ефект — 1–3 доби, максимальний — 2–7 діб [4].

II лінія терапії. **Комбінація** орального кортикостероїду та в/в Ig або високодозованого метилпреднізолону та в/в Ig [11].

III лінія терапії. Препарати резерву. Азатиоприн (початковий ефект — 30–90 діб). Циклоспорин (початковий ефект — 3–4 тижні). Ретуксимаб (початковий ефект — 7–56 діб). Агоністи тромбопоєтинових рецепторів — ельтромбопаг (початковий ефект 7–28 діб). Рекомбінантний людський тромбопоєтин (Емаплаг, Shenyang Sunshine Pharmaceutical Co., Китай) [4,11].

За необхідності екстреного підвищення рівня тромбоцитів застосовують трансфузію тромбоконцентрату [10].

Висновки

Кількість тромбоцитів прогресивно зменшується протягом вагітності з досягненням мінімальної в терміні пологів як у здорових вагітних, так і за наявності коморбідних станів, що супроводжуються ТП.

Виділяють три основні групи причин ТП під час вагітності — ГТП, прояв ускладнень вагітності, ізольований або в складі комплексу проявів захворювань, що передували вагітності чи виникли поза нею.

ІТП є однією з основних причин ТП під час вагітності.

Тяжка ТП під час вагітності частіше виникає при ІТП і ВТП, є можливим фактором ризику акушерських і перинатальних геморагічних ускладнень.

Алгоритм обстеження, вирішення питання щодо ініціювання чи посилення лікування,

обрання тактики спостереження при ТП під час вагітності, прорахунок акушерських і перинатальних ризиків, підготовка до розродження та обрання методу залежать від причини ТП і суттєво різняться.

Вагітні з тяжкими ТП є групою високого перинатального ризику, ведення вагітності та розродження яких мають відбуватися в родопомічному закладі III рівня із залученням мультидисциплінарної команди.

Розроблені Алгоритм діагностики та диференціальної діагностики при виявленні тромбоцитопенії під час вагітності та Алгоритм лікування імунної тромбоцитопенії при вагітності мають на меті профілактику акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із ТП.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ACOG. (2019). Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 133: 181. doi: 10.1097/AOG.0000000000003100.
2. Davyidova YuV, Limanskaya AyU, Ogorodnik AO, Butenko LP, Bayder AK. (2017). *Sovremennyye podhody k korrektsii trombocytopenii vo vremya gestatsii i v poslerodovom periode. Zdorovia Ukrainy 21 storichchia.* 11–12: 408–409. [Давидова ЮВ, Лиманская АЮ, Огородник АО, Бутенко ЛП, Байдер АК. (2017). *Современные подходы к коррекции тромбоцитопении во время гестации и в послеродовом периоде. Здоровья Украины 21 сторіччя.* 11–12: 408–409].
3. George JN, McIntosh JJ. (2020, Apr). Thrombocytopenia in pregnancy. *UpToDate.*
4. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. (2013). How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 121 (1): 38–47. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448944>.
5. Jamal S, Goel N, Mehta A, Ahuja M. (2017). Recurrent severe gestational thrombocytopenia in pregnancy: a case report. *Int J Adv Med.* 4: 1702–1705. <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20175196>.
6. Kim BJ, Kim HS, Kim JH, Lee KY. (2017). Moderate to Severe Thrombocytopenia During Pregnancy: A Single Institutional Experience. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 33 (4): 581–585. doi: 10.1007/s12288-017-0784-1.
7. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, Baili L, Khellaf M et al. (2014). Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol.* 166 (6): 929–935. doi: 10.1111/bjh.12976.
8. Palta A, Dhiman P. (2016). Thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 36 (2): 146–152. doi: 10.3109/01443615.2015.1041893.
9. Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, Holcberg G, Yerushalmi R. (2006). Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 128 (1–2): 163–168. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.12.031.
10. Pavord S, Hunt B. (2010). *The Obstetric Hematology Manual.* Cambridge University Press.
11. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N et al. (2019). Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 3 (22): 3780–3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>.
12. Rajasekhar A, Gernsheimer T, Stasi R, James AH. (2013). 2013 Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy. Washington, DC: American Society of Hematology.
13. 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. <https://doi.org/10.14740/jh308w>.
14. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ et al. (2018). Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med.* 379: 32–43. doi: 10.1056/NEJMoa1802897.
15. Reese JA, Peck JD, Yu Z, Scordino TA, Deschamps DR et al. (2019). Platelet sequestration and consumption in the placental intervillous space contribute to lower platelet counts during pregnancy. *Am J Hematol.* 94 (1): 8–11. doi: 10.1002/ajh.25321.
16. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D et al. (2009, Mar 12). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 113 (11): 2386–2393. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
17. Sankaran S, Robinson SE. (2011). Immune thrombocytopenia and pregnancy. *Obstet Med.* 4 (4): 140–146. doi: 10.1258/om.2011.110025.
18. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Keltou JG. (2003). A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 102: 4306–4311. doi: 10.1182/blood-2002-10-3317.

Відомості про авторів:

Наушник 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.

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 18.02.2021 р.; прийнята до друку 15.06.2021 р.

УДК 616.127-008-02:616.94]-036.1-07-053.3

О.К. Колоскова, Н.М. Крещу, Т.М. Білоус

Щодо окремих клініко-параклінічних маркерів сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції в новонароджених

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 41-48; doi 10.15574/PP.2021.86.41

For citation: Koloskova OK, Kretsu NM, Bilous TM. (2021). Certain clinical and paraclinical markers of sepsis-induced myocardial dysfunction in newborn. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 41-48. doi 10.15574/PP.2021.86.41

Проблема неонатального сепсису посідає одне з провідних місць у неонатальній практиці. Актуальним залишається питання ранньої діагностики кардіоваскулярних розладів у новонароджених із сепсисом із застосуванням сучасних методів дослідження, що можуть бути використані як скринінгові методи з метою верифікації можливого розвитку міокардіальної дисфункції.

Мета — вивчити роль окремих клінічних і параклінічних маркерів міокардіальної дисфункції в новонароджених із сепсисом.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети під спостереження перебували 69 новонароджених із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу. До I групи увійшли 32 (46,4%) новонароджені з терміном гестації 37–42 тижні, до II групи — 37 (53,6%) передчасно народжених немовлят із терміном гестації до 36 тижнів включно.

Результати. Установлено, що в матерів, які народили передчасно, порівняно з матерями новонароджених I групи частіше спостерігається передчасний розрив плодових оболонок, проте в 1,5 раза рідше вказується на інфекційні захворювання сечостатевої системи вагітної. Генералізований інфекційно-запальний процес у неонатальному періоді в доношених новонароджених дітей супроводжується електрокардіографічними ознаками перевантаження міокарда лівого шлуночка, що також асоціюється з жіночою статтю ($r=0,30$), пологорозрішенням шляхом кесаревого розтину ($r=0,27$) та оцінкою стану новонародженого за шкалою Апгар на п'ятій хвилині ($r=-0,33$).

Висновки. Підвищення сироваткової активності лактатдегідрогенази можна розглядати як маркер кардіоваскулярної дисфункції, спричиненої неонатальним сепсисом, особливо в субпопуляції доношених новонароджених. Виявлені зміни електрофізіологічної активності серця обумовлюють необхідність рутинного застосування електрокардіографії в новонароджених із проявами септичного процесу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінкської 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: неонатальний сепсис, міокардіальна дисфункція.

Certain clinical and paraclinical markers of sepsis-induced myocardial dysfunction in newborn

O.K. Koloskova, N.M. Kretsu, T.M. Bilous

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The problem of neonatal sepsis continues to be one of the leading places in neonatal practice. The issues of early diagnostics of cardiovascular disorders in neonates with sepsis by means of up-to-date methods of examination remain relevant. They can be used as screening methods with the purpose to verify possible development of cardiovascular dysfunction.

Purpose — to study the meaning of certain clinical and paraclinical markers of myocardial dysfunction in neonates with sepsis.

Materials and methods. In order to realize the objective we have observed 69 neonates with signs of generalized infectious-inflammatory process. Group I (32 patients — 46,4%) included neonates with the term of gestation 37–42 weeks, group II included 37 preterm neonates (53,6%) with the term of gestation under 36 week inclusive.

Results. It was found that in mothers who gave birth prematurely, compared to mothers of newborns of group I, premature rupture of membranes occurred more often, but 1.5 times less often — indications of infectious diseases of the genitourinary system of the pregnant woman. Generalized infectious-inflammatory process during the neonatal period of term infants is accompanied by electrocardiographic signs of left ventricular overload associated with female sex ($r=0,30$), delivery by cesarean section ($r=0,27$), and assessment of neonatal condition by a 5-minute Apgar score ($r=-0,33$).

Conclusions. Increased values of lactate dehydrogenase activity in the blood serum of both term and preterm neonates are associated with left ventricular overload in the term ones, and right ventricular overload in the preterm infants. Changes found in electrophysiological heart activity promote the necessity of a routine use of electrocardiography in neonates with signs of septic process.

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 all 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: neonatal sepsis; myocardial dysfunction.

Отдельные клинико-параклинические маркеры сепсис-индуцированной миокардиальной дисфункции у новорожденных

Е.К. Колоскова, Н.М. Крещу, Т.М. Білоус

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Проблема неонатального сепсису займає одне з провідних місць у неонатальній практиці. Актуальним залишається питання ранньої діагностики кардіоваскулярних розладів у новонароджених із сепсисом із застосуванням сучасних методів дослідження, які можуть бути використані як скринінгові методи з метою верифікації можливого розвитку міокардіальної дисфункції.

Цель — изучить роль отдельных клинических и параклинических маркеров миокардиальной дисфункции у новорожденных с сепсисом.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели под нашим наблюдением находились 69 новорожденных с проявлениями генерализованного инфекционно-воспалительного процесса. В I группу вошли 32 (46,4%) новорожденных со сроком гестации 37–42 недели, во II группу — 37 (53,6%) недоношенных новорожденных со сроком гестации 36 недель включительно.

Результаты. Установлено, что у преждевременно родивших матерей по сравнению с матерями новорожденных I группы, чаще наблюдается преждевременный разрыв плодных оболочек, однако в 1,5 раза реже указывается на инфекционные заболевания мочеполовой системы беременной. Генерализованный инфекционно-воспалительный процесс в неонатальном периоде у доношенных новорожденных детей сопровождается электрокардиографическими признаками перегрузки миокарда левого желудочка, также ассоциируется с женским полом ($r=0,30$), родоразрешением путем кесарева сечения ($r=0,27$) и оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар на пятой минуте ($r=-0,33$).

Выводы. Повышение сывороточной активности лактатдегидрогеназы можно рассматривать в качестве маркера кардиоваскулярной дисфункции, вызванной неонатальным сепсисом, особенно в субпопуляции доношенных новорожденных. Выявленные изменения электрофизиологических активности сердца обуславливают необходимость рутинного применения электрокардиографии у новорожденных с проявлениями септического процесса.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, миокардиальная дисфункция.

Вступ

Кардіоваскулярні порушення в неонатальному періоді — це сукупність розладів, що виникають у новонароджених із боку серцево-судинної системи у відповідь на супутню патологію або інші патологічні стани. Актуальність проблеми визначається високою частотою цієї нозології та поліморфізмом клінічних проявів. Саме тому клінічна оцінка гемодинамічних розладів утруднена носить суб'єктивний характер і часто не дає змоги виявити ранні порушення з боку серцево-судинної системи [5].

Порушення серцевого ритму, що виникають у періоді новонародженості, частіше за все пов'язані з екстракардіальними причинами і відображають стан фізіологічного напруження або нестабільність вітальних функцій [14]. Серцева дисфункція є загальновизнаним ускладненням тяжкого сепсису та септичного шоку. Проте в доступній літературі доволі обмежена кількість робіт, присвячених сепсис-індукованій міокардіальній дисфункції в неонатології [1]. Патогенез цього захворювання багатогранний, характеризується складною динамікою, широким спектром поліорганних і функціонально-метаболічних порушень, що контролюють його на органному, клітинному й молекулярному рівнях. Інфекційно-запальний процес є значним ушкоджувальним фактором, що призводить до порушення енергетичного обміну на рівні клітини, зменшення утворення макроергів у мітохондріях кардіоміоцитів та до реалізації процесів загибелі клітин шляхом апоптозу [6].

Опосередкована сепсисом дисфункція міокарда є одним із найпоширеніших компонентів поліорганної невідповідності при тяжкому сепсисі й септичному шоку [4]. Установлено,

що показник смертності від сепсису зростає вдвічі в пацієнтів, у яких розвинулася серцево-судинна дисфункція і септичний шок [7]. Таким чином, актуальним залишається питання ранньої діагностики кардіоваскулярних розладів у новонароджених із застосуванням сучасних методів дослідження, що можуть бути використані як скринінгові методи з метою верифікації можливого розвитку серцево-судинної дисфункції при генералізованому інфекційно-запальному процесі.

Мета дослідження — вивчити роль окремих клінічних і параклінічних маркерів міокардіальної дисфункції в новонароджених із сепсисом.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети під спостереженням на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених, відділення патології новонароджених і відділення виходжування передчасно народжених дітей ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці перебували 69 новонароджених із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу. До I групи увійшли 32 (46,4%) новонароджені з терміном гестації 37–42 тижні (38,5±0,24 тижня), до II групи — 37 (53,6%) передчасно народжених немовлят із терміном гестації до 36 тижнів включно (32,4±0,40 тижня) ($p<0,05$). За статтю обстежені групи розподілилися так: у I групі частка хлопчиків становила 68,75%, у II групі — відповідно 51,35% ($p>0,05$). Середні показники маси тіла й довжини тіла при народженні становили відповідно 3297,3±115,84 г і 52,5±0,75 см у I групі та 1810,9±80,46 г і 42,2±0,69 см у II групі ($p<0,05$).

Закономірними вважалися виявлені міжгрупові відмінності за гестаційним віком і показ-

никами фізичного розвитку новонароджених. Ці відмінності відображають коректність формування груп. Серед доношених новонароджених хлопчики страждали на сепсис вірогідно частіше, а для передчасно народжених дітей такої закономірності не виявлено. Слід зазначити, що середній вік матерів хворих по групах порівняння значущих відмінностей не мав (у I групі він становив $30,9 \pm 1,24$ року, у II групі — $29,5 \pm 1,08$ року ($p > 0,05$)). Натомість, пологорозрішення шляхом кесаревого розтину частіше спостерігалось в групі передчасно народжених немовлят ($56,76\%$ — у II групі, $28,1\%$ — у I групі ($p < 0,05$)).

До групи контролю парним методом за інформованої згоди батьків долучалися аналогічної статі та віку (до 28-ї доби життя) 26 новонароджених неонатальних відділень обласної дитячої клінічної лікарні. У цих дітей інфекційно-запальні захворювання були спростовані, а переважними нозологічними формами визнані гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, порушення вигодовування тощо. Середній вік становив $38,7 \pm 0,23$ тижня, хлопчиків було $53,8\%$, маса тіла при народженні дорівнювала $3237,1 \pm 111,17$ г, довжина тіла — $52,3 \pm 0,58$ см, середній вік матері — $26,8 \pm 1,20$ року, народжені шляхом кесаревого розтину — $26,9\%$ випадків.

Обстеження і лікування хворих із неонатальним сепсисом здійснювалися відповідно до сучасних міжнародних настанов і рекомендацій [12,13]. Усім новонародженим, окрім клінічного обстеження на базі біохімічної лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» з використанням біохімічного аналізатора «HTI BioChem FC-200» (США) та реактивів фірми «Corma» (Польща), проводилося біохімічне визначення маркерів ішемічного ураження міокарда в сироватці крові з орієнтиром на літературні нормативи вивчених маркерів [3]. Так, активність лактатдегідрогенази (ЛДГ, норма — $225-430$ ОД/л) визначалася з урахуванням рекомендацій Німецької асоціації клінічної хімії (DGKC), активність креатинфосфокінази, фракції MB (КФК-MB, норма — 24 ОД/л) досліджувалася за рекомендаціями Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC).

Для вивчення функціонального стану міокарда використовувалася електрокардіографія (ЕКГ) у стандартних відведеннях Ейнтховена (I, II, III), у посиленних однополюсних відведеннях від кінцівок за Гольденбергом (aVR, aVL, aVF) і у 6 прекардіальних відведеннях за Вільсоном (V1 — V6) зі швидкістю руху стрічки

50 мм/с. ЕКГ виконувалася на електрокардіографі «Nihon Kohden Cardiofax C» (Японія) після годування новонародженого. Записувалася і оцінювалася ЕКГ відповідно до загальноприйнятої в неонатології методики [9], визначалася тривалість інтервалу PQ і стан основних зубців (P, R, S). Усі показники порівнювалися з показниками здорових новонароджених відповідного терміну гестації [11].

Дослідження проводилися методом «дослід — контроль» у паралельних групах із застосуванням простої випадкової вибірки за інформованої згоди батьків пацієнтів та виконувалися відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджувався Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Статистична обробка результатів здійснювалася за допомогою методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної величини (M) і стандартної похибки середньої (m). Для оцінки кореляційних взаємозв'язків між якісними показниками використовувався метод Спірмена з обчисленням сили зв'язку (r) та його вірогідності (P). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінювалися за обчисленням відношення шансів події (ВШ) і відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), а також показника атрибутивного ризику (АР). Статистична обробка фактичних даних проводилася за допомогою програми «StatSoft Statistica v 6.0» при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «P» при перевірці статистичних гіпотез у цьому дослідженні вважався при $p < 0,05$.

Таблиця 1

Дані акушерського анамнезу та стану здоров'я матерів (%)

Показник	I група (n=32)	II група (n=37)	Контрольна група (n=26)
Загроза викидня	9,4	10,8	—
Викидні в анамнезі	6,25	16,2	—
Плацентарна дисфункція	3,1	2,7	—
Багатоводдя	12,5	10,8	11,5
Хоріоамніоніт	—	5,4	—
Передчасний розрив плідних оболонок	—	24,3*	3,8
Наявність меконіальних вод	18,7	16,2	15,4
Інфекції сечостатевої системи	25	16,2	11,5

Примітка: *P II:Контр.<0,05.

Характеристика стану дітей після народження

Показник	I група (n=32)	II група (n=37)	Контрольна група (n=26)	P
Оцінка за шкалою Апгар у балах, 1-ша хвилина	6,25±0,37	5,92±0,19	7,16±0,23	P _{I,II} >0,05 P _{I,II:Контр.} <0,05
Оцінка за шкалою Апгар у балах, 5-та хвилина	7,18±0,41	6,21±0,34	8,32±0,17	P _{I,II} >0,05 P _{I,II:Контр.} <0,05
Частка дітей, яким проводили реанімаційні заходи в пологовій залі, %	32,3	64,9	11,54	P _{I,II} <0,05 P _{I,II:Контр.} <0,05
Частка дітей, які потребували проведення штучної вентиляції легень, %	38,7	37,5	–	>0,05
Частка дітей, які потребували застосування інотропних препаратів у пологовому будинку, %	23,3	28,6	–	>0,05

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами аналізу акушерського анамнезу та стану здоров'я матерів виявлено акушерську й соматичну патологію (табл. 1).

Під час дослідження не встановлено статистично вірогідних розбіжностей за частотою наведених у таблиці 1 патологічних станів і ускладнень перебігу вагітності в матерів дітей клінічних груп порівняння, за винятком окремих випадків їх відсутності, можливо, унаслідок недостатньої вибірки в таких групах. Водночас у матерів, які народили передчасно, порівняно з матерями новонароджених I групи частіше спостерігався передчасний розрив плодових оболонок, проте в 1,5 раза рідше вказувалося на інфекційні захворювання сечостатевої системи вагітної.

Для оцінки залучення міокарда до інфекційно-запального процесу при неонатальному сепсисі важливим вважалися дослідження анамнезу новонароджених хворих, оскільки в частини таких дітей вже при народженні траплялися відмінності у клінічному стані, які могли асоціюватися з генералізованою інфекцією. У таблиці 2 наведено основні клінічні характеристики, що відображають адаптацію хворих клінічних груп порівняння до позаутробних умов життя, а також обсяг терапії, що протезувала основні вітальні функції.

Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей за показниками оцінки адаптації дитини до позаутробних умов життя, визначеної за шкалою Апгар, відмічалася тенденція до нижчої бальної оцінки як на першій, так і на п'ятій хвилинах життя в представників II групи. На наш погляд, це свідчило про гіршу адаптацію передчасно народжених дітей до умов позаутробного життя, що підтверджува-

лося достовірно вищим відсотком таких хворих, яким проводилися заходи щодо серцево-легеневій реанімації ($p < 0,05$). Передчасно народжені діти, які страждали на неонатальний сепсис, децю частіше отримували в пологодопоміжному закладі інотропну підтримку. Водночас тривалість інотропної підтримки в передчасно народжених дітей була вірогідно довшою і сягала $4,3 \pm 0,54$ доби у II групі та $2,3 \pm 0,57$ доби у I групі ($p < 0,05$). Середньотерапевтична доза добутаміну становила у I групі $6,2 \pm 0,85$ мкг/кг/хв, у II групі — $4,7 \pm 0,67$ мкг/кг/хв ($p > 0,05$), що відображало, швидше за все, особливості призначення препаратів інотропної підтримки з урахуванням терміну гестації, ніж тяжкість порушення з боку серцево-судинної системи у хворих із неонатальним сепсисом. Водночас середня сумарна доза препарату позитивної інотропної підтримки в умовах пологодопоміжного закладу в передчасно народжених дітей сягала $20,21$ мкг/кг/хв, а в доношених пацієнтів — $14,29$ мкг/кг/хв ($p < 0,05$), що, на наш погляд, відображало серйозніший ступінь ураження серцево-судинної системи унаслідок перебігу генералізованого інфекційно-запального процесу в новонароджених, які народилися передчасно. Стосовно групи контролю відмічено, що в 11,5% випадків загальний стан після народження оцінений як тяжкий, у 38,5% — як середньої тяжкості, проте в жодному випадку новонароджені не потребували інотропної підтримки.

При цьому призначена терапія не дала змоги досягти принципового поліпшення функції серця. Це проявлялося статистично вірогідними розбіжностями за показниками середньоартеріального тиску, який у групі доношених хворих становив $49,2 \pm 1,00$ мм рт. ст., а в передчасно народжених дітей — $46,8 \pm 0,51$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). В умовах відділення інтенсивної

Таблиця 3

Основні електрокардіографічні показники та виявлені зміни в дітей клінічних груп порівняння

Показник	I група (n=32)	II група (n=37)	Контрольна група (n=26)	p
Синусова тахікардія, %	–	13,5	–	
Передсердна екстрасистоля, %	–	5,4	–	
Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, %	33,3	35,7	3,85	PI:II>0,05 PI,II:Контр.<0,05
Порушення процесів реполяризації, %	78,6	86,7	23,1	PI:II>0,05 PI,II:Контр.<0,05
Амплітуда зубця Р у II відведенні, мм	1,80±0,10	2,01±0,12	1,36±0,14	PI:II>0,05 PI,II:Контр.<0,05
Тривалість інтервалу PQ, с	0,10±0,003	0,09±0,004	0,09±0,004	PI:II=0,05 PI:Контр.<0,05
Вкорочення інтервалу PQ, %	4,0	13,8	–	>0,05
Амплітуда зубця RV1, мм	12,60±1,06	10,48±0,84	15,0±1,48	PI:II>0,05 PI,II:Контр.<0,05
Амплітуда зубця SV1, мм	7,40±1,07	6,52±0,74	8,71±2,26	PI:II>0,05
Амплітуда зубця RV6, мм	13,00±1,15	12,52±0,93	12,0±1,38	PI:II>0,05
Амплітуда зубця SV6, мм	8,96±0,63	7,38±0,57	7,57±0,75	PI:II=0,05
Перевантаження лівого шлуночка, %	76,0	48,3	3,85	PI:II<0,05 PI,II:Контр.<0,05
Перевантаження правого шлуночка, %	68,0	93,1	23,1	PI:II<0,05 PI,II:Контр.<0,05

терапії новонароджених дітей, до якого пацієнти, хворі на неонатальний сепсис, переводилися з пологодопоміжних закладів області, інотропна підтримка проводилася в обох клінічних групах з приблизно однаковою частотою: 23,3% у I групі та 14,7% у II групі ($p>0,05$), причому фракція викиду серця під час ехокардіографії у групі недоношених дітей була вищою: $77,6\pm 0,94\%$ проти $73,7\pm 1,07\%$ у групі доношених хворих ($p<0,05$).

У таблиці 3 наведено основні ЕКГ-зміни у хворих клінічних груп порівняння.

За даними таблиці 3, синусова тахікардія та передсердна екстрасистоля спостерігалися лише в передчасно народжених дітей, що супроводжувалося порушенням процесів реполяризації та відносним укороченням інтервалу PQ, що, можливо, пояснювалося впливом інфекційного фактора на збудливість і провідність електричного імпульсу в міокарді. Достовірна схильність до збільшення амплітуди Р у II стандартному відведенні у групах порівняння відносно групи контролю, очевидно, пов'язана з кардіальним дистресом і проведеними реанімаційними заходами, а також із морфофункціональною незрілістю та напруженістю адаптаційних процесів (у II групі порівняння). Так, встановлено, що в пацієнтів II групи переважали випадки укорочення інтервалу PQ менше 0,08 с (17,2%) проти 4,0%

у часно народжених дітей, а тривалість інтервалу PQ менше 0,1 с – відповідно у 48,0% дітей I групи та у 79,3% передчасно народжених пацієнтів ($p<0,05$). Попри відсутність статистично вірогідних відмінностей за розподілом оцінки частоти серцевих скорочень у клінічних групах порівняння, виявлені тенденції відображали висловлене вище припущення про залучення електричної збудливості та провідної системи міокарда передчасно народжених дітей із прискоренням генерації та проведення електричного імпульсу й укороченням інтервалу PQ.

За наведеними даними, генералізований інфекційно-запальний процес у неонатальному періоді в доношених новонароджених дітей супроводжувався ЕКГ-ознаками перевантаження міокарда лівого шлуночка, а в передчасно народжених дітей – правих відділів серця, що можна пояснити в тому числі анатомофізіологічними особливостями таких дітей, зокрема, персистуючим фетальним кровообігом і відносною легеневою гіпертензією. Проведений кореляційний аналіз показав наявність слабого зв'язку ознак перевантаження лівого шлуночка в новонароджених хворих на сепсис із жіночою статтю ($r=0,30$, $p=0,02$), положорозрішенням шляхом кесаревого розтину ($r=0,27$, $p=0,04$) та оцінкою стану новонародженого за шкалою Апгар на п'ятій хвилині ($r=-0,33$, $p=0,01$).

Таблиця 4

Показники ризику підвищеної активності лактатдегідрогенази в дітей з неонатальним сепсисом

Показник	ВШ (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)	АР
ЛДГ вище 400 Од/л, I група відносно контрольної	15,8 (7,82–31,73)	3,59 (2,26–5,71)	0,60
ЛДГ вище 400 Од/л, II група відносно контрольної	11,0 (5,55–21,60)	2,91 (1,82–4,64)	0,53
ЛДГ вище 430 Од/л, I група відносно контрольної	34,5 (14,71–80,92)	4,23 (2,15–8,30)	0,69
ЛДГ вище 430 Од/л, II група відносно контрольної	18,9 (8,27–43,30)	3,04 (1,53–6,02)	0,60

Слід зазначити, що ЕКГ-маркери перевантаження правого шлуночка, які відмічалися переважно в передчасно народжених дітей, асоціювалися зі значним зсувом лейкоцитарної формули вліво, що проявлялося статистично значущими кореляційними зв'язками ознак таких перевантажень камер серця з відносним вмістом метамієлоцитів у крові новонароджених дітей, хворих на сепсис, ($r=0,85$, $p=0,03$) і паличкоядерних нейтрофілів ($r=0,33$, $p=0,01$). Водночас, якщо зазначені зв'язки частково можна пояснити з позиції анатомо-фізіологічних особливостей системи кровотворення новонароджених за різного гестаційного віку, то статистично вірогідний зв'язок ЕКГ-ознак перевантаження правих відділів серця з активністю в сироватці крові ЛДГ ($r=0,42$, $p=0,001$) можна визначити лише як маркер клітинної нестабільності міокардіоцитів.

Аналіз частоти розподілу низьких показників сироваткової активності ЛДГ у клінічних групах порівняння виявив, що активність менше 140 Од/л відмічалась у 3,1% дітей I групи та у 5,4% новонароджених II групи порівняння, активність менше 225 Од/л — відповідно у 18,8% та 21,6% новонароджених ($p>0,05$). Випадки найнижчої активності ЛДГ спостерігалися в контрольній групі (менше 140 Од/л — у 36%, менше 225 Од/л — у 60% новонароджених), а у хворих на сепсис дітей частота низьких показників активності цього ферменту була меншою, передусім у доношених дітей. З огляду на це можна припустити, що підвищені значення активності ЛДГ, з одного боку, асоціюються з електрофізіологічними маркерами

перевантаження міокарда правого шлуночка (які відмічаються у 93,1% передчасно народжених хворих), а з іншого — можуть вважатися критеріями ризику наявності генералізованого інфекційно-запального процесу в когорті новонароджених дітей.

У роботі показано, що підвищені показники активності ЛДГ у сироватці крові як у доношених, так і в передчасно народжених дітей асоціюються з перевантаженнями міокарда лівого шлуночка в перших та правого — у недоношених дітей. Так, активність ЛДГ у сироватці крові представників I клінічної групи, в яких на ЕКГ визначалися маркери перевантаження міокарда лівого шлуночка, становила $728,6 \pm 56,95$ Од/л, а в дітей без ознак перевантаження — $455,3 \pm 77,02$ Од/л ($p<0,05$). Аналогічні відмінності траплялися у групі передчасно народжених дітей, в яких за наявності перевантажень правих відділів серця середні показники активності ЛДГ у сироватці крові сягали $725,4 \pm 72,12$ Од/л, а за відсутності перевантажень — $424,1 \pm 65,10$ Од/л ($p<0,05$).

З огляду на це вивчено прогностичні показники ризику наявності неонатального сепсису в новонароджених дітей на підставі оцінки активності ЛДГ у сироватці крові (табл. 4).

Таким чином, підвищену активність ЛДГ можна застосовувати в комплексі діагностичних процедур у верифікації неонатального сепсису, особливо в субпопуляції доношених пацієнтів. Так, чутливість цього тесту в діагностиці неонатального сепсису при рівні активності ЛДГ вище 400 Од/л у групі доношених дітей становила 75,0% при позитивній передбачуваний цінності тесту 82,4%, а у групі передчасно народжених дітей — відповідно 67,6% при позитивній передбачуваний цінності тесту 80,9%. Для цієї розділової точки показники специфічності тесту збігалися в обох клінічних групах і сягали 84,0% при негативній передбачуваний цінності результату у групі доношених дітей — 77,1%, а у групі передчасно народжених дітей — 72,2%. Для розділової точки активності

Таблиця 5

Показники активності креатинфосфокінази, МВ-фракції, у сироватці крові новонароджених клінічних груп порівняння ($M \pm m$)

Показник	I група (n=32)	II група (n=37)	Контрольна група (n=4)
КФК-МВ, Од/л	58,7 \pm 4,13	64,03 \pm 7,39	30,12 \pm 1,93

Примітка: $P_{к.г.п.} < 0,05$.

ЛДГ у сироватці крові вище 430 Од/л у групі доношених дітей показники чутливості становили 75,0% при позитивній передбачуваній цінності тесту 90,4%, а специфічність тесту – 92,0% при негативній передбачуваній цінності тесту 78,6%. У субпопуляції передчасно народжених дітей наведені показники діагностичної цінності активності ЛДГ у сироватці крові вище 430 Од/л становили відповідно 62,2%, 88,6%, 92,0% і 70,9%.

Креатинфосфокіназа являє собою складну систему ферментних ізоформ, активність якої пропорційна навантаженням на міокард, і тісно пов'язана із серцевою діяльністю, оскільки вони є відповідальними за перенесення основної частини потоку енергії з мітохондрій до АТФаз за нормальних фізіологічних умов у клітинах серця [10]. Розподіл значень КФК-МВ, наведених у таблиці 5, засвідчив, що практично в усіх обстежених хворих (90,6% випадків – у I групі, 91,9% спостережень – у II групі) відмічалось перевищення сироваткової активності цього ферменту.

У літературі показано вплив терміну гестації на показники сироваткового вмісту КФК-МВ [15], що відображує тяжкість порушення стану немовлят і є прогностичним маркером ступеня ураження міокарда. На думку авторів, комбінація клінічних, функціональних даних із підвищенням активності кардіоспецифічних маркерів у крові новонароджених є перспективним прогностичним комплексом у встановленні ступеня залучення міокарда при патологічних процесах неонатального віку. Зокрема, така залежність описана при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії в новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію, що спричинила каскад метаболічних і мікроциркуляторних патологічних реакцій, наслідком яких є зниження скоротливої здатності міокарда і дрібновогнищеве його пошкодження [8]. Описано кардіотоксичний вплив непрямого білірубину з розвитком гемічної гіпоксії міокарда [2]. У власній роботі для порівняльного аналізу результатів таких досліджень взято лише дітей без наведеної вище патології, що дало змогу оцінити стан залучення міокарда до генералізованого інфекційно-запального процесу при неонатальному сепсисі в новонароджених. Слід зазначити, що у

хворих на ранній неонатальний сепсис доношених новонароджених активність КФК-МВ у крові становила в середньому $50,8 \pm 4,44$ Од/л, а при пізньому сепсисі – $61,3 \pm 5,24$ Од/л ($P > 0,05$), водночас у передчасно народжених немовлят ці показники відповідно становили $54,04 \pm 10,42$ і $67,7 \pm 9,34$ Од/л ($P > 0,05$).

Висновки

Неонатальний сепсис, який зазвичай супроводжується розвитком міокардіальної дисфункції, у доношених новонароджених супроводжується ЕКГ-ознаками перевантаження міокарда лівого шлуночка, що також асоціюється з жіночою статтю ($r=0,30$),пологорозрішенням шляхом кесаревого розтину ($r=0,27$) та оцінкою стану новонародженого за шкалою Апгар на п'ятій хвилині ($r=-0,33$).

Підвищення сироваткової активності ЛДГ можна розглядати як маркер кардіоваскулярної дисфункції, спричиненої неонатальним сепсисом, особливо в субпопуляції доношених новонароджених, враховуючи його показники діагностичної цінності.

Патологічне зростання сироваткової активності КФК-МВ у поєднанні з клініко-параклінічними ознаками септичного процесу можна оцінювати як прояв розвитку енергетичнозалежної міокардіальної дисфункції, викликаній перебігом неонатального сепсису, при зростанні активності цього кардіоспецифічного ферменту при пізньому сепсисі в немовлят незалежно від терміну гестації.

Виявлені зміни обумовлюють необхідність рутинного застосування ЕКГ і моніторингу активності кардіоспецифічних ферментів у сироватці крові новонароджених із проявами септичного процесу.

Перспективи подальших досліджень

Своєчасність діагностики кардіоваскулярних порушень у новонароджених із генералізованим інфекційно-запальним процесом є одним із неодмінних умов раціональної терапії, спрямованої на ліквідацію цих порушень і запобігання розвитку подальших ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alzahrani AK. (2017). Cardiac function affection in infants with neonatal sepsis. *J Clin Trials*. 7: 1. doi: 10.4172/2167-0870.1000329.
- Bezkaravajnyj BA, Solov'eva GA, Kaminskaja DV. (2010). Funkcional'noe sostojanie serdečno-sosudistoj sistemy u novorozhdennogo s gemoliticheskoj bolezn'ju. *Zdorov'e rebenka*. 4: 118–119. [Безкаравайный БА, Соловьева ГА, Каминская ДВ. (2010). Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденного с гемолитической болезнью. *Здоровье ребенка*. 4: 118–119].
- Dovnar JuN, Tarasova AA, Ostrejkov IF, Podkopaev VN. (2018). Ocenka jefektivnosti lechenija novorozhdennyh s prehodjashhej ishemiiej miokarda. *General reanimatology*. 14 (1): 12–22. [Довнар ЮН, Тарасова АА, Острейков ИФ, Подкопаев ВН. (2018). Оценка эффективности лечения новорожденных с переходящей ишемией миокарда. *General reanimatology*. 14 (1): 12–22].
- Juanzhen Li, Botao Ning, Ying Wang, Biru Li, Juan Qian, Hong Ren, Jian Zhang, Xiaowei Hu. (2019). The prognostic value of left ventricular systolic function and cardiac biomarkers in pediatric severe sepsis. *Medicine (Baltimore)*. 98 (13): 15070. doi: 10.1097/MD.0000000000001507.
- Kabieva SM. (2009). Ocenka funkcional'nyh rezervov miokarda u novorozhdennyh detej, perenessih gipoksiju. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 88 (5): 14–16. [Кабиева СМ. (2009). Оценка функциональных резервов миокарда у новорожденных детей, перенесших гипоксию. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 88 (5): 14–16].
- Koloskova OK, Krecu NM. (2017). Rol' apoptozu u perebigu sepsysu (ogljad literatury). *Molodyj vchenyj*. 8: 15–17. [Колоскова ОК, Крещу НМ. (2017). Роль апоптозу у перебігу сепсису (огляд літератури). *Молодий вчений*. 8: 15–17].
- Luce WA, Hoffman TM, Bauer JA. (2007). Bench-to bedside review: Developmental influences on the mechanisms, treatment and outcomes of cardiovascular dysfunction in neonatal versus adult sepsis. *Crit Care*. 11 (5): 228. doi: 10.1186/cc6091.
- Narogan MV, Bazhenova LK, Kapranova EI, Mel'nikova EV, Belousova NA. (2007). Postgipoksicheskaja disfunkcija serdečno-sosudistoj sistemy u novorozhdennyh detej. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 6 (3): 42–46. [Нароган МВ, Баженова ЛК, Капранова ЕИ, Мельникова ЕВ, Белоусова НА. (2007). Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. *Вопросы современной педиатрии*. 6 (3): 42–46].
- Prahov AV. (2017). Neonatal'naja kardiologija: rukovodstvo dlja vrachej. 2-e izd. dop. i pererab. Nizhnij Novgorod: NizhGMA: 464. [Прахов АВ. (2017). Неонатальная кардиология: руководство для врачей. 2-е изд. доп. и перераб. Нижний Новгород: НижГМА: 464].
- Saks V, Dzeja P, Schlattner U, Vendelin M, Terzic A, Wallimann T. (2006). Cardiac system bioenergetics: metabolic basis of the Frank-Starling law. *J Physiol*. 571 (2): 253–273. doi: 10.1113/jphysiol.2005.101444.
- Schwartz PJ, Garson AJrPT, Stramba-Badiale M et al. (2002). Guidelines for the interpretation of the neonatal electro-1. cardiogram; European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 23 (17): 1329–1344.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 315 (8): 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- World Health Organization. (2017). Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Report by the Secretariat. WHO Executive Board. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-en.pdf.
- Zeval'd SV, Makarov LM, Komoljatova VN, Kravcova LA, Keshishjan ES. (2009). «Osobennosti vegetativnoj reguljacii sutochnogo ritma serdca i normativnye parametry intervala Q-T u donoshennyh novorozhdennyh detej» *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 54 (6): 13–17. [Зевальд СВ, Макаров ЛМ, Комолятова ВН, Кравцова ЛА, Кешишян ЕС. (2009). «Особенности вегетативной регуляции суточного ритма сердца и нормативные параметры интервала Q-T у доношенных новорожденных детей» *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 54 (6): 13–17].
- Zhelev VA, Baranovskaja SV, Mihalev EV, Filippov GP, Serebrov VJu, Ermolenko SP, Popova JuJu. (2007). Kliniko-biohimicheskie markery porazhenija miokarda u nedonoshennyh novorozhdennyh. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 4: 86–90. [Желев ВА, Барановская СВ, Михалев ЕВ, Филиппов ГП, Серебров ВЮ, Ермоленко СП, Попова ЮЮ. (2007). Клинико-биохимические маркеры поражения миокарда у недоношенных новорожденных. *Бюллетень сибирской медицины*. 4: 86–90].

Відомості про авторів:

Олена Костянтинівна Колоскова — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.
Крещу Наталія Миодорівна — асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <https://orcid.org/0000-0003-0241-0700>.
Білоус Тетяна Михайлівна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <https://orcid.org/0000-0002-9469-401X>.

Стаття надійшла до редакції 01.02.2021 р.; прийнята до друку 17.06.2021 р.

УДК 616-053.5:613.95:612.821+316.624.3

В.П. Неділько, Г.В. Скибан, Л.П. Пінчук

Вплив біологічних та медико-соціальних факторів на формування схильності підлітків шкільного віку до негативної поведінки

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 49-56; doi 10.15574/PP.2021.86.49

For citation: Nedelko VP, Skiban GV, Pinchuk LP. (2021). Influence of biological and medico-social factors on the formation of schoolchildren's predisposition to negative behavior. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 49-56. doi 10.15574/PP.2021.86.49

Мета — виявити фактори середовища, що впливають на прояви негативної поведінки в підлітків шкільного віку.

Матеріали та методи. Методом соціологічного опитування, проведеного серед 256 підлітків базових навчальних закладів, вивчено стан здоров'я та психологічний стан таких дітей в умовах сім'ї та школи. Для виявлення причин, що спонукають підлітків до негативної поведінки, обстежено 337 підлітків: 101 — група ризику, 80 підлітків школи-інтернату соціальної реабілітації, 156 — група контролю.

Результати. Встановлено зниження показників здоров'я підлітків із групи ризику, психологічний стан в умовах сім'ї у значної частки підлітків був незадовільним: у 13,3% він характеризувався як нервовий, в 11% — пригнічений, у 7,6% — тривожний, у 8,8% — агресивний. Така сама картина спостерігалася і в умовах школи: 26,5% підлітків вказували на тривожно-нервовий стан, 16,2% — пригнічений, 9,8% — агресивний. Поглиблені дослідження причин погіршення психологічного стану підлітків та схильності їх до негативної поведінки виявили ряд біологічних і медико-соціальних факторів, до яких слід віднести ускладнення пологів, вигодовування дітей на першому році життя, умови виховання дітей в сім'ї, організацію шкільного навчання, поширеність шкідливих звичок, нездоровий спосіб життя та несприятливі сімейні умови (неповні сім'ї, вживання батьками алкоголю, неухважне ставлення до дитини).

Висновки. Проведені дослідження дають змогу констатувати, що підлітки, схильні до соціально-негативної поведінки, мають обтяжений анамнез життя, низку соціальних і біологічних факторів, які негативно впливають на стан здоров'я, психологічний розвиток і адаптацію таких дітей у суспільстві. Для попередження цього явища доцільно створити державну програму з проблем превентивного виховання молоді, формування в кожного підлітка поняття здорового способу життя. Під особливий контроль слід взяти підлітків із сімей групи ризику.

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: підлітки, фактори ризику, здоров'я, психологічний стан.

Influence of biological and medico-social factors on the formation of schoolchildren's predisposition to negative behavior

V.P. Nedelko, G.V. Skiban, L.P. Pinchuk

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

Purpose — to identify environmental factors that influence on negative behavior in school-age adolescents.

Materials and methods. A survey of 256 adolescents in primary schools examined the health status, psychological state of the family and school. 337 adolescents were examined, 101 were at risk group, 80 were adolescent from social rehabilitation boarding schools and 156 were in control group to identify the reasons that prompted adolescents to behave negatively.

Results. We found decreased health indicators of adolescents from risk group, a psychological condition in their families was unsatisfactory in a large proportion of adolescents: 13.3% was nervous, 11% was depressed, 7.6% was anxious, 8.8% s aggressive. The same pattern was observed in school conditions — 26.5% of adolescents indicated anxiety-nervous state, 16.2% — depressed, 9.8% — aggressive. Depth researches of into the causes of adolescents' psychological deterioration and their tendency to negative behavior revealed a number of biological and medico-social factors, which include complications of delivery, that was found in the first year of life, raising children in the family, organizing schooling, the prevalence of harmful habits, unhealthy lifestyles and unfavorable family conditions (single-parent families, alcohol abuse parents, child neglect).

Conclusions. This study showed that adolescents who are prone to socio-negative behavior have a difficult history of life, a number of social and biological factors that adversely affect their health, psychological development and adaptation in society. To prevent this phenomenon it is necessary to create a state program of preventive education of young people, formation of the concept of healthy lifestyle for each teenager. Teens from families at risk group should be taken on special controls.

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 patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: adolescents, risk factors, health, psychological status.

Влияние биологических и медико-социальных факторов на формирование склонности подростков школьного возраста к негативному поведению

В.П. Недилько, Г.В. Скибан, Л.П. Пинчук

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

Цель — выявить факторы среды, влияющие на проявления негативного поведения у подростков школьного возраста.

Материалы и методы. Методом социологического опроса, проведенного среди 256 подростков базовых учебных заведений, изучено состояние здоровья и психологическое состояние таких детей в условиях семьи и школы. Для выявления причин, побуждающих подростков к негативному поведению, обследованы 337 подростков: 101 — из группы риска, 80 подростков школы-интерната социальной реабилитации, 156 — группы контроля.

Результаты. Установлено снижение показателей здоровья подростков группы риска, психологическое состояние в условиях семьи у значительной части подростков было неудовлетворительное: у 13,3% оно характеризовалось как нервное, у 11% — подавленное, у 7,6% — тревожное, у 8,8% —

агрессивное. Такая же картина наблюдалась и в условиях школы — 26,5% подростков указали на тревожно-нервное состояние, 16,2% — подавленное, 9,8% — агрессивное. Углубленные исследования причин ухудшения психологического состояния подростков и склонности их к негативному поведению выявили ряд биологических и медико-социальных факторов, к которым следует отнести осложнения родов, вскармливание детей на первом году жизни, условия воспитания детей в семье, организацию школьного обучения, распространенность вредных привычек, нездоровый образ жизни и неблагоприятные семейные условия (неполные семьи, употребление родителями алкоголя, невнимательное отношение к ребенку).

Выводы. Проведенные исследования позволяют констатировать, что подростки, подверженные социально-негативному поведению, имеют отягощенный анамнез жизни, ряд социальных и биологических факторов, негативно влияющих на здоровье, психологическое развитие и адаптацию таких детей в обществе. Для предупреждения этого явления необходимо создать государственную программу по проблемам превентивного воспитания молодежи, формирования у каждого подростка понятия здорового образа жизни. Под особый контроль следует взять подростков из семей группы риска.

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: подростки, факторы риска, здоровье, психологическое состояние.

У складних умовах соціально-економічного розвитку України склалася небезпечна ситуація щодо збільшення кількості дітей, які мають негативну поведінку в суспільстві, побуті і школі [7,9].

За даними наукових досліджень, кількість дітей з негативною поведінкою в загальноосвітніх і спеціалізованих навчальних закладах сягає 35–45%. А це значно впливає на стан здоров'я і працездатність таких дітей [4,6,8]. Ризикова поведінка підлітків визнана Всесвітньою організацією охорони здоров'я як одна з причин погіршення стану їхнього здоров'я та працездатності [10].

Це свідчить, що в наш час є дуже актуальною необхідність комплексного виявлення складних і різноманітних факторів, що спричиняють формування негативної поведінки дітей.

Мета дослідження — виявити фактори середовища, що впливають на прояви негативної поведінки в підлітків шкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

Методом соціологічного опитування, проведеного серед 256 підлітків базових навчальних закладів, вивчено стан здоров'я та психологічний стан таких дітей в умовах сім'ї та школи. Для виявлення причин, що спонукають підлітків до негативної поведінки, обстежено 337 підлітків: 101 — група ризику, 80 підлітків школи-інтернат соціальної реабілітації, 156 — група контролю.

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

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами аналізу анкетування, проведеного серед 256 підлітків базових шкіл, лише 38,3% виявляють зацікавленість до

шкільного навчання, 26,5% вказують на нервово-тривожний, 16,2% — на пригнічений, а 9,8% — на агресивний стан. Це свідчить, що навчальний процес у школі чинить у значній частині підлітків негативний вплив на їхній психологічний стан, що пов'язано з перевантаженням шкільних програм і зниженням адаптаційних можливостей учнів у процесі навчання. Так, задовільна адаптація спостерігалася в 14,8% хлопців і 10,2% дівчат, а незадовільна адаптація — відповідно у 22,5% і 23,7%.

Крім шкільного перевантаження, на психологічний стан дітей впливають, як відомо, інформаційні технології. Під час анкетування підлітків встановлено, що 67,8% часто користуються мобільними телефонами, 99,6% вказують на постійну роботу з використанням комп'ютера.

За літературними даними, часте використання мобільних телефонів і комп'ютерна залежність становлять небезпеку для нормального психологічного розвитку підлітків, що спричиняє перевтому нервової системи, агресивність і тривожність [2,3,5].

Важливим було оцінити психологічний стан підлітків в умовах їхнього життя та виховання в сім'ї. Аналіз відповідей на поставлені запитання стосовно стосунків із батьками та іншими родичами показав, що суперечки з батьками не виникають тільки у 11,6% підлітків, виникають іноді — у 64,0%, часто — у 15,4%, постійно — у 3,4%. На запитання про задоволеність підлітків стосунками в сім'ї 4,5% вказали на відсутність добрих стосунків з матір'ю, 7,1% — з батьком, 8% — з братами і сестрами; 13,4% підлітків зазначили про рідке спілкування з батьками про життєві інтереси, а 2,4% ніколи не мали такого спілкування.

Аналіз питань, які батьки обговорюють із підлітками, показав, що такі важливі питання, як поведінка, не обговорюються у 18,7% сімей, здоровий спосіб життя — у 11,5%, питання

Таблиця 1

Структура хронічних хвороб хлопчиків досліджених груп, абс. (%)

Клас / група хвороб	Група хлопчиків		
	контрольна	ризик	неповнолітні правопорушники
Хвороби нервової системи	7 (8,14)	26 (15,85)	34 (12,4)
Хвороби органів зору	9 (10,46)	19 (11,58)	6 (2,14)
Хвороби системи кровообігу	–	8 (4,87)	8 (2,85)
Хвороби органів дихання	1 (1,16)	1 (0,6)	1 (0,36)
Захворювання носоглотки	26 (30,23)	39 (23,78)	107 (38,21)
Хвороби органів травлення	3 (3,49)	13 (7,91)	28 (10,0)
Хвороби сечостатевої системи	1 (1,16)	3 (1,83)	9 (3,21)
Хвороби ендокринної системи	1 (1,16)	7 (4,27)	23 (8,21)
Хвороби кістково-м'язової системи	33 (38,37)	44 (26,82)	27 (9,64)
Хірургічні хвороби	3 (3,49)	3 (1,83)	1 (0,36)
Інші хвороби	2 (2,32)	1 (0,61)	36 (12,98)
Усього	86 (100,0)	164 (100,0)	280 (100,0)

гігієни — у 30,8%, статеві відносини — у 59,4%.

Оцінка психологічного стану підлітків в умовах сім'ї виявила, що 13,3% із них оцінюють його як нервовий, 7,6% — тривожний, 5,5% — пригнічений, 5,5% — замкнений, 8,8% — агресивний.

Слід відмітити значне поширення серед підлітків шкідливих для здоров'я звичок — тютюнокуріння та вживання алкогольних напоїв. Опитування підлітків встановило, що 51% курять сигарети. На запитання «Що спонукало їх почати палити?» 41,9% відповіли, щоб вважати себе дорослими, 19,1% — зацікавленість, 4,5% — за компанію, 8,2% — боротьба зі стресом, 61% — щоб подобатися протилежній статі.

Стосовно вживання алкоголю та алкогольних напоїв аналіз анкет показав, що 34,2% вживають пиво, 25,6% — вино, 20% — міцні алкогольні напої.

Викликає занепокоєння те, що підлітки на запитання «Коли вперше спробували алкогольні напої?» відповіли так: у віці 9 років 6,7% спробували пиво, 7,2% — вино, 1,3% — алкоголь, у міру дорослішання їх частка безперервно збільшувалася, тільки в 15–16 років їх частка дещо зменшилася.

Аналіз факторів ризику для здоров'я підлітків шкільного віку виявив, що велика частка веде нездоровий спосіб життя: 27% не дотримуються гігієнічної норми тривалості сну, 46% недостатньо перебувають на свіжому повітрі, лише 35,8% підлітків виконують ранкову зарядку, тільки 20% підлітків відвідують спортивні секції за межами школи.

Під час вивчення способів дозвілля підлітків встановлено, що 84% із них спілкуються з друзями, тоді як 67,1% — із використанням інтер-

нету. Значна частка підлітків не читає книжок (18,3%), не займається спортом (18,7%), не відвідує театрів (29,9%).

Проведений аналіз отриманих даних опитування підлітків засвідчив, що значна частка становить групу ризику, у них формується схильність до проявів негативної поведінки у спілкуванні з рідними, вчителями, друзями. Причиною цього, на наш погляд, є наявність у цих підлітків обтяжливого анамнезу життя, низки біологічних і медико-соціальних факторів, що негативно впливають на їхній психологічний розвиток і спонукають до негативної поведінки, вживання алкоголю, наркотиків, тютюнокуріння і навіть до правопорушень.

Для підтвердження цього висновку проведено більш поглиблені дослідження в загальноосвітніх школах і в школі-інтернаті соціальної реабілітації для неповнолітніх правопорушників. Під наглядом перебували 337 підлітків: з них 101 — група ризику, 80 — правопорушники, 156 — група контролю.

Аналіз психологічного стану дітей виділених груп показав, що діти, віднесені до групи ризику за даними вчителів і шкільного психолога, мають проблеми у спілкуванні з вчителями, друзями і відчувають постійну тривожність. Більшість із них почуваються самотніми, незначущими, неповноцінними, проявляють агресію до однолітків.

Окрему групу дітей становлять вихованці школи-інтернату соціальної реабілітації неповнолітніх правопорушників, які опинилися в цьому закладі внаслідок антисоціальних вчинків.

На основі аналізу результатів поглибленого обстеження дітей, їх патологічної враженості і згрупування по класах і групах хвороб отримано результати щодо захворюваності дітей різних груп (табл. 1).

Таблиця 2

Структура хронічних хвороб дівчаток досліджених груп, абс. (%)

Клас / група хвороб	Група дівчаток	
	контрольна	ризик
Хвороби нервової системи	7 (10,93)	12 (13,02)
Хвороби органів зору	6 (9,37)	8 (8,69)
Хвороби системи кровообігу	4 (6,25)	3 (3,26)
Хвороби органів дихання	–	1 (1,08)
Захворювання носоглотки	21 (32,81)	21 (22,82)
Хвороби органів травлення	9 (14,06)	22 (23,91)
Хвороби сечостатевої системи	1 (1,56)	–
Хвороби ендокринної системи	2 (3,12)	5 (5,43)
Хвороби кістково-м'язової системи	14 (21,88)	17 (18,48)
Хірургічні хвороби	–	–
Інші хвороби	–	3 (3,26)
Усього	64 (100,0)	92 (100,0)

За наведеними даними таблиці 1, питома вага хвороб дітей групи ризику і дітей інтернату була вищою за відповідну в дітей групи контролю.

У хлопчиків із групи ризику досить суттєву питому вагу мали хвороби органів травлення (7,91% порівняно з 3,49% у хлопчиків групи контролю), більша, ніж у контрольній групі, питома вага хвороб системи кровообігу та ендокринної системи (відповідно 4,87% і 0%; 4,27% і 1,16%).

Під час рангового розподілу по групах і класах хвороб виявлено, що перші три місця в структурі хвороб хлопчиків школи-інтернату для неповнолітніх правопорушників посідали хвороби носоглотки, нервової системи та органів травлення; у хлопчиків групи ризику загальноосвітньої школи — хвороби кістково-м'язової системи, носоглотки та нервової системи.

У структурі захворюваності дівчаток групи ризику і групи контролю загальноосвітньої школи (табл. 2) виявлено деякі розбіжності розподілу хвороб за рангами.

За наявності деяких розбіжностей в структурі захворюваності дівчаток групи ризику та контролю загальноосвітньої школи виявлено, що в розподілі хвороб за рангами перші три місця в обох групах посідали хвороби носоглотки, органів травлення, кістково-м'язової системи. При цьому в групі ризику переважала питома вага хвороб органів травлення, і мала деяку тенденцію до збільшення питома вага хвороб нервової та ендокринної систем.

Аналіз показників поширеності хронічних хвороб у перерахунку на 1000 осіб дав змогу виявити цікаві особливості в досліджених групах хлопчиків і дівчаток. Так, поширеність ряду хронічних хвороб серед хлопчиків школи-інтернату для неповнолітніх правопорушників порівняно з хлопчиками групи контролю загальноосвітньої школи (табл. 3) виявилася вищою: хвороби носоглотки (1337,5‰ і 320,9‰), хвороби нервової системи (425,0‰ і 86,4‰), хвороби органів травлення (337,5‰ і 37,0‰) та ендокринної системи (287,5‰

Таблиця 3

Поширеність хронічних хвороб хлопчиків досліджених груп (‰)

Клас / група хвороб	Група хлопчиків		
	контрольна	ризик	неповнолітні правопорушники
Хвороби нервової системи	86,4	388,1	425,0
Хвороби органів зору	111,1	283,6	75,0
Хвороби системи кровообігу	—	119,4	100,0
Хвороби органів дихання	12,3	14,9	12,5
Захворювання носоглотки	320,9	582,1	1337,5
Хвороби органів травлення	37,0	194,0	337,5
Хвороби сечостатевої системи	12,3	44,8	112,5
Хвороби ендокринної системи	12,3	104,5	287,5
Хвороби кістково-м'язової системи	407,4	656,7	350,0
Хірургічні хвороби	37,0	44,8	12,5
Інші хвороби	24,7	14,9	450,0
Усього	1061,7	2447,8	3500,0

Таблиця 4

Поширеність хронічних хвороб дівчаток досліджених груп (%)

Клас / група хвороб	Група дівчаток	
	контрольна	ризичу
Хвороби нервової системи	93,3	352,9
Хвороби органів зору	80,0	253,3
Хвороби системи кровообігу	53,3	88,2
Хвороби органів дихання	–	29,4
Захворювання носоглотки	280,0	617,6
Хвороби органів травлення	120,0	647,0
Хвороби сечостатевої системи	13,3	–
Хвороби ендокринної системи	26,6	147,1
Хвороби кістково-м'язової системи	186,6	500,0
Хірургічні хвороби	–	–
Інші хвороби	–	88,2
Усього	853,3	2723,7

і 12,3%). Ця тенденція відмічалася і щодо поширеності хвороб у хлопчиків групи ризику загальноосвітньої школи.

У групі хлопчиків школи-інтернату для неповнолітніх правопорушників більшість показників поширеності хронічних хвороб перевищувала аналогічні показники в хлопчиків групи контролю загальноосвітньої школи: по групах хвороб нервової системи – в 5 разів, носоглотки – в 4 рази, органів травлення – в 9 разів, сечостатевої системи – в 9 разів, ендокринної системи – в 9 разів.

Щодо аналізу поширеності хвороб у хлопчиків групи ризику загальноосвітньої школи, то найпоширенішими порівняно з контрольною групою виявилися хвороби кістково-м'язової системи (відповідно 656,7% і 407,4%), захворювання носоглотки (582,1% і 320,9%), нервової системи (388,1% і 86,4%), органів травлення (194,0% і 37,0%), ендокринної системи (104,5% і 12,3%).

Таким чином, у групі ризику хлопчиків загальноосвітньої школи показники поширеності хронічних захворювань перевищували аналогічні показники групи контролю: по групах хвороб нервової системи – в 4,4 разу, органів зору – в 2,5 разу, носоглотки – в 1,8 разу, органів травлення – в 5 разів, сечостатевої системи – в 3,7 разу, ендокринної системи – в 9 разів, кістково-м'язової – в 1,6 разу.

Аналіз показників поширеності хронічних хвороб серед дівчаток загальноосвітньої школи (табл. 4) виявив, що найпоширенішими хворобами серед дівчаток групи ризику порівняно з контрольною групою були хвороби органів травлення (відповідно 647,0% і 120,0%), хвороби носоглотки (617,6% і 280,0%), хвороби кістково-м'язової системи (500,0% і 186,6%) та нервової системи (352,9% і 93,3%).

Таким чином, у групі ризику дівчаток загальноосвітньої школи показники поширеності хронічних хвороб за рівнем переважали аналогічні показники дівчаток групи контролю: по групах хвороб нервової системи – в 3,8 разу, органів зору – в 3 рази, системи кровообігу – в 1,5 разу, носоглотки – у 2,2 разу, органів травлення – в 5,4 разу, ендокринної системи – в 5,7 разу, кістково-м'язової системи – в 2,7 разу.

Щодо статевих відмінностей поширеності хвороб серед хлопчиків і дівчаток групи ризику загальноосвітньої школи, то звертає увагу те, що рівень захворюваності органів травлення дівчаток суттєво перевищував аналогічні показники хлопчиків (відповідно 647,0% і 194,0%). Водночас рівень захворюваності по групах хвороб кістково-м'язової системи був дещо вищим у хлопчиків, ніж у дівчаток (відповідно 656,7% і 500,0%). По інших групах хвороб серед показників поширеності суттєвих відмінностей у хлопчиків та дівчаток не виявлено.

Для комплексної оцінки стану здоров'я обстежених дітей використано методику їх розподілу на 5 груп здоров'я, згідно з якою, до 1-ї групи належать здорові діти, до 2-ї – з функціональними порушеннями здоров'я, до 3-ї – з хронічними захворюваннями в стадії компенсації, до 4-ї – у стадії субкомпенсації, до 5-ї – у стадії декомпенсації.

Аналіз відносних показників груп здоров'я в розрізі досліджених груп дітей (табл. 5) виявив, що 1-ша група здоров'я серед хлопчиків контрольної групи, групи ризику і хлопчиків школи-інтернату для неповнолітніх правопорушників становила відповідно 22,2%, 6,0% і 2,5%, тобто простежувалося чітке зменшення кількості здорових хлопчиків залежно від їх приналежності до досліджених груп. Анало-

Таблиця 5

Розподіл обстежених хлопчиків за групами здоров'я, абс. (%)

Група здоров'я	Група хлопчиків		
	контрольна	ризик	неповнолітні правопорушники
1-ша	18 (22,2)	4 (6,0)*	2 (2,5)**
2-га	23 (28,4)	10 (14,9)*	7 (8,7)**
3-тя	40 (49,4)	53 (79,1)*	71 (88,8)**
Усього	81 (100,0)	67 (100,0)	80 (100,0)

Примітка: * – вірогідність відмінностей показників другої групи відносно першої: $p < 0,05$; ** – вірогідність відмінностей показників третьої групи відносно першої: $p < 0,05$ за критерієм χ^2 .

гічна особливість спостерігалася і у 2-й групі здоров'я (відповідно 28,4%, 14,9% і 8,7%). Найбільшу питому вагу у всіх досліджених групах становили діти 3-ї групи здоров'я. При цьому питома вага дітей 3-ї групи здоров'я порівняно з контролем суттєво збільшувалася в групах ризику та в неповнолітніх правопорушників. Це свідчить про те, що патологічна враженість дітей групи ризику загальноосвітньої школи і особливо неповнолітніх правопорушників школи-інтернату суттєво перевищує цей показник школярів контрольної групи ($p < 0,05$).

Тобто серед хлопчиків групи контролю були здоровими практично половина (50,6%) досліджених дітей, серед групи ризику – п'ята частина (20,9%), серед хлопчиків школи-інтернату – лише десята частина (11,2%). Водночас питома вага дітей 3-ї групи здоров'я серед обстежених груп дітей була найбільшою серед хлопчиків школи-інтернату (88,8%) та хлопчиків групи ризику загальноосвітньої школи (79,1%).

Аналіз показників груп здоров'я обстежених дівчаток загальноосвітньої школи (табл. 6) визначив, що серед дівчаток групи ризику простежувалося чітке зменшення здорових дітей. Так, питома вага дівчаток 1 і 2-ї груп здоров'я в контрольній групі відповідно становила 26,7% і 30,7%, а в групі ризику – 11,8% і 2,9%. Водночас питома вага дівчаток групи ризику з 3-ю групою здоров'я суттєво була вищою порівняно з контролем (83,5% проти 42,6%).

Таблиця 6

Розподіл обстежених дівчаток за групами здоров'я, абс. (%)

Група здоров'я	Група дівчаток	
	контрольна	ризик
1-ша	20 (26,7)	4 (11,8)
2-га	23 (30,7)	1 (2,9)*
3-тя	32 (42,6)	29 (85,3)*
Усього	75 (100,0)	34 (100,0)

Примітка: * – вірогідність відмінностей показників другої групи відносно першої: $p < 0,05$ за критерієм χ^2 .

Таким чином, серед дівчаток контрольної групи загальноосвітньої школи найбільшу питому вагу становили здорові діти (57,4%) порівняно з дітьми з хронічною патологією та відхиленнями в стані здоров'я (42,6%). І, навпаки, серед дівчаток групи ризику найбільшу питому вагу склали діти з відхиленнями в стані здоров'я (85,3%) порівняно зі здоровими дівчатками (14,7%).

Щодо статевих відмінностей розподілу дітей загальноосвітньої школи за групами здоров'я, то у 1, 2 і 3-й групах здоров'я дітей контрольної групи статевих відмінностей не виявлено.

Відомо, що фізичний і психічний стан здоров'я дітей обумовлений впливом комплексу соціально-гігієнічних і медико-біологічних факторів. Серед останніх важливе місце посідають такі, що характеризують стан здоров'я батьків, перебіг вагітності і пологів матері, розвиток дитини.

Опитування батьків показало, що певна кількість матерів і батьків обстежених дітей страждає від хронічних захворювань. Так, 33,3% матерів і батьків хлопчиків групи ризику, 39,2% матерів і 18% батьків дівчаток групи ризику вказують на наявність у них хронічних захворювань.

У контрольній групі частина матерів і батьків, яка страждає від хронічних захворювань (за винятком батьків дівчат) дещо менша: 2% матерів і 18,4% батьків хлопчиків; 20,5% матерів і 23% батьків дівчаток.

Стосовно віку (20 років і молодші) матері хлопчиків і дівчаток групи контролю становили відповідно 10,5% і 23%, а групи ризику – 13% і 7%; відносно «старі» (31 рік і старші) матері хлопчиків і дівчаток групи контролю становили відповідно по 15,5%, а в групі ризику – 24% і 11%. Таким чином, було більше відносно «старих» матерів у хлопчиків групи ризику, ніж контрольної групи.

Щодо ускладнень під час вагітності, то в контрольних групах дітей наявність їх відмічали 24% матерів хлопчиків і 25,6% матерів дівчаток, а в групах ризику – 35% матерів хлопчиків і 29% матерів дівчаток.

Аналіз терміну пологів матерів обстежених дітей показав, що переважна більшість пологів була у строк як у матерів хлопчиків і дівчаток груп контролю (відповідно 81,2% і 92,5%), так і груп ризику (відповідно 74% і 78%). Питома вага передчасних пологів у матерів хлопчиків і дівчаток груп ризику була більшою (відповідно 15% і 18%), ніж у групах контролю (відпо-

відно 8% і 5%). Стосовно ускладнень пологів, то в матерів хлопчиків і дівчаток груп ризику їх було більше (відповідно 40% і 32%), ніж груп контролю (відповідно 31,5% і 28%).

Великий вплив на подальше формування дитини мають такі фактори, як ступінь її доношеності, перебіг періоду новонародженості і характер вигодовування. За отриманими даними, переважна більшість (81–97%) дітей обох досліджених груп народилися доношеними. При цьому звертає увагу те, що недоношеними народилося більше хлопчиків у групі ризику, ніж у групі контролю (відповідно 11,2% і 5,3%). Така сама особливість виявилася у дівчаток: у групі ризику питома вага недоношених була вищою, ніж у контролі (відповідно 7,1% і 2,5%). Щодо переносених дітей, то у групах ризику хлопчиків і дівчаток питома вага переносених дітей була дещо більшою, ніж у контрольних групах.

Виявлено, що в переважній більшості (78–84%) обстежених хлопчиків і дівчаток обох груп період новонародженості перебігав сприятливо. Але все ж таки спостерігалася відносно значна частка дітей з несприятливим перебігом періоду новонародженості у хлопчиків і дівчаток як груп контролю (відповідно 18,4% і 16%), так і груп ризику (відповідно 17% і 22%). При цьому найбільша частка дітей з несприятливим перебігом періоду новонародженості виявилася серед дівчаток групи ризику.

Щодо вигодування новонароджених дітей, то переважна більшість хлопчиків і дівчаток як контрольних груп (відповідно 63% і 49%), так і груп ризику (відповідно 52% і 61%) перебувала на змішаному вигодовуванні.

Аналіз опитування підлітків щодо вживання батьками алкоголю та тютюнокуріння встановив, що в групах ризику частка тих, які часто вживають алкоголь, була вищою, ніж у контрольних (25,5% і 16,4%).

Щодо паління тютюну, то встановлено, що в групах ризику 26,1% батьків хлопчиків і 39,2% батьків дівчат регулярно палять, а в контрольних групах — відповідно 24,0% і 18,0%.

Аналіз сімейного стану і умов життя обстежених дітей виявив, що переважна більшість підлітків обох груп проживала в повних сім'ях, але звертає на себе увагу те, що в групах ризику в неповних сім'ях проживало більше дітей (29,6% хлопців і 32,0% дівчат), ніж у контрольних групах (18,4% і 18,0%).

З аналізу отриманої інформації несприятливу сімейну обстановку виявлено у 30% хлопчиків і 10,7% дівчат групи ризику.

Таблиця 7

Розподіл обстежених хлопчиків за складом сім'ї, абс. (%)

Склад сім'ї	Кількість хлопчиків
Повна	25 (38,5)
Без батька	15 (23,0)
З вітчимою	8 (12,3)
З бабусею або дідусем	4 (6,1)
Без сім'ї	13 (20,0)

Поглиблений аналіз умов життя та виховання хлопчиків в сім'ях, які потрапили до школи-інтернату соціальної реабілітації, свідчив про їх обтяжений стан, який спонукав підлітків до тяжких злочинів.

За даними таблиці 7, лише дещо більше третини (38,5%) хлопчиків виховувалося з батьком і матір'ю, тобто в повній сім'ї; трохи більше (41,6%) — у неповній сім'ї: без батька (23,0%), з вітчимою (12,3%), з бабусею або дідусем (6,1%). П'ята частина досліджених хлопчиків виховувалося в державних закладах — у дитячому будинку або інтернаті.

Під час вивчення анамнезу виявлено, що в більшості (52,3%) досліджених хлопчиків в анамнезі була травма голови.

Серед родичів обстежених дітей 6,1% осіб страждали від психічних захворювань.

Великий вплив на стан психічного і фізичного здоров'я дітей мало вживання алкоголю батьками. Під час вивчення цього питання виявлено, що лише 4,6% батьків не пиячили, а 6,1% батьків лікувалися від алкоголізму; значна частка (21,5%) батьків мала запої; у день одержання заробітної платні або вихідні й святкові дні вживали алкоголь 38% батьків обстежених хлопчиків, тобто переважна більшість (66,1%) батьків хлопчиків школи-інтернату регулярно вживала алкоголь.

Під час вивчення вживання алкоголю матеріями хлопчиків виявлено, що переважна частка (63%) матерів не вживала алкоголю. У вихідні, святкові дні та в день одержання заробітної платні вживали алкоголь 20% матерів. Лікувалися від алкоголізму та мали запої відповідно 4,6% і 7,7% матерів. Тобто серед матерів хлопчиків 32,2% регулярно вживали алкоголь.

Щодо родичів хлопчиків, то 24,6% мали алкогольну залежність.

Аналіз характеру стосунків з однолітками під час навчання в загальноосвітній школі виявив, що більшість (55,3%) хлопчиків відчували дискомфорт у стосунках з однолітками, 9,2% хлопчиків були авторитетом серед однолітків, а третина не відрізнялася від інших.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявлено, що до направлення в школу-інтернат переважна частка хлопчиків мала порушення поведінки у вигляді антисоціальних вчинків. Так, на обліку в дитячій кімнаті міліції за місцем проживання перебували 93,7% хлопчиків, займалися крадіжками — 81,5%, втікали з дому — 56,9%, часто билися — 53,8%.

Індивідуальне опитування показало, що переважна більшість (67,7%) хлопчиків вживала тютюн щодня; значно менше (17%) — періодично, 13,8% — інколи, і тільки 1,5% не вживали зовсім.

Установлено, що суттєва частка (9,1%) хлопчиків почала курити вже з 3–5 років, 46,1% — з 6–7 років, майже третина (27,6%) — з 8 років, і дуже незначна частка (6,1%) хлопчиків почала курити з 11–12 років. Таким чином, майже всі обстежені хлопчики почали курити з дошкільного і молодшого шкільного віку.

Щодо вживання алкоголю, то опитування показало, що 60% обстежених хлопчиків регулярно вживали алкоголь, 35,4% — періодично, і тільки 4,6% ніколи не пробували алкоголю. Тобто майже всі обстежені (95,4%) хлопчики вживали алкоголь.

Щодо вживання наркотичних речовин, то опитування показало, що майже третина хлоп-

чиків (30,8%) вживала наркотичні речовини. При цьому вперше спробували наркотичну речовину 18,3% опитуваних у віці 12–13 років.

Під час огляду дітей цієї групи звертало на себе увагу значне збільшення в них малих аномалій розвитку — пігментні плями, ангіоми, гіперкератоз, вітиліго, кількість МАР була більшою в цієї групи дітей порівняно з контрольною (15,1% і 6,4%), що може свідчити про внесок генетичних факторів у розвиток схильності неповнолітніх до негативної поведінки.

Висновки

У дослідженні встановлено, що підлітки, схильні до соціально-негативної поведінки, мають обтяжений анамнез життя, низку медико-біологічних і соціальних факторів, які негативно впливають на стан здоров'я й адаптацію таких дітей у суспільстві.

Для попередження цього явища слід створити державну програму з проблем превентивного виховання молоді, формування в кожного підлітка поняття здорового способу життя. Під особливий контроль потрібно взяти підлітків із сімей групи ризику.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Balakirjeva OM, Pavlova DM, Nhuen N-MK, Levtsun OH, Pyvovarova NP, Sakovych OT, Fliarkovska OV. (2019). Kurinnia, vzhivannia alkoholu ta narkotychnykh rečovyn sered pidlitkiv, yakі navchajutsia. [Балакірева ОМ, Павлова ДМ, Нгуен Н-МК, Левцун ОГ, Пивоварова НП, Сакович ОТ, Флярковська ОВ. (2019). Куріння, вживання алкоголю та наркотичних речовин серед підлітків, які навчаються]. URL: <https://www.unicef.org/ukraine/esp2019-report>.
- Chorna VV. (2009). Vplyv kompiuternykh ihor na psykhoфункціонаlny stan ditei. Dovykilla zdorovia. 1 (46): 54–58. [Чорна ВВ. (2009). Вплив комп'ютерних ігор на психофункціональний стан дітей. Довкілля та здоров'я. 1 (46): 54–58].
- Fesenko AO, Stetsenko VP. (2021). Vplyv kompiutera na ditei ta pidlitkiv, ta pov'язani z tsym konflikty. [Фесенко АО, Стеценко ВП. (2021). Вплив комп'ютера на дітей та підлітків, та пов'язані з цим конфлікти]. URL: https://informatika-ikt.at.ua/_fr/2/8758125.pdf.
- Kocherov AV. (2018). Agressivnoe povedenie podrostkov kak faktor riska psihologicheskoy bezopasnosti obrazovatel'noy sredy. Mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal. Innovatsionnoe razvitiye. 1 (18): 87–90. [Кочеров АВ. (2018). Агрессивное поведение подростков как фактор риска психологической безопасности образовательной среды. Международный научный журнал. Инновационное развитие. 1 (18): 87–90].
- Kuznetsova A. (2021). Vliyaniye sovremennykh tehnologiy na podrostkov pochti ne izmenilos s 90-h godov. [Кузнецова А. (2021). Влияние современных технологий на подростков почти не изменилось с 90-х годов]. URL: <https://nplus1.ru/news/2021/05/05/technologies-menta-health>.
- Polka NS. (2009). Riven shkilnoi tryvozhnosti yak kryterii psykhoemotsiinoi adaptatsii do umov navchannia u zahalnoosvitnikh zakladakh riznykh typiv. Dovykilla zdorovia. 3 (50): 40–43. [Полька НС. (2009). Рівень шкільної тривожності як критерій психоемоційної адаптації до умов навчання у загальноосвітніх закладах різних типів. Довкілля здоров'я. 3 (50): 40–43].
- Razdobarova OA. (2011). Prychyny u profylaktyka devyantnoho povedenya podrostkov. [Раздобарова ОА. (2011). Причины и профилактика девиантного поведения подростков]. URL: https://psyjournals.ru/addictive_behavior/issue/46099_full.shtml.
- Shivtsov VV, Shivtsov AV. (2010). Faktory riska agressivnogo povedeniya podrostkov. Vestnik VEGU. 1 (45): 91–98. [Шивцов ВВ, Шивцов АВ. (2010). Факторы риска агрессивного поведения подростков. Вестник ВЭГУ. 1 (45): 91–98].
- Shkiriak-Nyzhnyk ZA, Horban NYe, Slobodchenko LM, Lapikura OV, Slepakurova IV. (2020). Vplyv stresovykh sytuatsii u simi na formuvannia povedinky pidlitka. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii: 2. [Шкіряк-Нижник ЗА, Горбань НЕ, Слободченко ЛМ, Лапікура ОВ, Слепакурова ІВ. (2020). Вплив стресових ситуацій у сім'ї на формування поведінки підлітка. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології: 2].
- WHO. (2020). Vsemirnaya Organizatsiya Zdravoohraneniya. Psihicheskoe zdorove podrostkov. [ВОЗ. (2020). Всемирная организация здравоохранения. Психическое здоровье подростков]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescentmental-health>.

Відомості про авторів:

Неділько Віктор Петрович — д.мед.н., проф., гол.н.с. ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-59.
Скибан Галина Володимирівна — зав. дитячої консультативної поліклініки ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-12.
Пінчук Людмила Петрівна — провідний інженер-програміст ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-59.

Стаття надійшла до редакції 05.02.2021 р.; прийнята до друку 17.06.2021 р.

УДК 616-009.613.7-02:616.5-056.3

О.М. Мочульська

Особенности патогенезу свербіжжю та протисвербіжної терапії в дітей з алергодерматозами (огляд літератури)

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 57-67; doi 10.15574/PP.2021.86.57

For citation: Mochulska OM. (2021). Features of pathogenesis of itch and anti-itch therapy in children with allergic dermatosis (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 57-67. doi 10.15574/PP.2021.86.57

Алергодерматози є алергічними захворюваннями шкіри, найпоширеніші з яких: простий та алергічний контактні дерматити, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра й хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, токсикодермії, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лаелла). Клінічний перебіг усіх алергодерматозів супроводжується свербіжем, хоча ступінь вираженості його варіює залежно від нозології. Важливим напрямом терапії алергодерматозів є контроль над свербіжем шкіри, який є провідним симптомом. Відповідно до міжнародних програмних документів EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) з лікування алергодерматозів, провідне місце посідає протисвербіжна терапія, яка потребує індивідуального підходу і щоденного спостереження за станом шкіри. Системна протисвербіжна терапія передбачає застосування таких лікарських засобів: антигістамінні, глюкокортикостероїди, мембраностабілізуючі (кромони), антагоністи лейкотрієнових рецепторів, анти-IgE препарати. Зовнішня протисвербіжна терапія полягає в місцевому застосуванні емолієнтів, топічних глюкокортикостероїдів, топічних інгібіторів кальциневрину, топічних антигістамінних, репаративних та епітеліалізуючих засобів.

Мета — підвищити обізнаність про особливості етіопатогенетично обґрунтованої протисвербіжної терапії при алергодерматозах у дітей.

Висновки. Лікування свербіжжю при алергодерматозах різнопланове, складне і багатоступеневе, потребує індивідуального підходу до кожного пацієнта і передбачає: контроль за довіллям з усунення алергенних і неалергенних факторів, фармакотерапію системну і місцеву, догляд за шкірою. Сучасна протисвербіжна терапія алергодерматозів має бути етіопатогенетичною і впливати на місцеві та системні механізми формування алергічного запалення зі свербіжем, її слід проводити диференційовано з урахуванням стадії хвороби, фази запалення і ступеня вираженості шкірних проявів на основі раціонального використання лікарських засобів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, алергія, алергодерматози, свербіж, протисвербіжна терапія.

Features of pathogenesis of itch and anti-itch therapy in children with allergic dermatosis (literature review)

O.M. Mochulska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Allergic dermatoses are allergic skin diseases, the most common of which are: simple and allergic contact dermatitis, atopic dermatitis, various forms of eczema, acute and chronic allergic urticaria, Quincke's edema, toxicodermias, multiforme exudative erythema (Stevens—Johnson syndrome), acute epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). The clinical course of all allergic dermatoses is accompanied by itch, although its severity varies depending on the nosology. An important focus of treatment of allergic dermatoses is to control of skin itch, as it is the leading symptom. According to the international program documents EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) in treatment of allergic dermatoses the leading place takes anti-itch therapy, which requires an individual approach and daily care of skin. Systemic anti-itch therapy includes using of the following drugs: antihistamines, glucocorticosteroids, membrane's stabilizers (kromons), leukotriene receptor antagonists, anti-IgE. External anti-itch therapy consists of local application of emollients, topical glucocorticosteroids, topical calcineurin inhibitors, topical antihistamines, reparants and epithelializing medications.

Purpose — to increase knowledge about features of etiopathogenetically-based anti-itch therapy of allergic dermatoses in children.

Conclusions. Treatment of itch of allergic dermatoses is diverse, complex and multi-stage, requires an individual approach to each patient, and includes: environmental control to eliminate allergenic and non-allergenic factors, systemic and local pharmacotherapy, skin care. Modern anti-itch therapy of allergic dermatoses should be etiopathogenetic and affect on local and system mechanisms of allergic inflammation with itch, it should be differentiated according to the stage of the disease, the phase of inflammation and the severity of skin manifestations and to be based on the rational use of drugs.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: children, allergy, allergic dermatoses, itch, anti-itch therapy.

Особенности патогенеза зуда и противозудной терапии у детей с алергодерматозами (обзор литературы)

O.H. Mochulska

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина

Алергодерматозы являются аллергическими заболеваниями кожи, наиболее распространенные из которых: простой и аллергический контактный дерматит, атопический дерматит, различные формы экземы, острая и хроническая аллергическая крапивница, отек Квинке, токсикодермии, полиморфная экссудативная эритема (синдром Стівенса—Джонсона), острый эпідермальний некроліз (синдром Лайелла). Клиническое течение всех алергодерматозов сопровождается зудом, хотя степень выраженности его варьирует в зависимости от нозологии. Важным направлением терапии алергодерматозов является контроль над зудом — ведущим симптомом. В соответствии с международными программными документами, EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) по лечению алергодерматозов, ведущее место занимает противозудная терапия, требующая индивидуального подхода и ежедневного наблюдения за состоянием кожи. Системная противозудная терапия предусматривает применение следующих лекарственных препаратов: антигистаминные, глюкокортикостероиды, мембраностабилизирующие (кромоны), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, анти-IgE препараты.

Наружная противозудная терапия заключается в местном применении эмолиентов, топических глюкокортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина, топических антигистаминных, репаративных и эпителизирующих средств.

Цель — повысить осведомленность об особенностях этиопатогенетически обоснованной противозудной терапии при аллергодерматозах у детей.

Выводы. Лечение зуда при аллергодерматозах разноплановое, сложное и многоступенчатое, требует индивидуального подхода к каждому пациенту, и включает: контроль над окружающей средой по устранению аллергенных и неаллергенных факторов, фармакотерапию системную и местную, уход за кожей. Современная противозудная терапия аллергодерматозов должна быть этиопатогенетической и влиять на местные и системные механизмы формирования аллергического воспаления с зудом, ее следует проводить дифференцированно с учетом стадии болезни, фазы воспаления и степени выраженности кожных проявлений на основе рационального применения лекарственных средств.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, аллергия, аллергодерматозы, зуд, противозудная терапия.

Вступ

Алергодерматози є алергічними захворюваннями шкіри, найбільш поширені з яких: простий та алергічний контактні дерматити, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра й хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, токсикодермії, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лаелла) [2,5,9,11]. Клінічний перебіг усіх алергодерматозів супроводжується свербіжем, хоча ступінь вираженості його варіює залежно від нозології [1,3,4,6,8,12]. Важливим напрямом терапії алергодерматозів є контроль над свербіжем шкіри, який є провідним симптомом. Досить часто протисвербіжна терапія алергодерматозів є недостатньо ефективною, а в деяких випадках відмічається навіть резистентність до традиційної терапії. У зв'язку з цим вивчення та розуміння етіопатогенетичних механізмів свербіжу для призначення відповідної протисвербіжної терапії є особливо актуальним.

Мета роботи — підвищити обізнаність про особливості етіопатогенетично обґрунтованої протисвербіжної терапії при алергодерматозах у дітей.

Основним імунопатологічним механізмом розвитку алергодерматозів є зміна співвідношення між Т-лімфоцитами хелперами 1-го типу (Th1) і Т-лімфоцитами хелперами 2-го типу (Th2) на користь останніх, що призводить до зміни профілю цитокінової секреції, підвищеної продукції IgE, які фіксуються за допомогою Fc-фрагментів до специфічних рецепторів на мембранах опасистих клітин і базофілів. Антигени, проникаючи крізь епідерміс унаслідок зниження бар'єрної функції шкіри, захоплюються молекулами IgE, пов'язаними з рецепторами на клітинах Лангерганса. Дендритні клітини шкіри як антигенпрезентуючі ініціюють імунну відповідь шляхом розпізнавання антигену, його захоплення, процесинг і презентацію імунокомпетентним клітинам [1,5–7,10]. Клітини Лангерганса відіграють

ключову роль в ініціюванні каскаду імунних реакцій, забезпечують активацію внутрішньо-епідермальних Т-лімфоцитів і лімфоцитів регіонарних лімфатичних вузлів. Тимусний стромальний лімфопоетин, що продукується кератиноцитами, сприяє ініціації імунної відповіді, індукуює міграцію клітин Лангерганса в лімфатичні вузли. Експресія клітинами Лангерганса рецепторів для IgE в осіб, схильних до алергії, забезпечує активну презентацію Т-лімфоцитам навіть мінімальної кількості антигену [2,6,9]. Запальні активовані дендритні клітини з шкіри мігрують у регіональні лімфатичні вузли, в яких відбувається подальша презентація антигену, взаємодія з Th0, які посилено диференціюються з Т-лімфоцитів хелперів недиференційованих (Th0) у Th2, а також взаємодія з В-лімфоцитами, їх активація і перетворення їх у плазмоцити, синтез IgE. Цитокіни фактора стовбурових клітин (SCF), фактора некрозу пухлин (TNF- α) і трансформуючого ростового фактора (TGF) забезпечують передачу сигналів з активованих клітин Лангерганса на Т-лімфоцити, ініціюючи поляризацію на Th2. Зростання синтезу Th2 пов'язане з підвищеною секрецією В-лімфоцитами IgE, а також із перевагою секреції інтерлейкінів IL-4, IL-5 і IL-13 [2,5,7,11]. Антитіла та сенсibilізовані лімфоцити повертаються до шкіри, фіксуються на мембранах опасистих клітин і базофілів, що зумовлює їх дегрануляцію, що проявляється клінічно симптомами алергічного запалення і свербіжу шкіри [1,6,9,12].

Гостре запалення шкіри при алергодерматозах пов'язане з активацією Th2 і їх цитокінів, переважанням синтезу IL-4, який є провідним цитокіном алергічної відповіді. Th2 активно залучені до патогенезу алергодерматозів, виробляють також IL-5, IL-9, IL-13 і IL-16. IL-5 посилює функцію і тривалість життя еозинофілів [1,7,10,11]. IL-4 стимулює проліферацію опасистих клітин, фібробластів, В-лімфоцитів, сприяє переключенню продукції імуноглобулінів на IgE ізотип і збільшенню його секреції, а інтерферон INF- γ , навпаки, пригнічує вказані

ефекти. IL-4 інгібує продукцію INF- γ і пригнічує диференціювання лімфоцитів у Th₁, спрямовуючи її за Th₂-типом. Крім того, IL-4 і IL-13 сприяють переключенню В-лімфоцитів на синтез IgE, з якими пов'язані основні прояви ранньої фази алергічної реакції негайного типу. Участь IL-4 у механізмах регуляції синтезу IgE залежить від джерела продукції самого цитокіну. IL-4, який продукується Th₂, регулює первинну імунну відповідь і стимулює секрецію В-лімфоцитами IgG і IgE [2,6,9,12]. IL-4 опасистих клітин забезпечує регуляцію вторинної імунної відповіді. Кератоцити також можуть синтезувати IL-4. Ефекти його реалізуються через рецептори на Т- і В-лімфоцитах, опасистих клітинах, макрофагах, клітинах Лангерганса та інших імунокомпетентних клітинах, що беруть участь в алергічному запаленні. Підтримання рівнів IgE, стимульованих IL-4, можуть здійснювати також IL-5 і IL-6 [1,6,7,10,11]. Моноцити периферичної крові є джерелом IgE-несучих епідермальних дендритних клітин, мігрованих хемокінів, цитокінів та інших медіаторів у шкіру в період загострення алергодерматозу. Активовані антигенпрезентуючі клітини вивільняють у великих кількостях толерогенний цитокін IL-10, який регулює баланс між Th₁- і Th₂-імунною відповіддю і індукує формування толерантності в імунній системі. IL-10 виділяється активованими Т-лімфоцитами, особливо Th₂, а також В-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами, кератиноцитами. IL-10, синтезований Th₂, пригнічує утворення Th₁. Зсув у бік Th₂ також спрямовується IL-4, TNF- β . У період загострення алергодерматозу в периферичній крові пацієнтів зростає вміст IL-3, IL-5 і еозинофільних хемокінів, що обумовлюють вихід еозинофілів із судинного русла і міграцію їх у запалену шкіру. Еозинофіли є фагоцитами, цитотоксичними клітинами алергічного запалення, які недовго циркулюють у крові і переходять у тканини. Відбувається інфільтрація шкіри опасистими клітинами, лімфоцитами, еозинофілами, нейтрофілами, макрофагами. У хворих з алергією підвищена тривалість існування еозинофілів, що є ще однією з причин підтримки і прогресування хронічного алергічного запалення шкіри [1,6,7,9–11]. Активація опасистих клітин і базофілів за участю IgE призводить до виділення біологічно активних речовин (гістаміну, серотоніну, простагландинів, лейкотрієнів, кінінів, протеаз), що викликають розвиток ранньої фази алергічної відпо-

віді. Гістамін проявляє хемотаксичний вплив на втягнення до запального процесу еозинофілів, стимулює активність NK-клітин, гальмує виділення IL-1, IL-2, TNF- α , проліферацію і цитотоксичність Т-лімфоцитів, підтримує синтез В-лімфоцитами IgE [2,8,10,12]. Антигенспецифічні Т-лімфоцити, активовані алергеном, запускають Т-лімфоцит залежну імунну відповідь. Виражена інфільтрація шкіри лімфоцитами, еозинофілами, макрофагами — характерна ознака тканин-специфічного алергічного запалення, в основі якого лежить Т-лімфоцит залежна відповідь. Секреція активованими лейкоцитами, тромбоцитами і ендотеліоцитами медіаторів, лізосомальних ферментів і продуктів метаболізму арахідонової кислоти (простагландинів, лейкотрієнів) призводить до пошкодження клітин і тканин та посилює запалення. У разі повторного потрапляння алергену розпізнають фіксовані на опасистих клітинах антитіла, відбувається їх активація з вивільненням преформованих медіаторів алергії [1]. Клінічний ефект медіаторів — розширення судин, підвищення їх проникності, свербіж, тобто виникнення гострих проявів алергодерматозу [1,5–7].

Хронізація алергічного запалення супроводжується змінами цитокінового профілю, домінуюче значення мають Th₁ та їх цитокіни. Th₁-відповідь асоційована з реакціями гіперчутливості сповільненого типу. Основні медіатори — IL-2, IL-6, IL-8, INF- γ , а за тривалого перебігу шкірного процесу — також IL-3 і GM-CSF [1,6,7,10,11]. Під час пізньої фази алергічної відповіді спостерігається синтез і секреція протизапальних цитокінів IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, а також гіперпродукція простагландинів, лейкотрієнів, адгезивних молекул, еозинофільних білків, фактора активації тромбоцитів. IL-12, продукований антигенпрезентуючими клітинами, стимулює утворення Th₁, підвищує синтез INF- γ , який пригнічує утворення Th₂. INF- γ , синтезований NK-клітинами здатний спрямовувати імунну відповідь із Th₀ у бік Th₁ [7,9,10,12]. TNF- α є продуктом синтезу активованих макрофагів, опосередковує запальні реакції, особливо при інфекційних ускладненнях. TNF- α стимулює проліферацію В-лімфоцитів, індукує синтез IgG, стимулює синтез прозапальних цитокінів. Для хронічного запалення характерна інфільтрація шкіри нейтрофілами, еозинофілами, макрофагами. Збільшується кількість опасистих клітин, які синтезують і секретують IL-4,

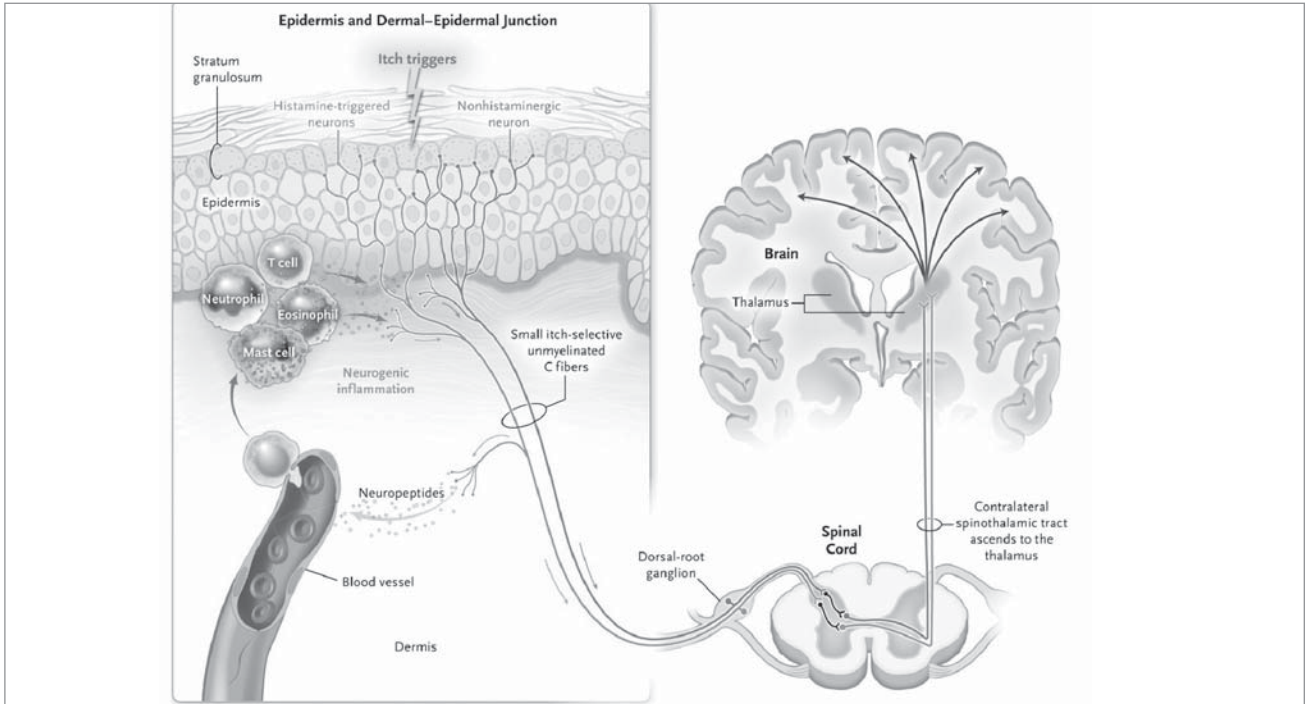


Рис. 1. Патогенез свербіжів від шкіри до мозку

що ініціює диференціювання і проліферацію Th2. Активовані Т-лімфоцити виявляються в епідермісі хворих на алергодерматоз як при гострому, так і при хронічному запаленні [1,5–7,10,11]. Тісна взаємодія між клітинами, які беруть участь у розвитку алергічного запалення і ремоделюванні структури епітеліального шкірного бар'єру, обумовлює пролонгування імунної відповіді і визначає безперервно-рецидивний перебіг шкірного процесу. Припускають, що аутоалергени, які вивільняються з пошкоджених тканин, можуть індукувати імунні реакції за участю опасистих клітин, базофілів, Т-лімфоцитів і IgE. Клінічний перебіг усіх алергодерматозів супроводжується свербіжем,

хоча ступінь вираженості його варіює залежно від нозології (рис. 1).

В імунному запаленні шкіри при алергодерматозах беруть участь багато клітин: кератиноцити, епідермальні дендритні клітини (клітини Лангерганса, внутрішньоепідермальні макрофаги, гістіоцити), лімфоцити, гладкі клітини, а також тканинні еозинофіли, макрофаги [1,5–8,10,11]. В епідермісі хворих з алергодерматозами відмічається підвищена кількість клітин Лангерганса, які несуть IgE, і прозапальних дендритних епідермальних клітин, що експресують високоафінний рецептор для IgE [2,12]. Отримано дані про аномальну ендогенну продукцію кератиноцитами хемокінів і цитокінів у пацієнтів з алергодерматозами. Припускають, що дерегуляція і вивільнення цитокінів кератиноцитами може бути обумовлені інтенсивним свербіжем і розчісуванням шкіри. Постійна механічна стимуляція — одна з причин вивільнення клітинами епідермісу великої кількості прозапальних цитокінів, таких як TNF- α і IL-1 [1,6–9]. У результаті утворюється хибне коло: інтенсивний свербіж призводить до посилення запалення шкіри, а запалення — до пошкодження рогового шару і водно-жирової плівки зі збільшенням трансепідермальних втрат води, що призводять до сухості, лущення та свербіжів [3–5,7,9]. Усе наведене разом призводить до реалізації алергічного запалення з переважною локалізацією в шкірі. Кератиноцити в результаті апоптозу вивільняють прозапальні цитокі-

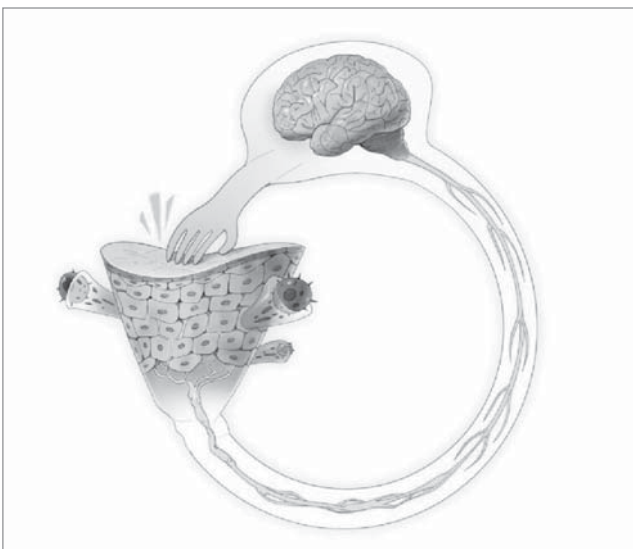


Рис. 2. Свербіж-розчісувальний цикл

Таблиця

Основні медіатори, які беруть участь у патогенезі свербіж

Медіатор свербіж	Рецептори
Гістамін	Гістамінові рецептори (HR1, HR4), Протеазні рецептори (PAR)
Серотонін	Серотонінові рецептори (5HT2R)
Протеази (триптаза, калікреїни, катепсин)	Протеазні рецептори (PAR2, PAR4). Брадикінінові рецептори (B1R, B2R)
Лейкотрієни (LTB)	Лейкотрієнові рецептори (LTR)
Ацетилхолін	Нікотинергічні рецептори (nAChR) Мускаринергічні рецептори (mAChR)
Цитокіни (інтерлейкіни IL)	Цитокінові рецептори (IL)
Кініни	Лейкотрієнові рецептори (LTR)
Тахікініни (TXA)	Тахікінінові і нейрокінінові рецептори (NKR)
Нейрокінін А (NKA), нейрофічний фактор (BDNF), нейротрофіни (NT)	Нейрокінінові рецептори (NKR). Специфічні рецептори тирозин-кінази (Trk): TrkA (NGF), TrkB (NT-4, BDNF), TrkC (NT-3). Опіоїдні рецептори
Субстанція Р (SP)	Нейрокінінові рецептори (NKR)
Кальцитонін-ген-зв'язаний пептид (CGRP)	Кальцитонін-ген-зв'язані рецептори (CGRP)
Кортикотропін (CRH) і проопіомеланокортин (POMC)	Рецептори кортикотропіну (CRH-R1, CRH-R2)
Ендоканабіоїди (CB)	Ендоканабіоїдні рецептори (CB1, CB2)
Ендотеліни (ET)	Ендотелінові рецептори (ETR)
Ендованілоїди	TRPV1,3-транзитний рецептор потенціалу ванілоїдних іонних каналів. Гістамінові рецептори (HR1, HR4)
Тимусний стромальний лімфопоетин (TSLP)	Рецептори тимусного стромального лімфопоетину (TSLPR)
Метаболічні ферменти, ліпосфатидна кислота (LPA)	Рецептори ліпосфатидної кислоти (LPAR)
Продукти оксидативного стресу	Рецептори TRPA1

ни, хемотоксичні фактори і стимулюють міграцію в епідерміс великої кількості Т-лімфоцитів, збільшення продукції IFN- γ і Fas-антигену в осередках ураження шкіри. Fas-антиген виконує функцію рецептора для сигналів апоптозу. Цитокіни продукуються активованими імуннокомпетентними клітинами, модулюють процесинг і презентацію антигенів, визначають тип імунної відповіді і характер запалення [1,3,4,6–8,10,11]. Таким чином, підтримує хронічний перебіг алергодерматозів і так званий свербіж-розчісувальний цикл, оскільки свербіж є постійним симптомом алергодерматозів (рис. 2).

Водночас не можна зводити патогенез алергодерматозів тільки до порушення імунних механізмів. Вони взаємопов'язані з неспецифічними механізмами. Клітини імунної системи мають рецептори для медіаторів нервової системи та проявляють модулюючу дію на них. Порушення вегетативної іннервації може призводити до модифікації імунної відповіді. Таким чином, у розвитку алергодерматозів беруть участь не тільки специфічні (імунні), але й неспецифічні (неімунні) механізми. Разом вони визначають своєрідність реакції шкіри на дію причинних факторів, що виражається в особливостях імунної відповіді та гіперреактивності шкіри [1,3,5,6,8,10].

Алергодерматози — мультифакторіальні захворювання, розвиток яких визначається

дією внутрішніх і зовнішніх факторів. Генетичні фактори, асоційовані з алергодерматозами, умовно поділяються на ті, що пошкоджують шкірний епідермальний бар'єр. Головним із цих факторів є модифікація білка філлагріну (мутації R501X і 2282del4), що призводить до раннього дебюту захворювання з тяжким персистуючим перебігом, порушення імунологічного бар'єру, дефіцит факторів вродженого, адаптивного імунітету (TSLP, IL-4/IL-13, TLR-2, IgE/Fc/RI) або до IgE аутореактивності, у дітей. У цей час доведено значення в розвитку алергодерматозів понад 20 генів (4, 5, 6, 7, 11, 14 хромосоми) і зв'язок з тією чи іншою ознакою атопії. Кожний з генетичних факторів підвищує ймовірність алергодерматозу, а їх комбінація призводить до високого ризику реалізації захворювання за участю факторів зовнішнього середовища [1,6,7,11]. Як тригерні фактори виступають алергени (харчові, побутові, пилкові, епідермальні, грибкові, інфекційні), психоемоційні фактори, поллютанти, хімічні та синтетичні подразнювальні речовини. Останніми роками спостерігається суттєвий прогрес у розумінні фундаментальних імунних механізмів у розвитку алергодерматозів.

Клінічні прояви ураження шкіри при алергодерматозах надзвичайно різноманітні і залежать від віку, періоду перебігу захворювання, конституційних особливостей, стану реактив-

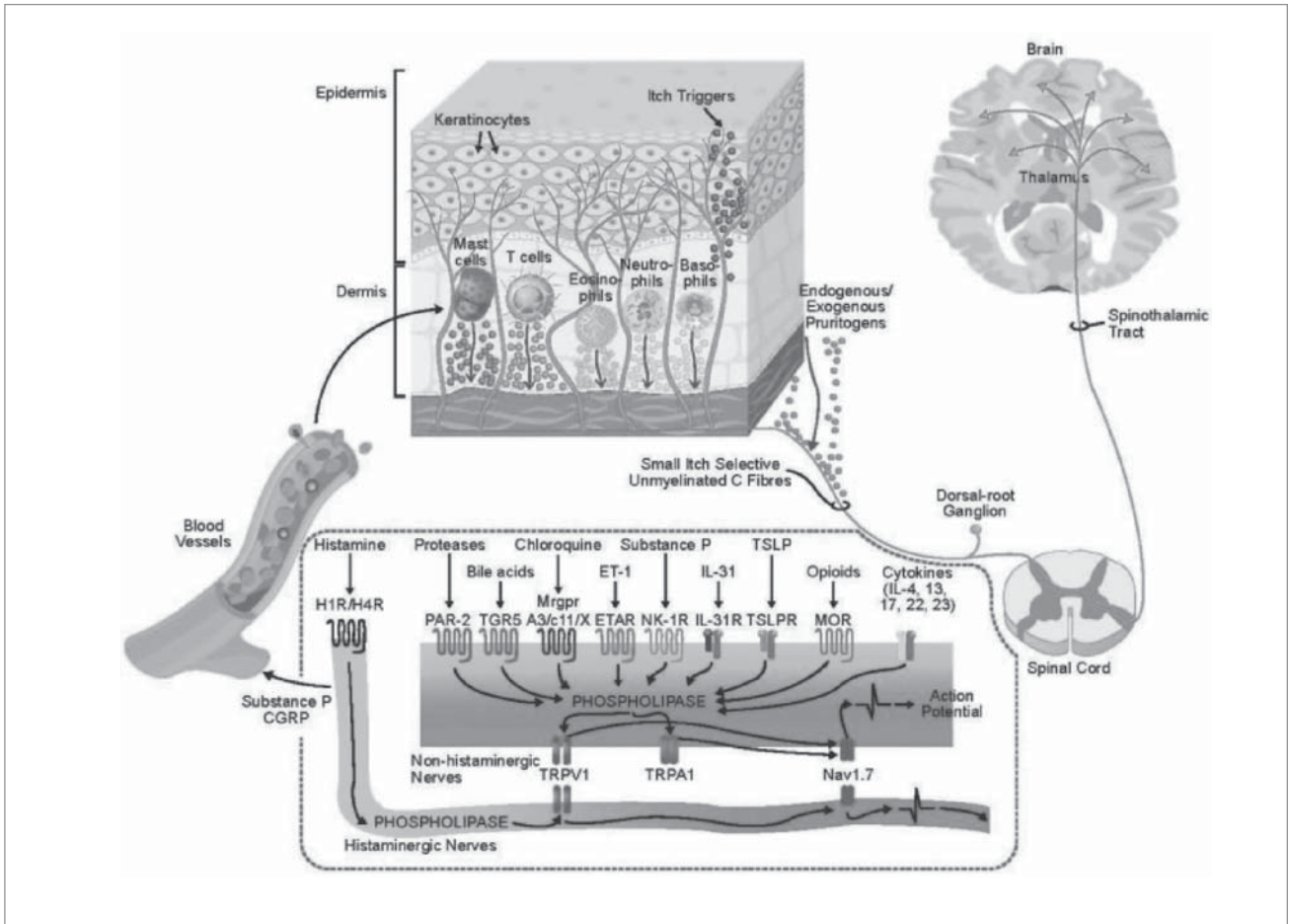


Рис. 3. Основні периферійні медіатори та нейронні схеми, які беруть участь у патогенезі свербіж

ності організму [1,3,4,7,9,10,11]. **Свербіж шкіри** — ключовий симптом алергодерматозів (табл.).

Діти розчісують шкіру періодично протягом дня, але особливо ввечері і вночі. Свербіж порушує їх сон, викликає дратівливість і занепокоєння, впливаючи на якість життя дітей. Пацієнти з алергодерматозами мають знижений поріг свербіж як наслідок сухості та гіперреактивності шкіри. Численні неспецифічні фактори (посилене потовиділення, ворсинчастий і синтетичний одяг, хімічні косметичні засоби догляду за шкірою) можуть ще більше провокувати і посилювати свербіж та розчухи [1,3,6,7,9,10].

Механізми свербіж при алергодерматозах складні і не до кінця вивчені. Основні периферійні медіатори та нейронні схеми, які беруть участь у патогенезі свербіж, відповідно до наведених вище, можна зобразити таким чином (рис. 3).

Алергеніндукований викид гістаміну з опастистих клітин шкіри не є єдиною причиною свербіж. Це доводиться тим, що антигістамінні препарати повною мірою не контролюють свербіж у хворих з алергодерматозами. Дося-

гнення в області вивчення патогенетичних механізмів виникнення свербіж значно розширили розуміння цього процесу і визначили нові можливості терапії. Так, гістамініндукований свербіж передається за допомогою стимуляції тонких немієлінованих нечутливих С-волокон, що характеризуються низькою швидкістю передачі імпульсів і великими площами іннервації за участю Н₁- і Н₄-рецепторів, тоді як протеазоіндукований свербіж асоціюється із залученням протеазоактивованих рецепторів (PAR) і чутливих С-волокон. До медіаторів, також залучених до патогенезу свербіж при алергодерматозах, крім гістаміну, серотоніну і протеаз (триптаза, калікреїни, катепсин), відносяться лейкотрієни, ацетилхолін, цитокіни (інтерлейкіни IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, GM-CSF, IL-31, TNF-α, Е-селектин), кініни і тахікініни, нейротрофіни, нейрокініни, нейропептиди (нейрокінін, субстанція Р), ендоканабіоїди, ендотеліни, ендованілоїди, ейкозаноїди і протеїни еозинофілів, продукти оксидативного стресу та інші [1,6,7,9,11,12].

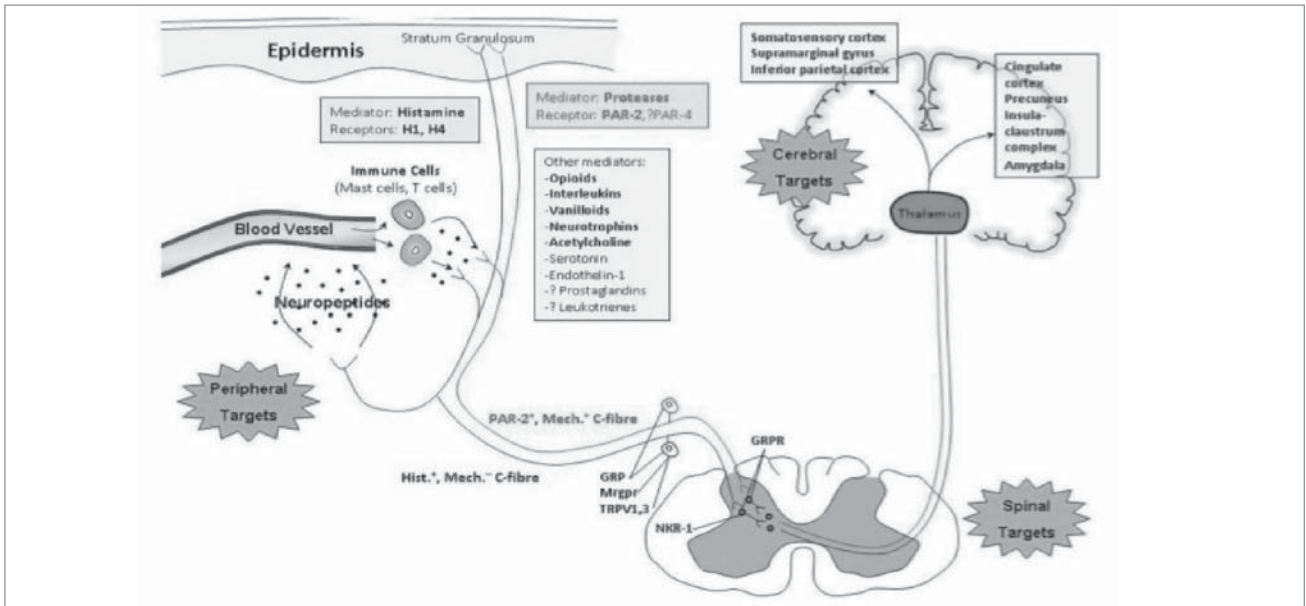


Рис. 4. Патогенетичні механізми свербіжів і потенційні мішені для протисвербіжної терапії (GRP-гастринвивільнений пептид, GRPR-гастринвивільнений пептидний рецептор, NKR-1-нейрокінінових рецептор 1, Mrgpr-Мас-пов'язаний G-протеїнспарений рецептор), TRPV1, 3-транзитний рецептор потенціалу ванілоїдних іонних каналів)

Незважаючи на значну кількість наукових праць, зберігаються труднощі над контролем свербіжів шкіри, який є провідним симптомом при алергодерматозах. Відповідно до міжнародних програмних документів ЕААСІ (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), ААААІ (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) з лікування алергодерматозів, провідне місце посідає протисвербіжна терапія, яка потребує індивідуального підходу і щоденного спостереження за станом шкіри. Контроль над свербіжем при алергодерматозах — один із найважливіших лікувальних напрямів [3–5,8–10,12]. Розробляються потенційно нові препарати для цільової («target») терапії алергодерматозів з урахуванням провідного патогенетичного механізму свербіжів (рис. 2).

Системна протисвербіжна терапія передбачає застосування таких лікарських засобів: антигістамінні, глюкокортикостероїди, мембраностабілізуючі (кромони), антагоністи лейкотрієнових рецепторів, анти-IgE препарати [1–5,8].

Антигістамінні препарати (АГП) є базисними засобами для лікування свербіжів при алергодерматозах [1]. Існує три види рецепторів до гістаміну: H₁, H₂, H₃. Провідними патогенетичними препаратами протисвербіжної терапії алергодерматозів є АГП, їх ефект пов'язаний зі зворотною блокадою H₁-рецепторів за принципом конкуренції з гістаміном, що знижує вираженість симптомів, обумовлених гістаміном (гіперемія, наб-

ряк, свербіж) [1,7]. АГП мають мембрано стабілізуючу, протизапальну і протисвербіжну дію. У цей час застосовують АГП препарати I, II та III генерації [2–5,8,10], курсами тривалістю 10–15 днів, повторними і/або зі зміною препаратів у разі потреби. АГП I генерації (діазолін, димедрол, перитол, піпольфен, супрастин, клемастин, фенкарол, тавегіл) легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр і спричинюють антихолінергічну дію із седативним ефектом, що краще усуває свербіж шкіри. Порушення сну, виражений свербіж шкіри є показанням до їх застосування [1,3,4,11]. АГП II генерації (терфенадин, лоратадин, цетиризин) є високоспідними до H₁-рецепторів, не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, не спричиняють седативної дії, мають швидкий початок дії, тривалий терапевтичний ефект, не викликають розвитку тахіфілаксії. АГП II генерації найкращі для тривалого лікувального чи протирецидивного застосування [1,3,4,10,11]. АГП III генерації (левоцетиризин, фексофенадин, дезлоратадин) володіють набагато кращим профілем безпеки і є препаратами вибору за наявності поєднаної алергічної патології [3–5,9,12].

Неспецифічна гіпосенсибілізуюча терапія спрямована на швидше виведення алергену з організму, тому сприяє зменшенню свербіжів шкіри при алергодерматозах. Засоби неспецифічної гіпосенсибілізації — препарати кальцію (10% хлорид кальцію, 10% глюконат кальцію, внутрішньом'язово) і тіосульфату натрію (30% розчин) [1–4,9,10].

Глюкокортикостероїди (ГКС) є найсильнішими протизапальними засобами контролю за клінічним перебігом алергодерматозів, які впливають на різні ланки патогенезу при гострому і хронічному запаленні та свербіжі шкіри. ГКС проявляють виражений протизапальний, епідермостатичний, антипроліферативний, судинозвужувальний, місцевознеболювальний, протисвербіжний ефекти [2,5,7,8,11], діють на ранню і пізню фази алергічного запалення. Механізм протизапального і протисвербіжного ефекту ГКС полягає в блоkadі фосфоліпази А2, зниженні продукції лейкотрієнів, зв'язуванні біологічно-активних речовин у вогнищах запалення, зниженні чутливості нервових клітин до медіаторів алергії (гістаміну, серотоніну, протеаз, цитокінів) інгібуванні процесів імунологічного захисту, затримці епідермального мітозу, пригніченні проліферації фібробластів і синтезу колагену, еластину, відбувається виражений і тривалий ангіоспазм, гальмування розвитку сполучної тканин, знижується викид лізосомальних ферментів, зменшується міграція еозинофілів і проліферація Т-лімфоцитів, кількість клітин Лангерганса в шкірі. Висока ефективність ГКС обумовлена їх патогенетичною дією на три ланки алергічної запальної реакції (ексудацію, проліферацію, вторинну альтернацію). Системні ГКС (преднізолон, гідрокортизон, дексаметазон, бетаметазон, метилпреднізолон) застосовуються за неефективності АГП при вираженій гостроті, тяжкості й поширеності процесу, інтенсивному свербіжі шкіри [1,3–7]. Системні ГКС при алергодерматозах призначають короткими курсами, оскільки тривала терапія системними ГКС в загальнотерапевтичній практиці супроводжується численними побічними ефектами, такими як виразкові ураження травного каналу, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова супресія, розвиток синдрому Іценка-Кушинга, затримка росту дітей, гіпокальціємія зі зниження мінеральної щільності кісток та остеопороз, артеріальна гіпертензія, зниження толерантності до глюкози і гіперглікемія, надмірна маса тіла, вплив на внутрішньочерепний тиск, глаукома, катаракта, лімфопенія, бактеріальні та грибкові, вірусні інфекції [1–3,9–11].

Мембраностабілізуючі засоби, кротони (кромоглікат натрію, недокромил натрію) — антимедіаторні препарати широкого спектра дії. Кротони стабілізують мембрани опасистих клітин і гальмують надходження іонів кальцію

у клітини, унаслідок чого блокують розвиток алергічної реакції, зумовленої взаємодією антитіла з антигеном, а також усувають гемокоагуляційні порушення та порушення мікроциркуляції, зменшують свербіж шкіри. Мембраностабілізуючі препарати призначають для профілактичного лікування на тривалий термін протягом кількох місяців [3,4].

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст, зафірлукаст) можуть призначати як системну монотерапію, так у комбінації з іншими препаратами при алергодерматозах [1–3,5,9]. Лейкотрієни утворюються шляхом дегідратації та різних реакцій переносу з гідроперокси- і гідроксипохідних жирних кислот, які є продуктами окиснення полієнових жирних кислот під дією ліпоксигенази, уперше виявлені в лейкоцитах, звідки й походить їх назва. Відомо 6 типів лейкотрієнів: А, В, С, D, E, F. Цистеїнові лейкотрієни (CysLT) -C4, -D4, -E4 переважно беруть участь у розвитку алергічної реакції та гіперреактивності. Ефекти CysLT опосередковуються рецепторами. Існує щонайменше два види таких рецепторів (підтипи 1 і 2). Рецептор до CysLT 1-го підтипу (CysLT1) як основний рецептор опосередковує ефекти алергії, виявлені в ключових клітинах запалення: еозинофілах, моноцитах і макрофагах, В-клітинах, плюрипотентних гемопоетичних стовбурових клітин. Рецептор до CysLT 2-го підтипу (CysLT2) виконує функції додаткового рецептора. Терапевтичний потенціал антагоністів рецепторів CysLT1 впливає з того, що навіть ГКС не здатні гальмувати ані синтез лейкотрієнів, ані експресію їх рецепторів, водночас вони є зручними в застосуванні, безпечними в разі тривалого лікування протягом декількох місяців і навіть років [1,4,6,7,10,12].

Анти-IgE-препарати (омалізумаб, дупілумаб) являють собою гуманізовані моноклональні антитіла проти IgE. Високоафінні FcεRI-рецептори реагують на наявність IgE, пов'язаних з алергенами, які розташовані на поверхні опасистих клітин і базофілів, унаслідок чого відбувається дегрануляція вищевказаних клітин і вивільнення медіаторів алергічного запалення гістаміну, серотоніну, лейкотрієнів, цитокінів. Анти-IgE-препарати нова група, їх застосування вірогідно зменшує клінічні прояви, частоту і тяжкість загострень. Анти-IgE-препарати зв'язуються з IgE, блокують високоафінні FcεRI-рецепторами, запобігають подальшому розвитку патологічного стану.

Доза залежить від концентрації IgE в крові (МО/мл) і маси пацієнта (кг) [1,3–7,9].

Зовнішня (місцева) протисвербіжна терапія полягає в місцевому застосуванні емолієнтів, топічних ГКС, топічних інгібіторів кальциневрину, топічних антигістамінних, репаративних та епітелізуючих засобів. Зовнішня терапія, відповідно до фази дермального синдрому, спрямовується на зменшення і усунення ознак запалення шкіри, відновлення водно-ліпідної плівки та підвищення бар'єрної функції шкіри, ліквідацію сухості і свербіжжю, покращення мікроциркуляції та метаболізму шкіри, елімінацію біологічно активних речовин і деструктивних субстанцій, лікування та профілактику вторинної інфекції [1,3-5,7,9,10].

Слід обов'язково враховувати у виборі засобів для зовнішньої терапії алергодерматозів: стадію та клінічні прояви патологічного шкірного процесу, вік пацієнта, тривалість захворювання, попереднє лікування та його ефективність, місце нанесення препарату та метод його аплікації, властивості активних компонентів та основи засобу [1,5,8,10,11]. Різні лікарські форми для зовнішньої терапії необхідно застосовувати диференційовано залежно від гостроти та динаміки запалення шкіри. Залежно від лікарської форми випуску ефективність їх зростає в такій послідовності: лосьйон/аерозоль/розчин → гель → крем/паста → мазь. Лікування, як правило, починають із застосування речовин низької концентрації, що діють поверхнево (примочки, аерозолі, лосьйони, збовтувані суміші, розчини), потім використовують форми глибшої дії (пасти, олія, мазі, креми) із поступовим збільшенням їхньої концентрації [2–4,8,9].

Першочерговим моментом зовнішньої протисвербіжної терапії алергодерматозів є відновлення цілості рогового і водно-ліпідного шарів шкіри за допомогою поживних і зволожувальних засобів. Корнеотерапія — лікування, спрямоване на гідратацію і живлення шкіри із застосуванням емолієнтів [2–5,11]. Щоденний догляд за шкірою хворих дітей є надзвичайно важливим — очищення шкіри з використанням м'якої миючої основи, зменшує патологічні зміни в епідермісі, відновлює його функції і попереджає загострення хвороби [1,3,4,6,9,10]. Доцільно використовувати нетривалі (10 хв) прохолодні гігієнічні водні процедури температури 36,0°C із м'якою миючою основою рН 5,5 що не містить луку. Рекомендовані засоби дерматологічної косметики, як

мила, гелі, муси, адаптовані для очищення atopічної шкіри. Старанний догляд за шкірою дітей, які страждають на алергодерматози, шляхом очищення, живлення і зволоження, дає змогу захистити її від дії шкідливих факторів, оптимізувати водно-ліпідний баланс епідермісу, поліпшити стан шкірних покривів, істотно подовжити тривалість ремісії і поліпшити психосоматичний стан хворих. Найважливішою базовою частиною протисвербіжної терапії алергодерматозів є усунення сухості шкіри. Для цього застосовують емолієнти — індіферентні креми, мазі, лосьйони, масла, лікувальні гелі, мило, які очищають, живлять, підвищують еластичність, регенераторні й захисні властивості шкіри [1,3–5,8,10].

Емолієнти належать до лікарських засобів базової зовнішньої протисвербіжної терапії алергодерматозів, відновлюють і захищають роговий шар епідермісу, підтримують гідро-ліпідний баланс, попереджують транскутанну втрату води, сприяють зменшенню свербіжжю [2–4,8]. Емолієнти застосовують тривало, із частими аплікаціями на шкіру до кількох разів на добу. На фармацевтичному ринку України для догляду за шкірою існують різні емолієнти гіпоалергенних лікувально-косметичних серій: «Ліпікар ЛяРошПосей» (Lipikar LaRochePosay), «Мустела Стел Атопія» (Mustela), «Емоліум» (Sanofi), «Авен Тріксер» (Avene), «А-Дерма екзомега» (A-Derma), «Топікрем» (Topicrem), «Вічі» (Vichy), «Ойлатум» (Oilatum), «Фрезидерм» (Frezy-Derm), «Урьяж ксероз» (Uriage), «Біодерма Атодерм» (Bioderma), «Локобейз ріпеа» (Locobase Ripea), «Атопра» (Atopra) [3–5,9–11]. Емолієнти застосовують самостійно в період ремісії, добре поєднуються з місцевою та системною терапією алергодерматозів при різних ступенях тяжкості, вони подовжують тривалість ремісії та попереджують рецидиви [1]. Дітям не варто носити синтетичний і шерстяний одяг безпосередньо на тілі, рекомендовано надавати перевагу натуральним безворсинчастим тканинам, використовувати гіпоалергенні пральні засоби для одягу, водночас гігієнічні водні процедури слід проводити щоденними, після чого наносити емолієнти [2,4,6,8,12].

Топічні глюкокортикостероїди мають найбільший протизапальний, протисвербіжний, епідермостатичний, антипроліферативний, судинозвужувальний, місцевознеболювальний ефект із впливом на різні ланки патогенезу алергії, що надає їм властивості контролювати

перебіг гострих і хронічних алергодерматозів [1,7,9]. Топічні ГКС діють як на ранню, так і на пізню фази алергічного запалення. Механізм дії ГКС полягає в блокаді фосфоліпази А₂, зниженні продукції лейкотрієнів, зв'язуванні біологічно активних речовин у вогнищах запалення, зниженні чутливості нервових клітин до гістаміну, інгібуванні процесів імунологічного захисту, затримці епідермального мітозу, пригніченні проліферації фібробластів і синтезу колагену, еластину, відбувається виражений і тривалий ангіоспазм, гальмування розвитку сполучної тканини, знижується викид лізосомальних ферментів, зменшується міграція еозинофілів і проліферація Т-лімфоцитів, кількість клітин Лангерганса в епідермісі. Клінічна ефективність топічних ГКС зумовлена дією на три ланки патогенезу алергічного запалення — ексудацію, проліферацію, вторинну альтернацію [2–5].

Європейська класифікація активності топічних ГКС, уперше запропонована Miller&Munro, виділяє чотири класи топічних ГКС відповідно до їх здатності викликати спазм судин шкіри, ступінь якої корелює з протизапальним і протисвербіжним ефектом, а також від концентрації діючої речовини та лікарської форми препарату [3,4,6,8,10,12]:

— слабкі (гідрокортизону ацетат, гідрокортизону бутират, алклометазону дипропіонат, метилпреднізолону ацепонат);

— помірні (бетаметазону валерат, флуметазон);

— сильні (бетаметазону дипропіонат, мометазону фуоат, бетаметазону валерат мазь, флутиказон, триамцинолон, флуоцинолону ацетонід);

— дуже сильні (клобетазолу пропіонат, хальцинонід).

Торгові назви топічних ГКС: гідрокортизон, преднізолон, кутівейт, дермовейт, локоід, адвантан, елоком, апулен, фторокорт, флуцинар, кловейт, момедерм, молескін, акридерм, оксикорт, полькортолон, клобескін, сінафлан, афлодерм [2–4,7].

Топічні ГКС за хімічним походженням бувають фторованими й нефторованими. З метою зменшення ризику ускладнень у лікуванні топічними ГКС застосовують різні режими: безперервний, тандем-терапії або інтермітуючий, низхідної терапії за концепцією потужного старту, ступеневої аплікації, штрихової аплікації, спаринг-терапії. Необхідно ступенево призначати ГКС зі стартової терапії сильними, переходом

до помірних, потім до слабких із поступовою відміною і заміною на нестероїдні, наносити враховуючи циркадні ритми активації кори надниркових залоз у ранкові години. Тривалість курсу — у середньому 10–14 днів [2–4,8,9,11].

Найкращий клінічний ефект при алергодерматозах мають топічні ГКС, однак за умов неправильного їх застосування мають і значні побічні ефекти. Топічні шкірні ускладнення: активація умовно-патогенної флори, розвиток інфекційних уражень, стероїдна еритема, телеангіектазії, стероїдні акне, фолікуліт або розацеа, розвиток атрофії шкіри та стрій, пурпура, виникнення гіпертрихозу, гіпопігментації, фотосенсибілізації, порушення трофіки тканин і повільне загоєння ран, контактний дерматит. При високій біодоступності топічного ГКС, пролонгованого застосування на широкі ділянки шкіри та/або під оклюзійні пов'язки, зростає ризик виникнення системних побічних ефектів, зокрема, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова супресія, розвиток синдрому Іценка—Кушинга, затримка росту дітей, гіпокальціємія зі зниження мінеральної щільності кісток, остеопороз, артеріальна гіпертензія порушення толерантності до глюкози і гіперглікемія, надмірна маса тіла, вплив на внутрішньочерепний тиск, глаукома, катаракта, лімфопенія, бактеріальні та грибкові, вірусні інфекції [1,3–6,10].

Топічні інгібітори кальциневрину (ТІК) є засобами нестероїдної природи, мають протизапальну, протисвербіжну та імуномодулюючу дію. У цей час особливої актуальності набули ТІК (пімекролімус і такролімус), які використовують як нестероїдну протизапальну терапію алергодерматозів [1,2,6]. Механізми дії ТІК опосередковані через ланку Т-лімфоцитів, блокується каскад імунопатологічних реакцій, зв'язуючись зі специфічним цитоплазматичним білком імунофіліном, ТІК інгібують кальційзалежну фосфатазу кальциневрин, перешкоджають вивільненню прозапальних цитокінів [1,3,4,8]. ТІК мають дуже незначне системне всмоктування, саме тому немає обмежень загальної добової дози препарату, ділянок, площі поверхні шкіри та тривалості лікування. ТІК є засобами вибору протисвербіжної терапії алергодерматозів коли необхідно замінити топічні ГКС, за необхідності тривалої терапії, потреби застосування в інтертригінозних ділянках шкіри. Торгові назви ТІК: елідел, протопік, такропік [2–4,6,9,10].

Топічні антигістамінні препарати (АГП) мають помірний протиалергічний і протисвер-

біжний ефект при хронічних алергічних захворюваннях шкіри, але можуть успішно застосовуватися при гострих алергодерматозах (диметиден, дифенілгідрамін). Застосування АГП є патогенетично обґрунтованим, ефективним напрямом у терапії алергодерматозів, що обумовлено роллю гістаміну як основного медіатора алергічного запалення, блокуючою дією на гістамінові рецептори препаратів цієї групи. Торгові назви топічних АГП: псило-бальзам, феністил [1,5,6,8,10,11].

Репаранти, епітелізуючі лікарські засоби стимулюють процеси регенерації шкіри, виявляють анаболічну дію, стимулюють метаболічні процеси, протизапальну, антиоксидантну, антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, антибактеріальну, ранозагоювальну, антикоагулянтну, протисвербіжну, імуностимулюючу дію. Репаранти бувають синтетичного і природного походження [1,4,5,8,11], до них належать: гіалуронова кислота, пантенол, ланолін, вазелін, бджолиний віск, метилоксиметилурацил, гепарин, левоміцетин, лінетол, альтан, гепарин, мірамістин, цинк, срібло, вітаміни С, А, Е, D, бета-каротин, алое, каланхое, календула, живокіст, ромашка, обліпіха, шипшина, прополіс, подорожник. Торгові назви репаративів: клобаз, судокрем, деласкін, дермалекс, левомеколь,

локобейз ріпеа, бепантел, пантенол, дексапантенол, іхтіол, пантексин, боро плюс, фіто пантенол [2–4,6,9,10].

Висновки

Лікування свербіжних алергодерматозів різнопланове, складне і багатоступеневе, потребує індивідуального підходу до кожного пацієнта і передбачає: контроль за довіллям щодо усунення алергенних і неалергенних факторів, фармакотерапію системну і місцеву, догляд за шкірою. Сучасна протисвербіжна терапія алергодерматозів має бути етіопатогенетичною і впливати на місцеві й системні механізми формування алергічного запалення зі свербіжем, її слід проводити диференційовано з урахуванням стадії хвороби, фази запалення і ступеня вираженості шкірних проявів на основі раціонального застосування лікарських засобів. Таким чином, вивчення і пошук шляхів удосконалення протисвербіжної терапії при алергодерматозах у дітей допоможе контролювати клінічний перебіг захворювання, зменшить інвалідизацію, сприятиме підвищенню якості життя.

Наведені в тексті препарати виключно для інформування читачів, не з метою реклами.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів

References/Література

1. Beltrani VS. (1998). Allergic Dermatoses. Medical Clinics of North America. 82 (5): 1105–1133. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712505704053>. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70405-3](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70405-3).
2. Dowling PJ, Kader R, Portnoy JM. (2019). COLA (Conferences On-Line Allergy) at 10 Years — Evolution of an Online Fellowship Curriculum. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 7 (8): 2568–2573. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219819305975>. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.06.025>.
3. Erickson S, Heul AV, Kim BS. (2021). New and emerging treatments for inflammatory itch. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 126 (1):13–20. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120620303914>. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2020.05.028>.
4. Fowler E, Yosipovitch G. (2019). Chronic itch management: therapies beyond those targeting the immune system. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 123 (2): 158–165. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120619300857>. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.01.016>.
5. Golpanian RS, Gonzalez JM, Yosipovitch G. (2020). Practical Approach for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pruritus. The Journal for Nurse Practitioners. 16 (8): 590–596. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1555415520302531>. <https://doi.org/10.1016/j.nupra.2020.05.002>.
6. Katayama I, Izuha K. (2017). Itch: Its perception and involvement in allergy. Allergology International. 66 (1): 1–2. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S132389301630168X>. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.11.004>.
7. Lee C-H. (2016). Immune regulation in pathophysiology and targeted therapy for itch in atopic dermatitis. Dermatologica Sinica. 34 (1): 1–5. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1027811715001123>. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2015.10.002>.
8. Leung DY. (2019). Cutaneous allergy: control that itch-scratch cycle. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 123 (2): 115. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120619303928>. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.05.016>.
9. Nguyen V, Simon L, Jaqua E. (2016). Allergic Dermatoses. Primary Care: Clinics in Office Practice. 43 (3): 433–449. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454316300239>. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.04.011>.
10. Rees J. (2005). Itch: basic mechanisms and therapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 52 (3): 543–544. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096220403745>. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.09.045>.
11. Yang TL, Kim BS. (2019). Pruritus in allergy and immunology. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 144 (2): 353–360. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674919308280>. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.016>.
12. Yosipovitch G, Rosen Jordan Danie, Hashimoto T. (2018). Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 142 (5): 1375–1390. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674918313526>. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.005>.

Відомості про авторів:

Мочульська Оксана Миколаївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-0426-9715>.

Стаття надійшла до редакції 24.02.2021 р.; прийнята до друку 15.06.2021 р.

М.М. Кісельова, О.В. Поцюрко, А.В. Комар, Н.В. Камуть Достовірні і сумнівні діагностичні критерії раннього неонатального сепсису

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 68-74; doi 10.15574/PP.2021.86.68

For citation: Kiselyova MM, Potsiurko OV, Komar AV, Kamut NV. (2021). Reliable and questionable diagnostic criteria for early-onset sepsis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 68-74. doi 10.15574/PP.2021.86.68

Неонатальний сепсис є вагомою причиною смертності серед новонароджених, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем економічного розвитку. Важливо якнайшвидше розпочати відповідне лікування, оскільки це дає змогу запобігти більшості летальним випадкам сепсису та зменшити частоту залишкових неврологічних уражень унаслідок септичного менингіту.

Наведено огляд сучасних даних літератури щодо принципів діагностики раннього неонатального сепсису; згадано основні етіологічні фактори та шляхи інфікування потенційними збудниками. Проаналізовано та віднесено до сумнівних або достовірних діагностичні критерії раннього неонатального сепсису. Відведено важливу роль оцінці потенційних факторів ризику розвитку септичного процесу, у тому числі даних анамнезу вагітності та пологів, клініко-лабораторних показників дитини після народження. Зауважено неспецифічність більшості клінічних ознак сепсису, проведено їх порівняння з клінічними проявами при менингіті. Проаналізовано важливість бактеріологічного методу виявлення збудника у крові, сечі та спинномозкової рідини, що залишається «золотим» стандартом діагностики неонатального сепсису, та методу мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції. Відмічено необхідність при виявленні сепсису проведення візуальних досліджень, таких як рентгенографії органів грудної клітки, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії та ультрасонографії голови. Описано діагностичне значення показників розгорнутого аналізу крові, зокрема, окремих його компонентів, та маркерів запального процесу, особливо лейкоцитарного індексу, С-реактивного протеїну, прокальцитоніну. Згадано метод визначення концентрації імуноглобуліну М у сироватці крові, підвищений рівень якого свідчить про внутрішньоутробну інфекцію. Розглянуто діагностичну цінність глутатіону, що є маркером функціонування імунної системи. Зроблено акцент на доцільності застосування Kaiser Permanente калькулятора для виявлення ознак сепсису в перші дні життя новонародженого та обрання оптимальної тактики менеджменту в таких пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: сепсис, новонароджені, діагностика інфекції, неонатальний.

Reliable and questionable diagnostic criteria for early-onset sepsis

M.M. Kiselyova, O.V. Potsiurko, A.V. Komar, N.V. Kamut

Danylo Halytsky National Medical University of Lviv, Ukraine

Neonatal sepsis is a significant cause of mortality among newborns, especially in low and middle income countries with poor economic development. It is important to start the appropriate treatment as soon as possible, as this prevents most deaths from sepsis and reduces the occurrence of residual neurological lesions due to septic meningitis. The article provides an overview of modern literature data on the principles of diagnosis of early neonatal sepsis; mentions the main etiological factors and ways of infection by potential pathogens. Diagnostic criteria for early neonatal sepsis have been analyzed and have been classified as doubtful or credible. An important role is given to the assessment of potential risk factors for the development of the septic process, including data on history of pregnancy and childbirth, clinical and laboratory indicators of the baby after birth. The nonspecificity of most clinical signs of sepsis and their comparison with clinical manifestations in meningitis was carried out. The importance of the bacteriological method of detecting the pathogen in the blood, urine and cerebrospinal fluid was analyzed, which remains the «gold» standard diagnosis of neonatal sepsis, and the method of multiplex polymerase chain reaction. There is a need to detect sepsis through visual examination, such as chest radiography, computed tomography, magnetic resonance imaging and ultrasonography of the head. The diagnostic value of indicators is described with the complete blood cell count and differential, including some of its components, and markers of inflammatory process, especially the immature-to-total (I/T) neutrophil ratio, C-reactive protein, procalcitonin. The article mentions a method of determining the concentration of immunoglobulin M in the serum, the elevated level of which indicates intrauterine infection. The diagnostic value of glutathione is considered, which is a marker of the functioning of the immune system. Emphasis is placed on the expediency of using Kaiser Permanente calculator to detect signs of sepsis in the first days of a newborn's life and the choice of optimal tactics management in such patients.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: sepsis, newborn, diagnosis of infection, neonatal.

Достоверные и сомнительные диагностические критерии раннего неонатального сепсиса

М.Н. Кисельова, О.В. Поцюрко, А.В. Комар, Н.В. Камуть

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Неонатальный сепсис является весомой причиной смертности среди новорожденных, особенно в странах с низким и средним уровнем экономического развития. Важно как можно быстрее начать соответствующее лечение, поскольку это позволяет предотвратить большинство летальных исходов сепсиса и уменьшить частоту остаточных неврологических нарушений вследствие септического менингита.

Приведен обзор современных данных литературы по принципам диагностики раннего неонатального сепсиса; наведены основные этиологические факторы и пути инфицирования потенциальными возбудителями. Проанализированы и отнесены к сомнительным или достоверным диагностические критерии раннего неонатального сепсиса. Отведена важная роль оценке потенциальных факторов риска развития септического процесса, включая данные анамнеза беременности и родов, клинические и лабораторные показатели ребенка после рождения. Замечена неспецифичность большинства клинических признаков сепсиса, проведено их сравнение с клиническими проявлениями при менингите. Проанализирована важность бактерiologicalического способа определения возбудителя в крови, моче и спинномозговой жидкости, что остается «золотым» стандартом диагностики неонатального сепсиса, и способа мультиплексной полимеразной цепной реакции. Отмечена необходимость при определении сепсиса проведения визуальных исследований, таких как рентгенографии органов грудной клетки, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и ультрасонографии головы. Описано диагностическое значение показателей развернутого анализа крови, в частности, отдельных его компонентов, и маркеров воспалительного процесса, особенно лейкоцитарного индекса, С-реактивного протеина, прокальцитонина. Акцентировано внимание на способе определения концентрации иммуноглобулина М в сыворотке крови, повышенный уровень которого свидетельствует о внутриутробной инфекции. Рассмотрена диагностическая ценность глутатиона, являющегося маркером функционирования иммунной системы. Сделан акцент на целесообразности применения Kaiser Permanente калькулятора для определения признаков сепсиса в первые дни жизни новорожденного и для выбора оптимальной тактики менеджмента у таких пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: сепсис, новорожденные, диагностика инфекции, неонатальный.

Вступ

У світі щороку близько 4 млн дітей помирають у перші 4 тижні життя, з них 99% смертей трапляються в країнах із низьким і середнім рівнем економічного розвитку [10]. На жаль, до списку таких країн входить Україна. Із загальної кількості смертей новонароджених питома вага випадків, яким можна було б запобігти, становить 75%. Від сепсису помирають щорічно не менше 25% новонароджених. Смертність від неонатального сепсису серед новонароджених може сягати 50% за відсутності лікування [18].

Раннє виявлення ознак септичного процесу в новонароджених і вчасне призначення лікування є запорукою того, що в подальшому більшість доношених новонароджених не матимуть проблем зі здоров'ям, пов'язаних із цим захворюванням. Однак, якщо пропущені ранні ознаки або не враховані інфекційні фактори ризику, збільшується не тільки ймовірність летального завершення сепсису, але й можливий ризик залишкових неврологічних пошкоджень у 15–30% новонароджених із септичним менінгітом [9].

Термін «неонатальний сепсис» вживають для позначення системного запального стану мікробного походження, пов'язаного з гемодинамічними змінами й клінічними проявами.

Частота виникнення неонатального сепсису коливається (від менше 1% до більше ніж 35% живонароджених немовлят) залежно від терміну гестації та часу виникнення (ранній неонатальний сепсис, прояви якого з'явилися у перші 72 год після народження, або пізній неонатальний сепсис, що розвивається у віці ≥ 72 год після народження).

Найчастіше лікарю-неонатологу випадає спостерігати прояви генералізованого інфекційного процесу в новонароджених у 1-шу добу життя, адже у 85% новонароджених із раннім початком сепсису клініко-лабораторні ознаки з'являються протягом перших 24 год життя (середній вік початку — 6 год), у 5% — через 24–48 год, і ще в меншого відсотка дітей — протягом 48–72 год. Найшвидші прояви ознак септичного процесу спостерігаються в недоношених новонароджених. Показники смертності недоношених є вищими серед усіх вікових груп [10].

Через неспецифічність низки клініко-лабораторних симптомів, що можуть маскувати септичний процес, критеріями орієнтації лікаря на початок діагностичного пошуку ознак раннього неонатального сепсису, передусім має бути

оцінка потенційних факторів ризику, у тому числі даних материнського анамнезу перебігу вагітності, пологів, а також аналіз клініко-лабораторних показників дитини після народження. Важливо не забувати про поняття динамічного перинатального ризику, ступінь якого може змінюватися не по триместрах вагітності, а в разі появи тих факторів, які безпосередньо чи опосередковано пов'язані з розвитком септичного процесу в новонародженій дитині. До серйозних прогностичних факторів ризику розвитку раннього неонатального сепсису належить обтяжений інфекційний анамнез матері під час вагітності і пологів. Етіологічними факторами раннього сепсису зазвичай є мікроорганізми, набуті від матері [19,20]. Відразу після народження організм новонародженої дитини колонізується різноманітними мікроорганізмами із зовнішнього середовища та материнського організму. На процес мікробної колонізації кишечника впливають спосіб і вид вигодовування, застосування антибіотиків матір'ю під час вагітності і пологів, дитиною з дихальними розладами відразу після народження або з проявами внутрішньоутробної інфекції, що порушують колонізацію слизових травного каналу представниками нормальної мікрофлори, знижуючи природний захист дитини від інфекції, регуляторний вплив на бар'єрну кишкову функцію, формування толерантності до їжі, всмоктування поживних речовин й забезпечення організму дитини енергією. Корисні (коменсальні) мікроорганізми — джерело сигналів до імунної системи, що сприяють її нормальному розвитку та впливають на напрям і якість наступної імунної відповіді [18].

Інфікування дитини потенційними збудниками раннього неонатального сепсису може відбуватися гематогенним, трансплацентарним поширенням мікроорганізмів від інфікованої матері або, частіше, висхідним шляхом із шийки матки. Організми, що колонізують сечостатеві шляхи матері, можуть потрапляти до новонародженого під час його проходження колонізованими пологовими шляхами при пологах. Мікроорганізми, що є етіологічними причинами раннього неонатального сепсису, такі [9]: *Group B Streptococcus (GBS)* • *Escherichia coli*; *Coagulase-negative Staphylococcus* • *Haemophilus influenzae* • *Listeria monocytogenes*.

Першість серед збудників раннього неонатального сепсису посідають стрептококи групи В, визначення яких із квітня 2021 року входить до стандартного пакету гарантованих Націо-

Таблиця

Фактори ризику раннього неонатального сепсису	
<ul style="list-style-type: none"> • Колонізація матері стафілококами групи В (особливо в умовах неадекватного профілактичного лікування) • Передчасний розрив плодових оболонок • Дологовий розрив оболонок • Тривале підтікання навколоплідних вод • Передчасні пологи • Тривалість безводного проміжку ≥ 18 год • Інфекція сечових шляхів матері • Хоріоамніоніт • Материнська лихоманка $\geq 38^\circ\text{C}$ ($100,4^\circ\text{F}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Низька оцінка за шкалою Апгар (<6 за 1 або 5 хв) • Відхилення в допологовому супроводі • Погане харчування матері • Низький соціально-економічний статус • Аборти в анамнезі • Зловживання наркотичними речовинами матері • Мала вага при народженні • Ускладнені пологи • Асфіксія при народженні • Синдром аспірації меконію • Вроджені аномалії

нальною службою здоров'я України послуг супроводу вагітних [14] та кишкова паличка, тоді як коагулазонегативні стафілококи домінують при пізньому неонатальному сепсисі. Серед інших збудників сепсису часто зустрічаються лістерії, золотистий стафілокок, вірус простого герпесу, цитомегаловірус і грибки.

Отже, неонатолог не може підозрювати ранній неонатальний сепсис, занурюватись у діагностичний пошук без урахування факторів ризику його виникнення. Якщо йдеться про ризик розвитку раннього неонатального сепсису, то слід враховувати можливість наявності таких факторів (табл.).

Фактори ризику, пов'язані з сепсисом новонароджених, відображають рівень стресу й хвороби, які переживає внутрішньоутробна дитина в пологах, а також небезпеки середовища матки, що оточує плід перед пологамі. Найпоширеніші фактори ризику пов'язані з раннім неонатальним сепсисом.

Більшість клінічних ознак септичного процесу не можна вважати специфічними, оскільки вони характерні і для респіраторного дистрес-синдрому новонародженого (РДСН), і для метаболічних розладів, внутрішньочерепних крововиливів, пологових травм тощо.

До неспецифічних (сумнівних) діагностичних ознак раннього неонатального сепсису належать такі клініко-лабораторні відхилення: гіпо-, гіперглікемія, температурна нестабільність (гіпо-, гіпертермія), апное, порушена толерантність до їжі, гіпербілірубінемія. Маніфестація клінічних ознак сепсису в новонароджених схожа з симптомами менінгіту, тому його заперечення є обов'язковим. Проявами менінгіту в новонароджених також можуть бути

гіпертермія, гіпотермія, пригнічення дихання, відмова від вживання їжі, блювання, жовтяниця, летаргія. Важливою діагностичною відмінністю клінічних проявів септичного процесу порівняно з менінгітом може бути артеріальна гіпотензія, а загальне збудження, судоми, вип'ячування тім'ячка є частими клінічними проявами менінгіту. Динамічні зміни при послідовних клінічних обстеженнях, аускультатії та пальпації можуть надавати важливу інформацію щодо наявності та прогресування інфекційного процесу, однак їх також ізольовано не можна називати специфічними, тобто точними критеріями діагностики раннього неонатального сепсису.

Отже, керуючись тільки клінічними симптомами, більшість з яких супроводжують патологію специфічну для перинатального періоду, діагностувати наявність сепсису не можна. З іншого боку, трапляються випадки, коли виявляють бактеріємію в немовлят без клінічних ознак сепсису.

Культури крові, сечі та спинномозкової рідини залишаються «золотим» стандартом діагностики неонатального сепсису [4]. Мазок за Грамом може забезпечити раннє виявлення грамнегативних або грампозитивних мікроорганізмів для попередньої ідентифікації. Достатнім об'ємом крові для виявлення мікроорганізмів вважається 1,0 мл (0,5 мл — для визначення анаеробної мікрофлори, 0,5 мл — для анаеробної мікрофлори). Хоча Sherman MP та ін. [21] показали, що 0,5 мл крові, забраних для мікробіологічного дослідження, не асоціюється з достовірно низьким рівнем виявлення бактеріємії. Трахеальний аспірат матиме діагностичну цінність, якщо його забрали на мікробіологічне дослідження після першої спроби інтубації трахеї [23].

Більшість бактеріальних збудників неонатального сепсису — це аеробні та анаеробні культури мікроорганізмів. Анаеробні культури мікроорганізмів спричиняють у новонароджених абсцеси, некротичний ентероколіт, масивний гемоліз або рефрактерну пневмонію. Анаеробні інфекції у 16% спричиняють ранній неонатальний сепсис у дітей з дуже малою масою тіла при народженні [13].

У разі використання мікробіологічних методів дослідження результати бактеріальної культури зазвичай дають змогу виявити збудник інфекції протягом 36–48 год; подальша початкова ідентифікація мікроорганізму відбувається протягом 12–24 год після культивування. Важливо пам'ятати, що одноразові забори матеріалу для мікробіологічних досліджень крові

мають меншу діагностичну цінність порівняно з дослідженням двох зразків матеріалу мікробіологічними методами, забраного з окремих ділянок організму дитини. Однакові види мікроорганізмів виділені з різних зразків дозволяють стверджувати, чи є вони справжньою причиною інфекції чи зараженим зразком біологічного матеріалу [13]. Однак у деяких випадках може спостерігатися мікробна контамінація мікроорганізмами з високими кількісними показниками, тоді для правильного трактування зразків мікробіологічних культур слід проводити повторні дослідження [1]. Зразком матеріалу для мікробіологічного дослідження може бути культура крові з судин пуповини. Цей шлях забору крові добрий тим, що можна забирати більші об'єми крові без занепокоєння, що спричиняється негативний вплив на стан здоров'я новонародженого. Культури сечі є найбільш специфічними для дослідження пізнього початку сепсису.

Стають доступними методи ідентифікації збудника на основі ДНК, які можуть доповнювати результати мікробіологічні культури та надавати швидку діагностичну інформацію [2]. Швидке виявлення збудника за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції може сприяти більш своєчасному вибору цільової антибіотикотерапії за обмеження впливу антибіотиків широкого спектра дії [6]. Через низьку частоту виникнення менінгіту в новонароджених із негативними результатами культури крові неонатологи можуть забрати для культивування спинномозкову рідину лише в немовлят із документально підтвердженим або ймовірним сепсисом. Однак результати низки досліджень показують, що в новонароджених із негативними результатами культури крові та підозрами на сепсис у 38% випадків має місце підтвердження позитивною мікробіологічною культурою менінгіт. Тому в разі підозри на сепсис під час оцінювання захворювання немовляти слід враховувати результати люмбальної пункції. Бактеріологічне дослідження матеріалів із поверхні тіла чи шлункового аспірату не має діагностичної цінності.

Візуальні дослідження, проведені при верифікації сепсису новонароджених, мають орієнтуватися на патологічні симптоми в новонароджених і включати рентгенографію грудної клітки для оцінки ураження легенів, а також комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію і ультрасонографію голови у випадках менінгіту.

Важливими в діагностиці раннього неонатального сепсису, однак неоднозначними в інтерпретації, є показники розгорнутого загального аналізу крові.

Під час діагностики раннього неонатального сепсису слід враховувати загальну кількість лейкоцитів та їх співвідношення [3,5]. Хоча визначення загальної кількості лейкоцитів є більш чутливим методом за підрахунок тромбоцитів, проте воно залишається неспецифічним і має недостатню діагностичну цінність. Рекомендується виконувати забір крові для підрахунку лейкоцитів не раніше ніж за 6–12 год після народження, щоб уникнути хибних нормальних значень числа лейкоцитів. Нормальна загальна кількість лейкоцитів на початку визначається у 50% новонароджених із позитивним результатом посіву крові. Водночас у неінфікованих новонароджених загальна кількість лейкоцитів може бути поза межами норми, на що впливає стрес під час пологів і ряд інших факторів, у тому числі застосування медикаментів матір'ю під час вагітності або пологів. Слід зазначити, що низька загальна кількість лейкоцитів ($<5 \times 10^9/\text{л}$) має вищу діагностичну цінність для раннього неонатального сепсису за лейкоцитоз ($>20 \times 10^9/\text{л}$) [15]. Вищу діагностичну цінність за загальну кількість лейкоцитів має підрахунок окремих типів лейкоцитів, проте цей метод більше залежить від технічних умов виконання в лабораторії. Визначення загальної кількості нейтрофілів вважається більш чутливим маркером діагностики сепсису за підрахунок загальної кількості лейкоцитів (**поліморфно-ядерні клітини (ПМН) та незрілі форми (відсоток лімфоцитів + моноцитів/ПМН + сегментоядерних)**), хоча загальний коефіцієнт імовірності сепсису залишається низьким. Відхилення в кількості нейтрофілів на момент появи симптомів раннього неонатального сепсису спостерігається лише у двох третин немовлят; тому кількість нейтрофілів не дає належного підтвердження сепсису. Нейтропенія спостерігається також при гіпертонії матері, тяжкій перинатальній асфіксії та перивентрикулярному або внутрішньошлуночковому крововиливах.

Більш чутливим маркером запального процесу, за показниками загального аналізу крові, вважається співвідношення незрілих форм нейтрофілів до загальної кількості нейтрофілів — лейкоцитарний індекс. Співвідношення незрілих форм до загальної кількості нейтрофілів (I/T) є найбільш чутливим (60–90%). Перераховуються всі незрілі форми нейтрофілів.

Значення лейкоцитарного індексу не має перевищувати 0,16 для виключення сепсису протягом перших 24 год. У більшості новонароджених це співвідношення падає до 0,12 протягом 60 год від народження. Оскільки підвищене співвідношення незрілих форм до загальної кількості нейтрофілів може спостерігатися під впливом інших причин, їх позитивне прогностичне значення обмежене. Крім того, специфічність співвідношення незрілих форм до загальної кількості нейтрофілів становить лише 50–75%, що обмежує його клінічну корисність.

У 10–60% новонароджених із сепсисом виявляється тромбоцитопенія, однак знижена кількість тромбоцитів вважається сумнівним діагностичним критерієм раннього неонатального сепсису через можливість великої кількості інших причин тромбоцитопенії в неонатальному періоді, а також через запізнилу появу в загальному аналізі крові. Кількість тромбоцитів у здорового новонародженого рідко буває <100 000/мкл у перші 10 діб життя (показник норми – $\geq 150\ 000$ /мкл). Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів <100 000/мкл) може бути ознакою неонатального сепсису і тривати до 3 тижнів. При сепсисі в новонароджених, через появу новоутворених тромбоцитів, середній об'єм тромбоцитів і ширина розподілу тромбоцитів значно перевищують норму через 2–3 доби життя. Ці заходи можуть допомогти визначити причину тромбоцитопенії [22].

До інших діагностично значущих маркерів запального процесу в організмі новонародженої дитини належить С-реактивний протеїн, прокальцитонін та інші. Рівні С-реактивного протеїну, білка гострої фази, пов'язаного з ураженням тканин, підвищуються в певний момент у 50–90% немовлят із системними бактеріальними інфекціями [8]. Рівень С-реактивного протеїну збільшується внаслідок вторинної продукції макрофагів, Т-клітин, адипоцитів, інтерлейкіну (ІЛ) 6. Особливо це стосується інфекцій з абсцесами або целюлітом глибоких тканин.

Рівень С-реактивного протеїну зазвичай починає підвищуватися протягом 4–6 год від початку інфекційного процесу і перевищує допустимі нормальні значення протягом 24 год після інфікування. Визначення рівня С-реактивного протеїну як допоміжного індикатора неонатального сепсису d новонародженої дитини з підозрою або проявами раннього неонатального сепсису має бути одним з обов'язкових складових компонентів обстеження, а його

повторні визначення застосовуватися для оцінки відповіді дитини на антибіотикотерапію чи прийняття рішення про її тривалість. Пікове значення С-реактивного протеїну спостерігається протягом 2–3 діб і залишається підвищеним до зникнення запалення. Рівень С-реактивного протеїну не є єдиним маркером неонатального сепсису, але він може використовуватися як одиниця в діагностиці сепсису або в якості серійного дослідження для оцінки динаміки інфекційного процесу, реакції на антибіотики, визначення тривалості терапії або виявлення рецидиву інфекції. Таке визначення не рекомендується розглядати окремо, його слід оцінювати в комплексі з іншими аналізами крові.

Як додаткові маркери для діагностики сепсису застосовується визначення рівнів CD11b, CD14, CD64, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та гранулоцитоколоніестимулюючого фактора. Їх діагностична цінність зростає за умови проведення повторних оцінок у динаміці, а також у комбінації з іншими дослідженнями. Зазначені показники також корисні у вирішенні потреби призначення антибіотикотерапії та моменту її завершення.

Визначення концентрації імуноглобуліну М (IgM) у сироватці крові може бути корисним для підтвердження внутрішньоутробної інфекції, особливо якщо інфекція наявна протягом певного часу після народження. Підвищений рівень IgM у сироватці з пуповинної крові $\geq 0,2$ г/л свідчить про внутрішньоутробну інфекцію. Клінічна доступність такого дослідження і тривалість виконання аналізу й отримання результатів обмежують практичну корисність рутинного визначення рівня IgM у діагностичному алгоритмі раннього неонатального сепсису.

Ще одним діагностично значущим маркером септичного процесу в новонародженого є рівень прокальцитоніну, що підвищується у крові швидше за рівень С-реактивного протеїну (за 2 год від початку розвитку інфекції, досягаючи максимальних значень протягом 12 год). Однак значення прокальцитоніну можуть бути також підвищеними внаслідок РДСН або в немовлят від матерів із цукровим діабетом, що знижує його діагностичну цінність. Його використання рекомендується в комбінації з іншими гострофазовими білками, такими як С-реактивний протеїн.

Діагностичним і прогностичним маркером функціонування імунної системи вважається глутатіон, що можна розглядати як додатковий цінний діагностичний маркер оцінки перебігу

септичного процесу [16]. Низькі рівні глутатіону можуть бути діагностично важливими маркерами запалення легенів, ретинопатії недоношених, оксопролінурії.

Трипептид, що складається з трьох амінокислот (глутатіону, цистеїну та гліцину), — точний показник оцінки загального стану клітин, відіграє провідну роль у функціонуванні імунної системи. Високочутливим критерієм функціонального стану клітин вважається глутатіоновий статус, оскільки оптимальне функціонування імунної системи відбувається за умови збалансованості імунної системи з глутатіоном. При низькому рівні глутатіону погіршується функція нейтрофілів, відзначається вплив на глутатіонпероксидазну активність, зменшується тривалість життя еозинофілів. Глутатіоном визначається активація і диференціація лімфоцитів, відповідь лімфоцитів на антигени залежить від регенерації запасів глутатіону. Глутатіон поліпшує функціональну активність натуральних кілерів і Т-клітин. Зниження рівня глутатіону негативно позначається на кількості CD8+, CD4+, знижує регуляторну функцію IL-4. Індукований IL-4 IgG збільшує проліферацію В-клітин, підвищує пам'ять і виживання В-клітин.

Рівень глутатіону визначається за оцінкою дефіциту глутатіонсинтетази, методами газової/рідинної хроматографії, маспектрометрії в еритроцитах новонародженого в перші 24 год життя [17].

Виважений підхід до раннього виявлення ознак септичного процесу в перші дні життя новонародженої дитини на основі оцінки існуючого ризику та обрання оптимальної тактики менеджменту пацієнта з раннім неонатальним сепсисом допоможе дотримати і реалізувати на практиці застосування Kaiser Permanente калькулятора [7]. Застосування такого калькулятора має кращий результат скринінгу та менеджменту раннього неонатального сепсису порівняно з використанням рекомендацій керівництва Національного інституту охорони здоров'я та догляду з ризиком раннього неонатального сепсису. За результатами дослідження із залученням 4992 немовлят (повний обсяг даних доступний для аналізу у 3593 (71,9%) немовлят із гестаційним віком ≥ 34 тижні) дій-

шли висновків, що застосування калькулятора для раннього виявлення та оптимального ведення допомогло зменшити призначення антибіотиків новонародженим із ризиком розвитку раннього неонатального сепсису у 3 із 4 випадків і скоротило тривалість перебування немовлят у стаціонарі на понад 50%. Застосування Kaiser Permanente калькулятора дозволило не пропустити жодного випадку раннього неонатального сепсису в дітей з гестаційним віком ≥ 34 тижні, уникнути зайвих втручань порівняно з критеріями Національного інституту охорони здоров'я.

Висновки

Важливе значення в діагностичному пошуку раннього неонатального сепсису має аналіз перинатальних динамічних інфекційних факторів ризику розвитку септичного процесу в новонародженої дитини в перші 72 год життя.

Важливу діагностичну цінність у підтвердженні діагнозу раннього неонатального сепсису має комплексне визначення одночасно кількох показників: загального аналізу крові з підрахунком лейкоцитарного індексу в поєднанні з визначенням рівня С-реактивного протеїну та прокальцитоніну; клінічного стану новонародженого, патологічної симптоматики; урахування результатів візуальних методів досліджень (рентгенографія, нейросонографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія) і мікробіологічних методів дослідження крові, ліквору.

Додатковим діагностичним маркером оцінки перебігу септичного процесу можна вважати глутатіон.

Труднощі в діагностиці раннього неонатального сепсису на цей час зумовлені насамперед неспецифічністю клінічних симптомів і лабораторних обстежень, що створює необхідність використовувати комплексний підхід і різнобічний аналіз усіх даних, у тому числі потенційних факторів ризику розвитку раннього неонатального сепсису, застосовуючи в діагностичному пошуку Kaiser Permanente калькулятор для раннього виявлення та оптимального менеджменту раннього неонатального сепсису.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Carroll PD, Christensen RD. (2015, Jun 16). New and underutilized uses of umbilical cord blood in neonatal care. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 1: 16. doi 10.1186/s40748-015-0017-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057333/>.
- Chan KY, Lam HS, Cheung HM et al. (2009, Aug). Rapid identification and differentiation of Gram-negative and Gram-positive bacterial blood stream infections by quantitative polymerase chain reaction in preterm infants. *Crit Care Med*. 37 (8): 2441–2447. doi 10.1097/CCM.0b013e3181a554de. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19531943/>.
- Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, Hall RT. (1985). Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. *Pediatr Infect Dis*. 4 (3): 242–245. doi 10.1097/00006454-198505000-00006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3889873/>.
- Delanghe JR, Speeckaert MM. (2015, Dec 7). Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta*. 451 (pt A): 46–64. doi 10.1016/j.cca.2015.01.031. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661089/>.
- Engle WD, Rosenfeld CR. (1984). Neutropenia in high-risk neonates. *J Pediatr*. 105 (6): 982–986. doi 10.1016/s0022-3476(84)80095-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6502353/>.
- Enomoto M, Morioka I, Morisawa T, Yokoyama N, Matsuo M. (2009). A novel diagnostic tool for detecting neonatal infections using multiplex polymerase chain reaction. *Neonatology*. 96 (2): 102–108. doi 10.1159/000208791. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19279393/>.
- Goel N et al. (2020). Screening for early onset neonatal sepsis: NICE guidance-based practice versus projected application of the Kaiser Permanente sepsis risk calculator in the UK population. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 105: F118-F122. doi 10.1136/archdischild-2018-316777. URL: <https://fn.bmj.com/content/105/2/118>.
- Hawk M. (2008). C-reactive protein in neonatal sepsis. *Neonatal Netw*. 27 (2): 117–120. doi 10.1891/0730-0832.27.2.117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18431965/>.
- Klinger G, Levy I, Sirota L et al. (2009). Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 201 (1): 38.e1-6. doi 10.1016/j.ajog.2009.03.006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19380122/>.
- Mehara V, Yadava D, Soman P, Bhatambareb G, Mulyeand S, Singh K. (2013). Neonatal sepsis in a tertiary care center in central India: microbiological profile, antimicrobial sensitivity pattern and outcome. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 6 (2): 165–172. doi 10.3233/NPM-1367312. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246519/>.
- MOZ Ukrainy. (2007). Pro orhanizatsiiu profilaktyky vnutrishnolikarnianykh infektsii v akusherskykh statsionarakh. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 10.05.2007 № 234. [МОЗ України. (2007). Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10.05.2007 № 234]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0694-07/conv#o35>.
- MOZ Ukrainy. (2010). Pro zatverdzhennia klinichnoho protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy novonarozhzenym z neonatalnymy infektsiamy». Proekt nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 03.12.2010. [МОЗ України. (2010). Про затвердження клінічного протоколу «Надання медичної допомоги новонародженим з неонатальними інфекціями». Проект наказу Міністерства охорони здоров'я України від 03.12.2010]. URL: http://babykrok.com.ua/upload/intext/Neonatologiya/7_inf.pdf.
- Mukhopadhyay S, Puopolo KM. (2017). Clinical and microbiologic characteristics of early-onset sepsis among very low birth weight infants: opportunities for antibiotic stewardship. *Pediatr Infect Dis J*. 36 (5): 477–481. doi 10.1097/INF.0000000000001473. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403049/>.
- Natsionalna sluzhba zdorov'ia Ukrainy. (2021). Vedennia vahitnosti v ambulatornykh umovakh. Vymohy do paketu posluh za prohramoiu medychnykh harantii Natsionalnoi sluzhby zdorov'ia Ukrainy na 2021 rik. [Національна служба здоров'я України. (2021). Ведення вагітності в амбулаторних умовах. Вимоги до пакету послуг за програмою медичних гарантій Національної служби здоров'я України на 2021 рік]. URL: <https://nszu.gov.ua/storage/editor/files/121-0103.docx>.
- Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. (2010). Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 126 (5): 903–909. doi 10.1542/peds.2010-0935. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974782/>.
- Pavlovski CJ. (2014). Efficacy of screening immune system function in at-risk newborns. *Australas Med J*. 7 (7): 272–284. doi 10.4066/AMJ.2014.1980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25157267/>.
- Pitt JJ. (2010). Newborn Screening. *Clin Biochem Rev*. 31: 57–68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498829/>.
- Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. (2012). Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 129 (5): 1006–1015. doi 10.1542/peds.2012-0541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547779/>.
- Polin RA, St Geme JW III. (1992). Neonatal sepsis. *Adv Pediatr Infect Dis*. 7: 25–61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1616686/>.
- Riley LE, Celi AC, Onderdonk AB et al. (2011). Association of epidural-related fever and noninfectious inflammation in term labor. *Obstet Gynecol*. 117 (3): 588–595. doi 10.1097/AOG.0b013e31820b0503. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343762/>.
- Sherman MP, Goetzman BW, Ahlfors CE, Wennberg RP. (1980). Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia. *Pediatrics*. 65 (2): 258–263. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7354971/>.
- Simonsen KA, Anderson—Berry AL, Delair SF, Davies HD. (2014). Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 27 (1): 21–47. doi 10.1128/CMR.00031-. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24396135/>.
- Srinivasan HB, Vidyasagar D. (1998). Endotracheal aspirate cultures in predicting sepsis in ventilated neonates. *Indian J Pediatr*. 65 (1): 79–84. doi 10.1007/BF02849697. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10771949/>.

Відомості про авторів:

Кисельова Марія Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії і неонатології ФОП Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4; тел.: (032) 294-16-24.

Поцорко Оля Володимирівна — асистент каф. педіатрії і неонатології ФОП Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-9227-3011>.

Комар Альона Вікторівна — асистент каф. педіатрії і неонатології ФОП Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4.

Камуть Наталія Василівна — к.мед.н., доц. педіатрії і неонатології ФОП Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4.

Стаття надійшла до редакції 11.02.2021 р.; прийнята до друку 15.06.2021 р.

Management of Stillbirth

Obstetric Care Consensus. Number 10. March 2020

By reading this page you agree to ACOG's Terms and Conditions. Read terms. Number 10 (*Replaces Practice Bulletin Number 102, March 2009*)

This document was developed jointly by the American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine in collaboration with Torri D. Metz, MD, MS; Rana Snipe Berry, MD; Ruth C. Fretts, MD; Uma M. Reddy, MD, MPH; and Mark A. Turrentine, MD.

Abstract. Stillbirth is one of the most common adverse pregnancy outcomes, occurring in 1 in 160 deliveries in the United States. In developed countries, the most prevalent risk factors associated with stillbirth are non-Hispanic black race, nulliparity, advanced maternal age, obesity, preexisting diabetes, chronic hypertension, smoking, alcohol use, having a pregnancy using assisted reproductive technology, multiple gestation, male fetal sex, unmarried status, and past obstetric history. Although some of these factors may be modifiable (such as smoking), many are not. The study of specific causes of stillbirth has been hampered by the lack of uniform protocols to evaluate and classify stillbirths and by decreasing autopsy rates. In any specific case, it may be difficult to assign a definite cause to a stillbirth. A significant proportion of stillbirths remains unexplained even after a thorough evaluation. Evaluation of a stillbirth should include fetal autopsy; gross and histologic examination of the placenta, umbilical cord, and membranes; and genetic evaluation. The method and timing of delivery after a stillbirth depend on the gestational age at which the death occurred, maternal obstetric history (eg, previous hysterotomy), and maternal preference. Health care providers should weigh the risks and benefits of each strategy in a given clinical scenario and consider available institutional expertise. Patient support should include emotional support and clear communication of test results. Referral to a bereavement counselor, peer support group, or mental health professional may be advisable for management of grief and depression.

Purpose. Stillbirth is one of the most common adverse pregnancy outcomes, occurring in 1 in 160 deliveries in the United States. Approximately 23,600 stillbirths at 20 weeks or greater of gestation are reported annually [1]. The purpose of this document is to review the current information on stillbirth, including definitions and management, the evaluation of a stillbirth, and strategies for prevention.

Background

Definition

The U.S. National Center for Health Statistics defines *fetal death* as the delivery of a fetus showing no signs of life as indicated by the absence of breathing, heartbeats, pulsation of the umbilical cord, or definite movements of voluntary muscles [1]. There is not complete uniformity among states with regard to birth weight and gestational age criteria for reporting fetal deaths. However, the suggested requirement is to report fetal deaths at 20 weeks or greater of gestation (if the gestational age is known), or a weight greater than or equal to 350 grams if the gestational age is not known [2]. The cutoff of 350 grams is the 50th percentile for weight at 20 weeks of gestation.

To promote the comparability of national data by year and state, U.S. vital statistics data are collected for fetal deaths with a stated or presumed period of gestation of 20 weeks or more [1]. Terminations of pregnancy for life-limiting fetal anomalies and inductions of labor for previsible premature rupture of membranes are specifically excluded from the stillbirth statistics and are classified as terminations of pregnancy [1].

The term stillbirth is preferred among parent groups, and more recent research efforts have begun using this term in place of fetal death. Therefore, in this document, the term stillbirth is used.

Frequency of Occurrence

In 2013, the stillbirth rate in the United States was 5.96 per 1,000 live births, a decrease from 6.61 in 2006 and 6.05 per 1,000 births in 2012 [1]. Between 2006 and 2012, the rate of early stillbirth (20–27 weeks) remained essentially unchanged, but between 2012 and 2013, the rate decreased from 3.11 to 3.01 per 1,000 births. The rate of late stillbirth (28 weeks or greater) has been relatively stable since 2006 and did not change significantly between 2012 and 2013 at 2.96 and 2.97 per 1,000 births, respectively [1]. There is ongoing discussion regarding the most useful calculation for analysis of stillbirth occurrences. Currently, fetal mortality rates are widely calculated using a birth-based approach: the number of stillbirths per 1,000 live births and stillbirths [1].

There may be some utility in changing the denominator to better capture the population at risk, that is, all women who are still pregnant at a given gestational age. Using a denominator of women who are still pregnant at a given gestational age allows for calculation of a prospective fetal mortality rate defined as the number of stillbirths at a given gestational age (in single weeks) per 1,000 live births and stillbirths at that gestational age or greater [3]. This approach produces the prospective risk of stillbirth, which can be clinically valuable to make predictions for individual pregnancies and to help health care providers balance the risks of expectant management with those of intervention [1] (Fig. 1).

Risk Factors

In developed countries, the most prevalent risk factors associated with stillbirth are non-Hispanic black race, nulliparity, advanced maternal age, obesity, preexisting diabetes, chronic hypertension, smoking, alcohol use, having a pregnancy using assisted reproductive technology, multiple gestation, male fetal sex, unmarried status, and past obstetric history [4,5]. Although some of these factors may be modifiable (such as smoking), many are not.

Social Demographic Factors Affecting Stillbirth

RACE

Non-Hispanic black women have a stillbirth rate that is more than twice the rate of other racial groups (10.53 deaths per 1,000 livebirths and stillbirths) [1]. In the United States, the stillbirth rates for other groups were 4.88 for non-Hispanic white women, 5.22 for Hispanic women, 6.22 for American Indian or Alaska Native, and 4.68 for Asian or Pacific Islanders [1].

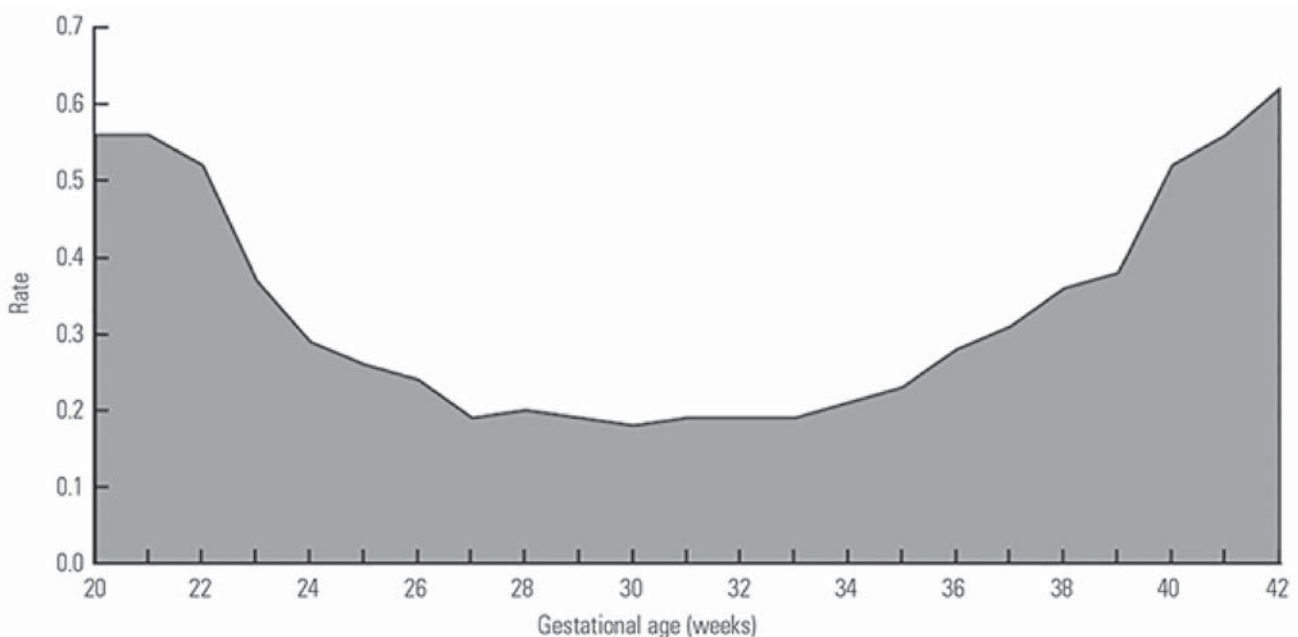


Figure 1. Prospective fetal mortality rate, by single week of gestation: United States, 2013. Note: The prospective fetal mortality rate is the number of stillbirths at a given gestational age per 1,000 live births and stillbirths at that gestational age or greater. (MacDorman MF, Gregory ECW. Fetal and perinatal mortality: United States, 2013. National vital statistics reports; vol. 64 no. 8. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2015.)

The reason for this health care disparity in stillbirth rates is multifactorial and the subject of ongoing research [6]. Higher rates of stillbirth persist among non-Hispanic black women with adequate prenatal care; this has been attributed to higher rates of diabetes mellitus, hypertension, placental abruption, and premature rupture of membranes [7,8]. The educational level for Hispanic and non-Hispanic black women does not appear to be protective as compared with white women, with the widest disparities observed between white and non-Hispanic black stillbirths at 20–27 weeks of gestation, regardless of educational attainment [9]. Implicit and explicit bias and racism are implicated in many health disparities including perinatal morbidity and mortality [10]. It remains to be better characterized how biologic and modifiable risk factors, including care disparities and environmental stressors, biases, and racism further contribute to the risk for non-Hispanic black women [11].

Multiple Gestations

The stillbirth rate among twin pregnancies is approximately 2.5 times higher than that of singletons (14.07 versus 5.65 per 1,000 live births and stillbirths) [1]. The risk of stillbirth increases in all twins with advancing gestational age, and it is significantly greater in monochorionic as compared with dichorionic twins [12]. The stillbirth rate for triplet pregnancies and higher order multiples is reported as 30.53 per 1,000 live births and stillbirths. Higher rates are due to complications specific to multiple gestation (such as twin-twin transfusion syndrome), as well as to increased risks of common complications such as aneuploidy, congenital anomalies, and growth restriction [1,13].

Past Obstetric History

Women with a previous stillbirth are at increased risk of recurrence. Compared with women with no history of stillbirth, women who had a stillbirth in an index pregnancy had an increased risk in subsequent pregnancies (pooled odds ratio, 4.83; 95% CI, 3.77–6.18), which remained significant after adjustment for confounding factors [14].

Women with previous adverse pregnancy outcomes, such as preterm delivery, growth restriction, or preeclampsia, are at increased risk of stillbirth in subsequent pregnancies [15]. The relationship between previous adverse pregnancy outcomes and stillbirth is strongest in the case of explained stillbirth. However, there remains a persistent 1.7-fold to 2-fold increase in unexplained stillbirth associated with a history of adverse pregnancy outcomes. In a study that examined previous preterm and small for gestational age (SGA) births and the risk of stillbirth in a subsequent pregnancy, the risk of stillbirth was increased in the setting of a prior SGA infant; the highest risk was for a prior SGA infant born at less than 32 weeks (OR, 8.0; 95% CI, 4.7–13.7) [16].

The relationship between previous cesarean delivery and subsequent stillbirth remains controversial. In two large studies from the United Kingdom, previous cesarean delivery was associated with an increased rate of explained [17] and unexplained stillbirth [15] with an adjusted hazard ratio ranging from 2.08 (95% CI, 1.00–4.31) and 1.75 (95% CI, 1.30–2.37), respectively, for all causes of subsequent stillbirth. A Danish analysis showed a slight increase in the rate of stillbirth after cesarean in explained and unexplained stillbirths, but neither reached statistical significance [18]. In addition, three large observational studies from the United States [19,20,21] and one from Canada [22] found no association between history of cesarean and stillbirth. In the largest of these studies, the unexplained stillbirth rates at term for women with and without a previous cesarean delivery were 0.8 and 0.7 per 1,000 births, respectively (relative risk [RR] 0.90; 95% CI, 0.76–1.06) [20].

The extremes of parity have also been associated with stillbirth. Higher rates of stillbirth are observed in nulliparous women as well as multiparas women with greater than three previous pregnancies when compared to women with one or two previous births [23].

Male sex

Male sex of the fetus has been observed as a risk factor for stillbirth. In a recent review of data from more than 30 million births, in a wide range of high-income and low-income countries, the crude mean rate (stillbirths per 1,000 total births) was 6.23 for males and 5.74 for females. The pooled RR was 1.10

(95% CI, 1.07–1.13), which indicates that a male fetus has approximately a 10% higher risk for stillbirth [24]. Although this meta-analysis identifies fetal sex as an important risk factor for stillbirth, the reason why males are at higher risk is unknown.

Younger and Older Maternal Age

Maternal age at either end of the reproductive age spectrum (less than 15 years and greater than 35 years) is an independent risk factor for stillbirth. Maternal age greater than or equal to 35 years of age is associated with an increased risk of stillbirth in nulliparous and multiparous women [25,26]. A significant proportion of perinatal deaths seen in older women are related to lethal congenital and chromosomal anomalies. The introduction of population-based screening for chromosomal abnormalities has contributed to lower rates of explained stillbirth or neonatal death resulting from chromosomal abnormalities [27]. Large observational studies demonstrate that advanced maternal age is an independent risk factor for stillbirth even after controlling for risk factors such as hypertension, diabetes, placenta previa, and multiple gestation [26,28,29]. In addition, there appears to be an interaction between first birth and increasing maternal age that places nulliparous older women at higher risk [27]. Based on one study, the estimated risk of stillbirth is 1 in 116 in a 40-year-old nulliparous woman after 37 weeks of gestation, compared with 1 in 304 in a multiparous woman of the same age [27].

The stillbirth rate for teenagers younger than 15 years of age is 15.88 per 1,000 live births. This is nearly three times the rate of the lowest risk group, aged 25–29 years, with a rate of 5.34 per 1,000 live births. The rate for teenagers aged 15–17 years was 7.03 per 1,000, and the rate for 18–19-year olds was 6.52 per 1,000 live births. These were 32% and 22% higher than the lowest risk age group [1]. This bimodal peak at extremes of reproductive age has been observed in several studies as well as confirmed in a large population-based cohort study using the Centers for Disease Control and Prevention's «Linked Birth-Infant Death» and «Fetal Death» data files of 37,504,230 births [30].

Comorbid Medical Conditions

Many maternal medical conditions are associated with an increased risk of stillbirth (Table 1). Hypertension and diabetes are two of the most common comorbid pregnancy conditions [4,31]. Population-based studies demonstrated almost a twofold to fivefold increase in the risk of stillbirth among women with pregestational diabetes and gestational diabetes [4,32,33,34]. There appears to be a joint effect of pregestational diabetes and obesity that is stronger than the individual effects of each risk factor [35]. However, with prepregnancy strict glycemic control aiming for HgbA1C values less than 7% and maintenance of maternal euglycemia during pregnancy, the risk of stillbirth may be reduced [36,37]. The perinatal mortality rate reported with maternal chronic hypertension is 2–4 times higher than that of the general population [38], and the increased risk of stillbirth or neonatal death appears to be independent of other possible contributors such as superimposed preeclampsia or fetal growth restriction. The precise blood pressure level at which antihypertensive therapy is indicated during pregnancy in women with chronic hypertension continues to be debated; similarly, it is unknown if strict blood pressure control reduces the risk of stillbirth [38]. There also appears to be interaction between chronic hypertension and pregestational diabetes on having a stillbirth and in women with both comorbidities, an even higher risk has been reported [39].

Numerous other medical conditions including systemic lupus erythematosus, renal disease, uncontrolled thyroid disease, and cholestasis of pregnancy have been associated with stillbirth (Table 1). For guidance regarding antenatal fetal surveillance based on anticipated risk of stillbirth, refer to ACOG Practice Bulletin No. 145, Antepartum Fetal Surveillance.

Acquired and Inherited Thrombophilias

Antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired thrombophilia that has been associated with stillbirth. The diagnosis of APS depends on women meeting laboratory and clinical criteria for the disorder. One of the clinical criteria for APS is history of stillbirth. As such, women with a stillbirth are typically

Table 1

Estimated Rate of Stillbirth With Maternal or Fetal Conditions

Conditions	Estimated Rate of Stillbirth*
All pregnancies	6.4/1000
Diabetes	
Treated with diet (A1)	6–10/1000
Treated with insukin	6–35/1000
Hipertensive disorder	
Cronic hypertension	6–25/1000
Preeclampsia	
without severe feature	9–51/1000
with severe feature	12–29/1000
Growth restricted fetus	10–47/1000
Multiple gestation	
Twins	12/1000
Triplets	34/1000
Oligohydramnios	14/1000
Late term pregnancy (greater than 41 weeks)	14–40/1000**
Previous stillbirth	9–20/1000
Decreased fetal movement	13/1000
Sistematic lupus erythematosus	40–150/1000
Renal disease	15–200/1000
Cholestasis of pregnancy	12–30/1000
Advanced maternal age	
35–39 years	11–14/1000
40 years or greater	11–21/1000
Black maternal race	12–14/1000
Maternal age less than 20 years	7–13/1000
Assisted reproductive technology	12/1000
Obesity (prepregnancy)	
BMI equal to or greater than 30 kg/m ²	13–18/1000
Smoking greater than 10 cigarettes per day	10–15/1000

Note. *Rate per 1,000 live and stillbirth. **Data from Rosenstein MG, Snowden JM, Cheng YW, Caughey AB. The mortality risk of expectant management compared with delivery stratified by gestational age and race and ethnicity. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211: 660.e1–8. Adapted from Signore C., Freeman RK, Spong CY. Antenatal testing – a reevaluation: executive summary of Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 687–701 and Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 1923–35.

tested for APS (see ACOG Practice Bulletin No. 132, Antiphospholipid Syndrome, for details of testing and management). In contrast, inherited thrombophilias have not been associated with stillbirth, and testing for them as part of a stillbirth evaluation is not recommended [40] (Table 2).

Obesity and Gestational Weight Gain

Obesity is defined as a prepregnancy BMI (defined as weight in kilograms divided by height in meters squared) of 30 or greater and is the fastest growing health problem in the United States [41]. Obesity in pregnancy is associated with an increased risk of early fetal loss and stillbirth [42]. A comprehensive study of five high-income countries found that maternal overweight and obesity (BMI greater than 25) was the most common modifiable risk factor for stillbirth [43]. A meta-analysis of 38 studies that included 16,274 stillbirths found that even small increases in maternal BMI were associated with an increased risk of stillbirth. For BMI levels of 20, 25, and 30, absolute risks per 1,000 pregnancies were 4.0 (reference standard), 4.8 (95% CI, 46–51), and 5.9 (95% CI, 55–63), respectively [44]. Further, excessive weight gain was associated with higher risk of stillbirth among obese and morbidly obese women [45]. There is some evidence that the obesity-related stillbirth risk increases with gestational age. In one study, the hazard ratio for stillbirth increased from 2.1 at 28–36 weeks to 4.6 at 40 weeks of gestation [46]. The reason for this association is likely multifactorial, but obesity is associated with a fivefold increased risk of stillbirth resulting from placental dysfunction. Obesity remains an independent risk factor for stillbirth even after controlling for smoking, gestational diabetes, and preeclampsia [47,48,49]; however, the optimal BMI to minimize stillbirth risk remains unknown [44].

Table 2

Recommendations	Grade of Recommendations
Inherited thrombophilias have not been associated with stillbirth, and testing for them as part of a stillbirth evaluation is not recommended.	1C Strong recommendations, low-quality evidence
In women who decline invasive testing, a portion of placenta, an umbilical cord segment, or internal fetal tissue can be sent for genetic analysis.	1B Strong recommendations, moderate-quality evidence
Microarray analysis, incorporated into the stillbirth workup, improves the test success rate and the detection of genetic anomalies compared with conventional karyotyping.	1A Strong recommendations, high-quality evidence
Genetic evaluation for specific abnormalities should be guided by the clinical history and detected fetal abnormalities.	1C Strong recommendations, low-quality evidence
Evaluation of stillbirth should include fetal autopsy; gross and histologic examination of the placenta, umbilical cord, and membranes; and genetic evaluation.	1A Strong recommendations, high-quality evidence
Gross and microscopic examination of the placenta, umbilical cord, and fetal membranes by a trained pathologist is the single most useful aspect of the evaluation of stillbirth and is an essential component of the evaluation.	1A Strong recommendations, high-quality evidence
The general examination of the stillborn fetus should be done promptly, noting any dysmorphic features and obtaining measurements of weight, length, and head circumference.	1C Strong recommendations, low-quality evidence
Fetal autopsy should be offered because it is one of the most useful diagnostic tests in determining the cause of death.	1A Strong recommendations, high-quality evidence
Genetic analyses are of sufficient yield that they should be performed in all cases of stillbirth after appropriate parental permission is obtained.	1C Strong recommendations, low-quality evidence
Appropriate history and physical findings should be included in the requisition sent to the laboratory to assist the laboratory personnel to interpret cytogenetic tests.	Best practice
A thorough maternal history should be taken to look for known conditions or symptoms suggestive of those that have been associated with stillbirth.	Best practice
Health care providers should weigh the risks and benefits of each strategy in a given clinical scenario and consider available institutional expertise. Shared decision-making plays an important role in determining the optimal method for delivery in the setting of fetal demise.	Best practice
The result of the autopsy, placental examination, laboratory tests, and cytogenetic studies should be communicated to the involved clinics and to the family of the deceased infant in a timely manner.	Best practice
Bereavement care should be individualized to recognize bereaved parents' personal, cultural or religious needs.	Best practice
For patients with a previous stillbirth at or after 32 0/7 weeks, once or twice weekly antenatal surveillance is recommended at 32 0/7 weeks or starting at 1–2 weeks before the gestational age of the previous stillbirth. For stillbirth that occurred before 32 0/7 weeks gestation, individualized timing of antenatal surveillance may be considered.	2C Weak recommendations, low-quality evidence

Substance Use

Maternal cocaine, methamphetamine, other illicit drug use, and smoking tobacco, are all significant contributors to abortion and stillbirth [50,51,52,53,54]. In a secondary analysis of a case-control study from the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Stillbirth Collaborative Research Network, any illicit drug use as detected by biological sampling of the umbilical cord homogenate was associated with an increased risk of stillbirth (OR, 1.94; 95% CI, 1.16–3.27) [55]. Smoking is a particularly common risk factor, especially and increasingly in high-income countries. In a recent large systematic review, smoking during pregnancy was significantly associated with a 47% increase in the odds of stillbirth (OR, 1.47; 95% CI, 1.37–1.57, $P < .0001$) [56]. The causal relationship of smoking and stillbirth has been established through many studies that demonstrated differential effects based on timing and amount of tobacco exposure.

Exposure to secondhand smoke also increases risk. Women with exposure to secondhand smoke were also at higher risk of stillbirth than never smokers with lower or no secondhand exposure and had comparable risks to some active smokers [57]. Timing of exposure is also relevant; smoking during the first trimester is associated with increased risk of stillbirth (adjusted hazard ratio, 2.4; 95% CI, 1.2–4.9) [58]. There is also a clear dose-response effect of maternal smoking in pregnancy on risk of stillbirth. Smoking

one to nine cigarettes per day was associated with a 9% increased odds of having a stillbirth compared with women who do not smoke in pregnancy (OR, 1.09, 95% CI, 1.09–1.24, $P=.55$, six studies), and smoking 10 or more cigarettes per day was associated with a 52% increase in odds of stillbirth (OR, 1.52; 95% CI, 1.30–1.78, $P<.0001$, seven studies) [56]. Quitting smoking between pregnancies is protective. Women who smoked during the first pregnancy but not during the second do not have an increased risk of recurrent stillbirth (OR, 1.02; 95% CI, 0.79–1.30), compared with woman who did not smoke in either pregnancy. The risk among women who smoked during both pregnancies was 1.35 (95% CI, 1.15–1.58) [59].

Assisted Reproductive Technology

Pregnancies achieved by in vitro fertilization (IVF) appear to be associated with an elevated risk (twofold to threefold increase) of stillbirth even after controlling for age, parity, and multifetal gestations [60,61,62,63]. A more recent study from California for the years 2009–2011 confirms that the stillbirth risk is elevated at 5.5 per 1,000 [64]. Whether this is related to the procedures themselves or to unmeasured confounding variables associated with underlying causes of infertility is less clear. Couples with a waiting time to pregnancy of 1 year or more and women who became pregnant after non-IVF assisted reproductive technology had a risk for stillbirth similar to that of fertile couples and a lower risk than women who became pregnant after IVF or intracytoplasmic sperm injection, which indicates that the increased rate of stillbirth risk may be a result of the IVF or intracytoplasmic sperm injection and not the underlying infertility [62].

Late-Term and Postterm Pregnancies

In a Cochrane review of 30 RCTs of 12,479 women that compared expectant management with induction of labor in term and postterm pregnancies, induction of labor was associated with a decreased risk of perinatal death and cesarean delivery [65]. Based on these and other observational data, induction of labor for an indication of late-term and postterm pregnancy is recommended after 42 0/7 weeks of gestation and can be considered at or after 41 weeks 0/7 days of gestation [66]. Estimates of the risk of stillbirth after 41 weeks differ by race and ethnicity and range from 14–40 per 1,000 live births [67]. For the California population overall from 1997–2006, mortality risks of stillbirth and neonatal death were equivalent at 38 weeks of gestation, but at later gestational ages the mortality risk of expectant management exceeded that of delivery with a mortality risk of 17.6 per 10,000 compared with 10.8 per 10,000 ongoing pregnancies at 42 weeks of gestation [68]. The RR of stillbirth in this cohort was 2.9 (95% CI, 2.6–3.2) at 41 weeks and 5.1 (95% CI, 4.4–6.0) at 42 weeks, when compared with a referent stillbirth rate at 37 weeks [68].

Potential Causes of Stillbirth

The study of specific causes of stillbirth has been hampered by the lack of uniform protocols to evaluate and classify stillbirths and by decreasing autopsy rates. In most cases, stillbirth certificates are filled out before a full postnatal investigation has been completed and amended death certificates are rarely filed when additional information from the stillbirth evaluation emerges. In any specific case, it may be difficult to assign a definite cause to a stillbirth. A significant proportion of stillbirths remains unexplained even after a thorough evaluation [69].

Fetal Growth Restriction

Fetal growth restriction is associated with a significant increase in the risk of stillbirth. The most severely affected fetuses (weight less than the 2.5th percentile) are at greatest risk [70,71]. The cumulative risk of stillbirth is approximately 1.5% at fetal weights less than the 10th percentile, and the risk increases to 2.5% at less than the 5th percentile for gestational age [72,73]. Similarly, using data from all births in the United States, investigators demonstrated increased risk of stillbirth with increasing severity of growth restriction. The risk of stillbirth was highest among fetuses estimated to be less than the 3rd percentile for growth (58.0 per 10,000 at risk), decreased for those less than the 5th percentile

(43.9 per 10,000 at risk) and was the lowest for those less than the 10th percentile (26.3 per 10,000 at risk) [71]. Fetal growth restriction is associated with some fetal aneuploidies, fetal infection, maternal smoking, hypertension, autoimmune disease, obesity, and diabetes, which also modify the risk of stillbirth.

Placental Abruption

Placental abruption is identified as the cause of stillbirth in 5–10% of cases [69]. Maternal cocaine and other illicit drug use, and smoking tobacco, are all significant contributors to abruption and stillbirth [50,51,52,53]. If abruption occurs in the preterm fetus or involves a larger surface area of the placenta [74], it is more likely to cause stillbirth. The rates of abruption appear to be increasing [75]. Hemodynamically significant fetomaternal hemorrhage in the absence of placental abruption is a rare cause of stillbirth and occurs mainly in unusual scenarios, such as chorioangioma or choriocarcinoma [76,77].

Chromosomal and Genetic Abnormalities

An abnormal karyotype can be found in approximately 6–13% of stillbirths [69,78,79,80]. The rate of karyotypic abnormalities exceeds 20% in fetuses with anatomic abnormalities or in those with growth restriction, but the rate of chromosomal anomalies found in normally formed fetuses was found to be 4.6% in one large series [80]. If an abnormal karyotype is found in association with stillbirth, the most common abnormalities are trisomy 21 (31%), monosomy X (22%), trisomy 18 (22%), and trisomy 13 (8%) [80].

Karyotypic analysis underestimates the contribution of genetic abnormalities to stillbirth because in up to 50% of karyotype attempts, cell culture is unsuccessful [79]. One strategy to increase the yield of cell culture is to perform chorionic villi sampling or amniocentesis before the delivery. In a large study in the Netherlands, invasive testing had a much greater tissue culture rate (85%) than fetal tissue sampling after birth (28%) [80]. In women who decline invasive testing, a portion of the placenta, an umbilical cord segment, or internal fetal tissue can be sent for genetic analysis (Figure 2).

Microarray analysis not only detects aneuploidy but also detects copy number variants (smaller deletions and duplications) that are not detectable by karyotype. As compared to karyotype analysis, microarray analysis increased the diagnosis of a genetic cause to 41.9% in all stillbirths, 34.5% in antepartum stillbirths, and 53.8% in stillbirths with anomalies [81]. Microarray analysis was more likely than karyotype analysis to provide a genetic diagnosis, primarily because of its success with nonviable tissue, and it was especially valuable in analyses of stillbirths with congenital anomalies or when karyotype results could not be obtained. Thus, microarray analysis, incorporated into the stillbirth workup, improves the test success rate and the detection of genetic anomalies compared with conventional karyotyping [82]. Microarray is the preferred method of evaluation for these reasons but, due to cost and logistic concerns, karyotype may be the only method readily available for some patients. In the future, whole exome sequencing or whole genome sequencing may be part of the stillbirth workup, but it is not currently part of the standard evaluation.

Confined placental mosaicism in which the karyotype of the fetus is euploid despite an abnormal cell line in the placenta also has been associated with an increased risk of stillbirth, but currently it is not part of standard testing [83]. Autosomal dominant disorders caused by spontaneous mutations (eg, skeletal dysplasias) or inherited parental mutations leading to long QT syndrome may contribute to stillbirth [84,85]. However, routine assessments for single gene defects and microdeletions currently are limited because it is unlikely that any single gene defect will be responsible for a significant proportion of stillbirths. Genetic evaluation for specific abnormalities should be guided by the clinical history and detected fetal abnormalities. Approximately 20% of stillborn fetuses have dysmorphic features or skeletal abnormalities and 15–20% have a major malformation [78,86].

Infection

Infection is associated with approximately 10–20% of stillbirths in developed countries and a greater percentage in developing countries [69,87]. In developed countries, infection accounts for a greater percentage of preterm stillbirths than of term stillbirths [69,88]. Infectious pathogens may result in still-

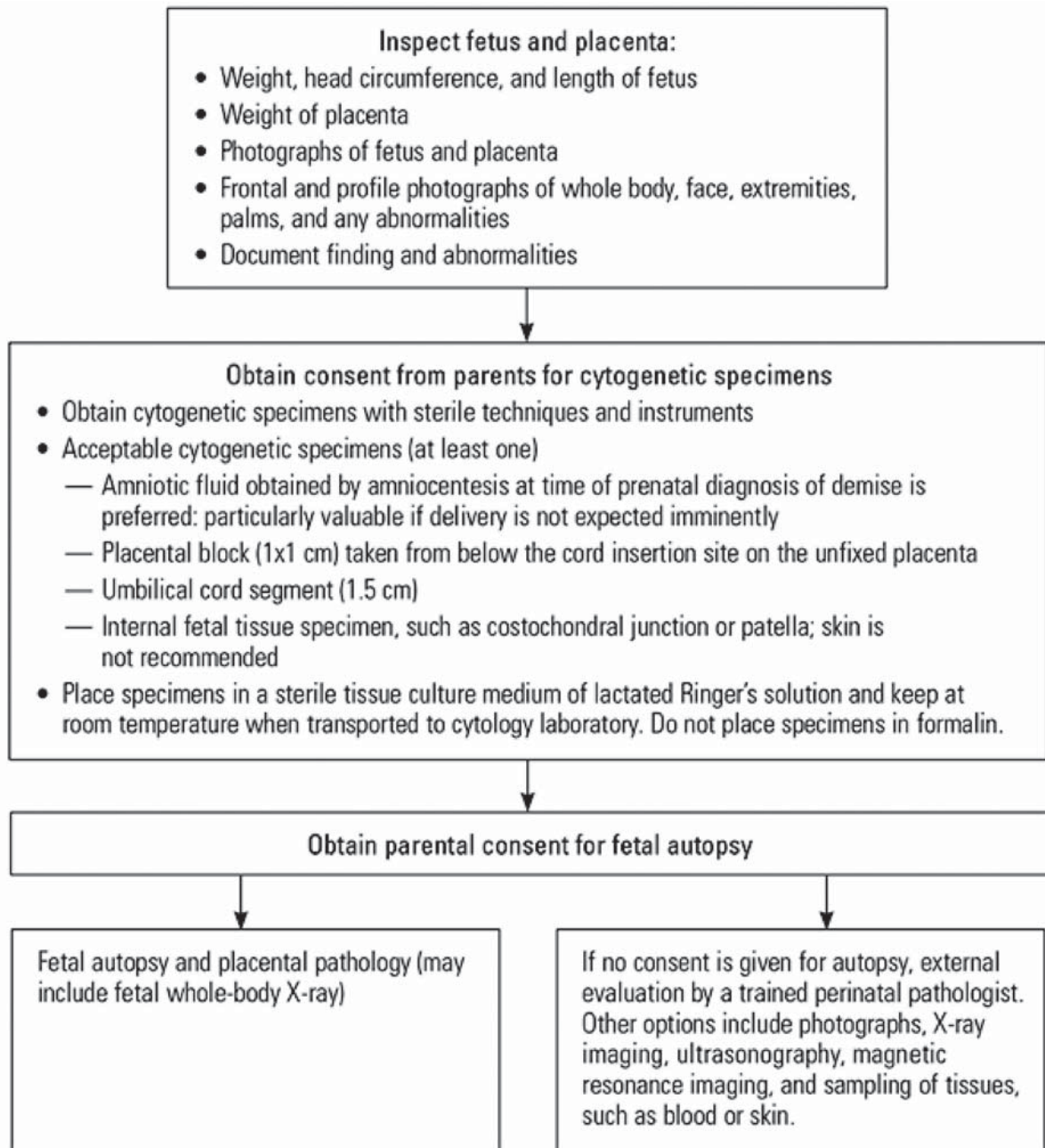


Figure 2. Fetal and placental evaluation

birth by producing direct fetal infection, placental dysfunction, severe maternal illness, or by stimulating spontaneous preterm birth.

Placental and fetal infections originate from either ascending (eg, group B streptococcus or *Escherichia coli*) or hematogenous spread of agents such as *Listeria monocytogenes* or syphilis. Viral infections associated with stillbirth include cytomegalovirus, parvovirus, and Zika. Serology for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus are not included because they are of unproven benefit and not recommended [89].

Umbilical Cord Events

Umbilical cord abnormalities account for approximately 10% of stillbirths but this diagnosis should be made with caution [69]. In a cohort-control study of almost 14,000 deliveries, single nuchal cords were present at birth in 23.6% of deliveries and multiple nuchal cords in 3.7%. Single or multiple nuchal cords were not associated with an increased risk of stillbirth in this cohort [90]. The criteria for considering

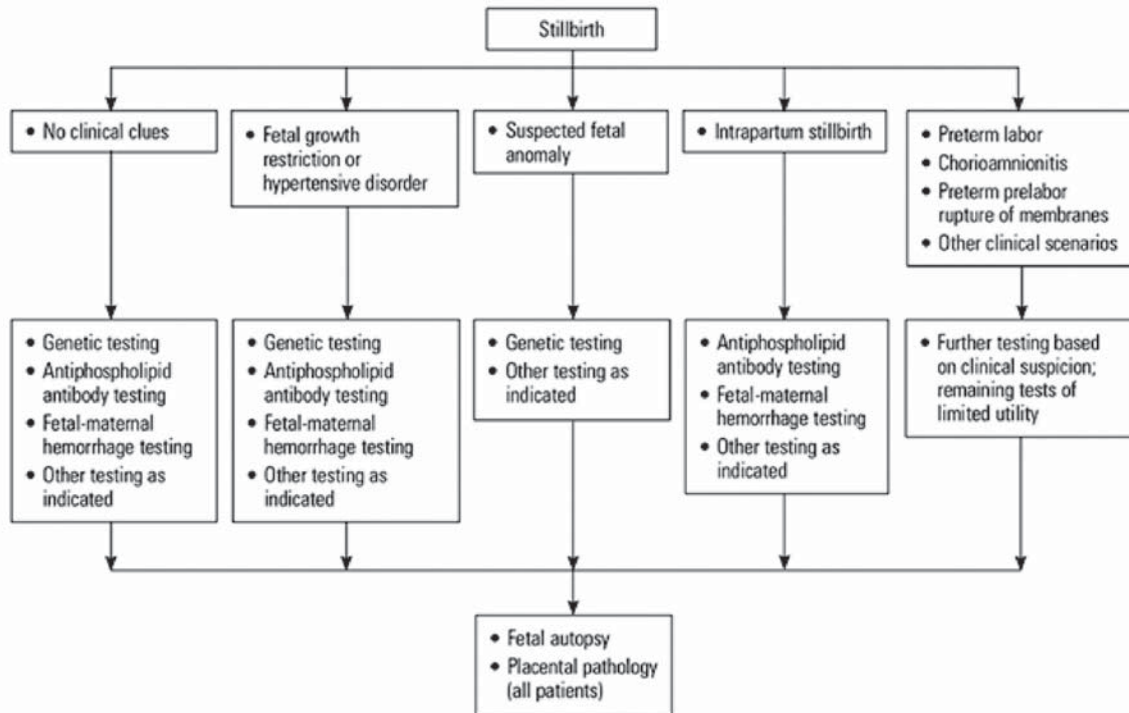


Figure 3. Evaluation of stillbirth based on test utility in a variety of clinical scenarios. (Adapted from Page JM, Christiansen-Lindquist L, Thorsten V, Parker CB, Reddy UM, Dudley DJ, et al. Diagnostic Tests for Evaluation of Stillbirth: Results From the Stillbirth Collaborative Research Network. *Obstet Gynecol* 2017;129:699–706.)

a cord abnormality to be a cause of death were rigorous in the Stillbirth Collaborative Research Network and included vasa previa, cord entrapment, and evidence of occlusion and fetal hypoxia, prolapse, or stricture with thrombi [69]. Nuchal cord alone was not considered a cause of death. In addition, other causes of stillbirth should be excluded.

Clinical Considerations and Management

What are the essential components of a stillbirth evaluation?

Evaluation of a stillbirth should include fetal autopsy; gross and histologic examination of the placenta, umbilical cord, and membranes; and genetic evaluation [91]. An algorithm for evaluation is provided in Figure 2. Specific aspects of the evaluation are outlined as follows and in Figure 3.

Examination of the Placenta

Gross and microscopic examination of the placenta, umbilical cord, and fetal membranes by a trained pathologist is the single most useful aspect of the evaluation of stillbirth and is an essential component of the evaluation [91,92]. Gross evaluation may reveal conditions such as abruption, umbilical cord thrombosis, velamentous cord insertion, and vasa previa. Placental evaluation may also provide information regarding infection, genetic abnormalities, and anemia. Examination of the placental vasculature and membranes can be particularly revealing in stillbirths that occur as part of a multifetal gestation. Chorionicity should be established and vascular anastomoses identified.

Umbilical cord knots or tangling should be noted but interpreted with caution, as cord entanglement occurs in approximately 25% of normal pregnancies and most true knots are found after live births. Corroborating evidence should be sought before concluding that a cord accident is the likely cause of death (eg, evidence of cord occlusion and hypoxia on perinatal postmortem examination and histologic examination of the placenta and umbilical cord). The minimal histologic criteria for considering a diagnosis of cord accident should include vascular ectasia and thrombosis in the umbilical cord, chorionic plate, and stem villi. In addition to the previous findings, for a probable diagnosis, a regional distribution of avascular villi or villi showing stromal karyorrhexis is suggested [93].

Examination of the Stillborn Fetus

The general examination of the stillborn fetus should be done promptly, noting any dysmorphic features and obtaining measurements of weight, length, and head circumference [94,95,96]. Foot length may be especially useful before 23 weeks of gestation to ascertain gestational age. Photographs of the whole body (unclothed); frontal and profile views of the face, extremities, and palms; and close-up photographs of specific abnormalities are vital for subsequent review and consultation with a specialist, particularly if no geneticist is available at the institution.

Fetal autopsy should be offered because it is one of the most useful diagnostic tests in determining the cause of death. The yield is increased when dysmorphic features, inconsistent growth measurements, anomalies, hydrops, or growth restriction are present. If families are uncomfortable with a complete autopsy, other options such as partial autopsy, gross examination by a trained pathologist, ultrasonography and especially magnetic resonance imaging are particularly useful. Parents should be given the opportunity to hold the baby and perform cultural or religious activities before the autopsy. Whole-body X-ray with anterior-posterior and lateral views may reveal an unrecognized skeletal abnormality or further define a grossly apparent deformity.

When a full autopsy is performed, it should follow published guidelines and protocols for perinatal autopsy [97,98]. These include measurements to establish gestational age, such as foot length and body weight. Recommendations also include an estimation of the interval between death and delivery, identification of intrinsic abnormalities and developmental disorders, and investigation for evidence of infection. It is preferable to use a pathologist who is experienced in perinatal autopsy and to have a physician who is experienced in genetics and dysmorphology examine the fetus. The clinician should communicate the obstetric and pertinent medical history to the pathology team and request any tissue collection that may be needed for additional analysis.

Fetal Laboratory Studies

Genetic analyses are of sufficient yield that they should be performed in all cases of stillbirth after appropriate parental permission is obtained [80]. Karyotype or microarray are of higher yield if the fetus displays dysmorphic features, inconsistent growth measurements, anomalies, hydrops, or growth restriction [81]. Comparative genomic hybridization or single nucleotide probe and copy number probe microarrays provide almost the same information as karyotype plus they detect abnormalities in smaller regions of chromosomes that are missed by traditional karyotyping. Single nucleotide probe arrays also can detect uniparental disomy and consanguinity. Fetal karyotype is important if a parent carries a balanced chromosomal rearrangement (eg, translocation or inversion) or has a mosaic karyotype.

Acceptable cytogenetic specimens include amniotic fluid and a placental block taken from below the cord insertion site that includes the chorionic plate, an umbilical cord segment, or an internal fetal tissue specimen that thrives under low-oxygen tension such as costochondral or patellar tissue. Fetal skin is suboptimal (Figure 1) [99,100,101]. Amniocentesis for fetal karyotyping has the highest yield and is particularly valuable if delivery is not expected imminently [80]. Appropriate history and physical findings should be included in the requisition sent to the laboratory to assist the laboratory personnel to interpret cytogenetic tests. Cost of various genetic analyses may affect patient decision making at the time of stillbirth evaluation, and efforts should be made to communicate information about anticipated cost whenever possible.

Maternal Evaluation

A thorough maternal history should be taken to look for known conditions or symptoms suggestive of those that have been associated with stillbirth (Table 3). In addition to the medical and obstetric history, including exposures (eg, medications and viral infections), a family history with a three-generation pedigree including stillborn infants should be reviewed. Any pertinent information in the maternal or paternal pedigree should be documented and investigated further. Recurrent pregnancy losses and the presence of live born individuals with developmental delay or structural anomalies may be clues to single-gene disorders. Consanguinity should be identified because of the increased possibility of severe autosomal recessive

disorders. A detailed history of arrhythmias and sudden death (including sudden infant death syndrome) should be ascertained, because prolonged QT syndrome may be associated with stillbirth.

Relevant original medical records and documentation should be obtained whenever possible. The gestational age by last menstrual period, maternal examinations, laboratory data, and ultrasound examination should be recorded for correlation with the physical examination of the neonate. Possible nongenetic causes, such as infection, placental abruption, and umbilical cord abnormality also should be considered.

Although fetomaternal hemorrhage is an uncommon cause of stillbirth, Kleihaur-Betke testing could be falsely elevated after delivery; therefore, testing for significant fetomaternal hemorrhage either with a Kleihaur-Betke or flow cytometry test should be conducted as soon as possible after the diagnosis of stillbirth [102].

Antiphospholipid syndrome testing is recommended in many stillbirths, especially when accompanied by fetal growth restriction, severe preeclampsia, or other evidence of placental insufficiency. Laboratory testing is performed by testing for lupus anticoagulant as well as immunoglobulin G and immunoglobulin M for both anticardiolipin and β_2 -glycoprotein antibodies. A moderate to high immunoglobulin G phospholipid or immunoglobulin M phospholipid titer (greater than 40 immunoglobulin M phospholipid or immunoglobulin G phospholipid, or greater than 99th percentile) is considered positive but must be confirmed with repeat testing after 12 weeks. Elevated levels of anticardiolipin and anti- β_2 -glycoprotein-I antibodies are associated with a threefold to fivefold increased odds of stillbirth, which supports testing for antiphospholipid antibodies in cases of otherwise unexplained stillbirth [103]. However, testing for inherited thrombophilias is not recommended [40].

The percentage of cases in which the various components of the stillbirth evaluation were considered useful to establish a cause of stillbirth in the Stillbirth Collaborative Research Network study of 512 stillbirths that underwent a complete evaluation was as follows: 64.6% placental pathology (95% CI, 57.9–72.0), 42.4% fetal autopsy (95% CI, 36.9–48.4), 11.9% genetic testing by karyotype or microarray (95% CI, 9.1–15.3), 11.1% testing for antiphospholipid antibodies (95% CI, 8.4–14.4), 6.4% fetal-maternal hemorrhage (95% CI, 4.4–9.1), 1.6% glucose screen (95% CI, 0.7–3.1), 0.4% parvovirus (95% CI, 0.0–1.4), and 0.2% syphilis (95% CI, 0.0–1.1). The utility of the tests varied by clinical presentation, which suggests a customized approach for each patient. The most useful tests were placental pathology and fetal autopsy followed by genetic testing and testing for antiphospholipid antibodies. Further testing is indicated based on the results of the postmortem examination and placental histology, as well as the clinical circumstances accompanying the stillbirth [91] (Figure 3), Evaluation of Stillbirth).

What are the options for management of the current pregnancy after confirmation of a diagnosis of stillbirth?

Methods of Delivery

The method and timing of delivery after a stillbirth depend on the gestational age at which the death occurred, maternal obstetric history (eg, previous hysterotomy), and maternal preference. Although most patients desire prompt delivery, the timing of delivery is not critical; coagulopathies associated with prolonged fetal retention are uncommon.

Options for delivery of the stillborn fetus typically include dilation and evacuation or induction of labor. In the second trimester, dilation and evacuation can be offered if an experienced health care provider is available, although patients should be counseled that dilation and evacuation may limit efficacy of autopsy for the detection of macroscopic fetal abnormalities, and often precludes seeing or holding the fetus after removal. On the other hand, women undergoing induction of labor, especially early in the second trimester, are at high risk of requiring a dilation and curettage for removal of the placenta after delivery of the fetus. In addition, induction of labor for pregnancies with a fetal demise between 14 weeks and 24 weeks of gestation has been associated with an increased risk of maternal morbidity (predominantly infection morbidity that requires intravenous antibiotics) when compared with surgical uterine evacuation [104]. Induction of labor has also been demonstrated to be less effective and

Table 3

Elements of Stillbirth Evaluation

Key Components	Details	Comments		
Patient history	Family history			
	<ul style="list-style-type: none"> • Recurrent spontaneous abortions • Venous thromboembolism • Congenital anomaly or chromosomal abnormalities • Hereditary condition or syndrome • Developmental delay • Consanguinity 			
	Maternal history			
	<ul style="list-style-type: none"> • Previous venous thromboembolism • Diabetes mellitus • Chronic hypertension • Thrombophilia • Systemic lupus erythematosus • Autoimmune disease • Epilepsy • Severe anemia • Heart disease • Tobacco, alcohol, drug or medication use 			
	Obstetric history			
	<ul style="list-style-type: none"> • Recurrent miscarriages • Previous child with anomaly, hereditary condition, or growth restriction • Previous gestational hypertension or preeclampsia • Previous gestational diabetes mellitus • Previous placental abruption • Previous fetal demise 			
	Current pregnancy			
	<ul style="list-style-type: none"> • Maternal age • Gestational age at stillbirth • Medical conditions complicating pregnancy <ul style="list-style-type: none"> — Cholestasis • Pregnancy weight gain and body mass index • Complications of multifetal gestation, such as twin-twin transfusion syndrome, twin reversed arterial perfusion syndrome, and discordant growth • Placental abruption • Abdominal trauma • Preterm labor or rupture of membranes • Gestational age at onset of prenatal care • Abnormalities seen on an ultrasound image • Infections or chorioamnionitis 			
	Fetal autopsy		If patient declines, external evaluation by a trained perinatal pathologist. Other options include photographs, X-ray imaging, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and sampling of tissues, such as blood or skin.	Provides important information in approximately 30% of cases
	Placental examination		Includes evaluation for signs of viral or bacterial infection. Discuss available tests with pathologist.	Provides additional information in 30% of cases. Infection is more common in preterm stillbirth (19% vs. 2% at term)
	Fetal karyotype/microarray		Amniocentesis before delivery provides the greatest yield. Umbilical cord proximal to placenta if amniocentesis declined.	Abnormalities found in approximately 8% of cases
	Maternal evaluation at time of demise		<ul style="list-style-type: none"> • Fetal-maternal hemorrhage screen: Kleihauer-Betke test or flow cytometry for fetal cells in maternal circulation 	Routine testing for inherited thrombophilias is not recommended. Consider in cases with a personal or family history of thromboembolic disease.
			<ul style="list-style-type: none"> • Syphilis • Lupus anticoagulant • Anticardiolipin antibodies • β_2 glycoprotein antibodies 	
	In selected cases		Indirect Coombs	If not performed previously in pregnancy.
			Glucose screening (oral glucose tolerance test, hemoglobin A _{1c})	In the large for gestational age baby
			Toxicology screen	In cases of placental abruption or when drug use is suspected

to have higher complication rates than dilation and evacuation between 13 weeks and 24 weeks of gestation with an adjusted risk ratio of 8.5 (95% CI, 3.7–19.8) [105]. Health care providers should weigh the risks and benefits of each strategy in a given clinical scenario and consider available institutional expertise. Shared decision making plays an important role in determining the optimal method for delivery in the setting of fetal demise.

Appropriate methods for labor induction vary based on gestational age at the time of fetal demise. Much of the data for management of fetal demise are extrapolated from randomized trials that evaluated optimal methods for second trimester pregnancy termination. Before 28 weeks of gestation, vaginal misoprostol appears to be the most efficient method of induction, regardless of cervical Bishop score [106,107], although high-dose oxytocin infusion also is an acceptable choice [108–111]. A meta-analysis of 14 randomized controlled trials that evaluated methods of induction for second and third trimester stillbirth demonstrated that both vaginal and oral misoprostol regimens were 100% effective in achieving uterine evacuation within 48 hours [112]. Dose regimens and frequency of administration differed in the included trials, which makes direct comparisons of dose strategy challenging. Based on limited evidence, before 28 weeks of gestation, typical dosages for misoprostol are 400–600 micrograms vaginally every 3–6 hours. Doses less than 400 micrograms have decreased efficacy [113]. After 28 weeks of gestation, induction of labor should be managed according to usual obstetric protocols.

There is high-quality evidence to support the use of mifepristone plus misoprostol for management of pregnancy loss before 20 weeks when compared to misoprostol alone [114]. Data regarding the use of mifepristone as an adjunct to misoprostol for pregnancy loss from 24–28 weeks are more limited [115–117]. Mifepristone (either 200 or 600 mg orally) can be used as an adjunct to misoprostol for induction of labor in the setting of stillbirth and reduces the time to delivery when compared with misoprostol alone. However, it does not appear to increase overall efficacy of induction [115]. When available, mifepristone can be administered 24–48 hours before initiation of induction with misoprostol.

Both induction of labor and dilation and evacuation remain options for women with a previous hysterotomy. In a population-based case-control study of 611 stillbirths, induction of labor resulted in vaginal delivery for 91% (41 of 45) of women with a history of cesarean delivery with two cases of uterine rupture [118]. Although induction of labor is preferred rather than cesarean delivery in the setting of fetal demise, the presence of a previous hysterotomy modifies management. Several studies have evaluated the use of misoprostol at a dosage of 400 micrograms every 6 hours in women with a stillbirth between 24 and 28 weeks of gestation and a previous uterine scar [119,120]. Available evidence from randomized trials supports the use of vaginal misoprostol as a medical treatment to terminate nonviable pregnancies before 24 weeks of gestation [110]. Further research is required to assess effectiveness and safety, optimal route of administration, and dose, especially in women between 24 weeks and 28 weeks of gestation in whom lower doses of misoprostol (200 micrograms per dose) may be preferred [113]. Women with a previous hysterotomy and fetal demise after 28 weeks of gestation should undergo induction of labor per standard obstetric protocols for trial of labor after cesarean (see ACOG Practice Bulletin No. 205, *Vaginal Birth After Cesarean Delivery*) rather than misoprostol administration.

In patients after 28 weeks of gestation with a previous hysterotomy, cervical ripening with a transcervical Foley catheter has been associated with uterine rupture rates comparable to spontaneous labor [121], and this may be a helpful adjunct in patients with an unfavorable cervical examination. Therefore, based on limited data in patients with one previous low transverse cesarean delivery, trial of labor remains a favorable option. There are limited data to guide clinical practice in a patient with a previous classical cesarean delivery or multiple previous cesarean deliveries, and the delivery plan should be individualized based on individual circumstances and patient preference. In general, cesarean delivery for fetal demise should be reserved for unusual circumstances because it is associated with potential maternal morbidity without any fetal benefit. In women with an increased risk of uterine rupture (eg, history of classical hysterotomy or transfundal surgery), repeat cesarean delivery is a reasonable option. Women with an increased risk of uterine rupture who opt for induction of labor should do so with an under-

standing of the increased risk, and health care providers need to be attuned to signs and symptoms of uterine rupture throughout the labor course.

What support services and clinical counseling should be offered to the patient with a stillbirth?

Patient support should include emotional support and clear communication of test results. Bereavement care should be individualized to recognize bereaved parents' personal, cultural, or religious needs. Other components of bereavement care after a stillbirth include good communication; shared decision making; recognition of parenthood; acknowledgement of a partners' and families' grief; acknowledgement that grief is individual; awareness of burials, cremation, and funerals; ongoing emotional and practical support; health professionals trained in bereavement care; and health professionals with access to self-care [122] (Table 4). Referral to a bereavement counselor, peer support group, or mental health professional may be advisable for management of grief and depression. Feelings of guilt or anger in parents who have experienced a stillbirth are common and may be magnified when there is an abnormal child or a genetic defect. However, some parents may welcome discussion and find relief in autopsy results. The results of the tests are important even when no specific diagnosis is identified [123]. The results of the autopsy, placental examination, laboratory tests, and cytogenetic studies should be communicated to the involved clinicians and to the family of the deceased infant in a timely manner. If there was no growth of the fetal chromosomes (or these were not obtained), further consultation with a genetic or maternal-fetal medicine subspecialist is advised to discuss the need for parental chromosomal testing. A copy of the results of the tests and a list of diagnoses excluded should be provided to the patients if desired.

For the patient with a history of an unexplained stillbirth in a previous pregnancy, how should clinical management be altered in subsequent pregnancies?

Table 4

Principles of Bereavement Care

Individualized bereavement care	Bereavement care should be individualized to recognize bereaved parents' personal, cultural, or religious needs. Time needs to be spent with bereaved parents to gain an understanding of their wishes.
Good communication	Communication with bereaved parents should be clear and honest. The term «yoʻr baby or babies» should be used in conversation; term such as fetus, embryo, or spontaneous abortion should be avoided.
Shared decision making	Parents should be provided with full information into any important decisions to be made regarding themselves or their baby (babies). Parents should be given adequate time to consider all options available to them.
Recognition of parenthood	Recognition of parenthood and the role of memory making is it thought to assist with the actualization of grief and the slow transition of the parents' relationship with their baby from one of presence to one of memory. One of the greatest regrets that bereaved parents have reported is the lack of memories of their baby.
Acknowledging a partner's and families' grief	Recognition that partner's and families' grief can be as profound as that of the mother and that their need for support should be considered and met. Support services should be made available and resources given to the parents and their families.
Acknowledging that grief is individual	Recognition of the grief journey and that bereaved parents will handle and react differently to grief. The intensity and duration of grief will be different. Health professionals should be made aware that different grief responses are normal and that there is no perfect way to grieve.
Awareness of burials, cremation, and funerals	All babies, no matter what gestation, should be treated with respect at all time. Options for burial, cremation, taking baby home, home funerals, and conventional funerals should be discussed before the baby is born, if possible, to give as much time to organize, consider, and for all options to remain open. Health professionals should be aware of burial, cremation, and funerals options available in their local area.
Ongoing emotional and practical support	Bereaved parents should be provided with information and referrals to both professional support and peer-to-peer support services such as First Candle. The concept of seeking support (professional or peer) should be normalized for bereaved parents and encouraged. Bereaved parents who access support services report that they feel their grief was heard, understood, and validated have greater prospects of hope for the future.
Health professionals trained in bereavement care	All health care professionals who interact with bereaved parents should aim to attend professional development opportunities and to be familiar with the principles of bereavement care.
Health professionals with access to self-care	It is ok not to be ok after the death baby. All staff who care for bereaved parents before, during, and after the death of a baby will be affected emotionally. Health professionals are in the «helping» profession and when they cannot help this can bring up difficult emotions. Staff should have good access to information about effective self-care.

Modified from Sands Australian Principles of Bereavement Care: Miscarriage, Stillbirth and Newborn Death, 1st edition, May 2018.

Data on management of pregnancies after an unexplained stillbirth are scarce. Women should be encouraged to minimize the risk of stillbirth attributable to modifiable risk factors (eg, optimize glycemic control in the setting of diabetes). However, a 2018 Cochrane review found insufficient evidence to inform clinical practice regarding effective interventions to improve care for women with a history of stillbirth [124].

Risk of Stillbirth Recurrence Counseling

The evidence surrounding the recurrence risk of stillbirth remains controversial and limited [14]. Counseling can be hampered by insufficient information regarding the etiology of the previous stillbirth. In many cases, the previous stillbirth may be unexplained despite a thorough evaluation. In a systematic review and meta-analysis of 13 cohort and three case-control studies, increased risk of stillbirth was found among women with a history of any stillbirth (2.5%) compared with those with a history of live birth (0.4%) (pooled OR, 4.83; 95% CI, 3.77–6.18). In this meta-analysis, the authors were unable to pool the studies that specifically evaluated the risk of stillbirth in the setting of previous unexplained stillbirth. Two studies included in the systematic review reported adjusted risks for stillbirth in a subsequent pregnancy after previous unexplained stillbirth of 3.11 (95% CI, 0.72–13.50) and 1.00 (95% CI, 0.23–4.30) [125,126]. A retrospective analysis reported adjusted risks for unexplained stillbirth after one previous stillbirth of 4.18 (95% CI, 1.36–12.89) [127].

When specific risks for stillbirth are identified, the risk of recurrence may be better quantified (Table 1). Rates of recurrent fetal loss are higher in women with medical complications such as diabetes or hypertension or in those with obstetric problems with a significant recurrence risk, such as placental abruption. Despite reassurances, the patient is likely to be anxious and to require extra support [128].

Antepartum Surveillance

There are little data to guide the treating clinician in the antepartum surveillance of a patient who had a previous unexplained stillbirth. Compared with women whose first infant was live born, those with a previous stillborn infant are 2.5 times (95% CI, 1.4–4.7) more likely to have a subsequent stillbirth [16]. The risk of recurrent stillbirth may be increased as high as 10-fold depending on maternal race and characteristics of the previous stillbirth, such as etiology, gestational age, and presence of fetal growth restriction [129]. Using maternal linked cohort data, stillbirth occurred in 22.7 per 1,000 women with a previous stillbirth compared with 4.7 per 1,000 for those without such a history [130]. The etiology of a previous stillbirth also affects the ability of antenatal testing to prevent recurrences. However, for many cases of stillbirth the etiology is unknown [131].

For stillbirths associated with specific conditions, such as hypertension or diabetes, the fetal surveillance should be part of the recommended management guidelines for such conditions. For patients with a previous stillbirth at or after 32 0/7 weeks, once or twice weekly antenatal surveillance is recommended at 32 0/7 weeks or starting at 1–2 weeks before the gestational age of the previous stillbirth. For prior stillbirth that occurred before 32 0/7 weeks of gestation, individualized timing of antenatal surveillance may be considered. However, this approach is associated with potential morbidity and cost: rates of delivery for abnormal or equivocal testing were 16.3% at or before 39 weeks of gestation and 1% before 36 weeks of gestation. Similarly, the authors of one study estimate that antenatal testing before 37 weeks of gestation results in a 1.5% rate of iatrogenic prematurity for intervention based on false-positive test results [132]. The excess risk of infant mortality because of late preterm birth is 8.8 per 1,000 live births at 32–33 weeks of gestation and 3 per 1,000 at 34–36 weeks of gestation [133], and this must be considered in any strategy that may lead to iatrogenic late preterm birth.

Fetal Kick Counting for Women with History of Unexplained Stillbirth

Multiple studies have demonstrated that women who report decreased fetal movement are at increased risk for adverse perinatal outcomes [134]. Although fetal kick counting is an inexpensive test of fetal well-being, evidence of its effectiveness in preventing stillbirth remains uncertain [135,136]. One study demonstrated that a combination of providing uniform information to patients and improving

standardized guidelines for health care providers in the management of decreased fetal movement was associated with a reduction in stillbirth rates [137]. However, a large randomized study of fetal movement awareness with a primary outcome of stillbirth did not demonstrate a reduction in stillbirth rates, and there was an observed increase in interventions such as inductions and hospital admissions [138]. There are insufficient data to make specific recommendations regarding fetal kick counts. Best practices regarding fetal kick counting seems to involve encouragement of awareness of fetal movement patterns, being attentive to the complaint of reduced fetal movements, addressing the complaint in a systematic way, and the use of shared decision making to employ interventions safely [139].

Timing of Delivery

The decision to proceed with early delivery to prevent stillbirth must incorporate an understanding of the increased risks of maternal and neonatal complications compared with the potential benefits. Risks of pregnancy continuation will be variable and largely dependent on underlying maternal and fetal comorbidities in the current pregnancy. Deliveries before 39 weeks of gestation are associated with an increased risk of admission to neonatal special care units for respiratory complications and other neonatal morbidities; however, maternal anxiety with a history of stillbirth should be considered and may warrant an early term delivery (37 0/7 weeks to 38 6/7 weeks) in women who are educated regarding, and

Box 1

Management of Subsequent Pregnancy After Stillbirth

<p>Prepregnancy or Initial Prenatal Visit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detailed medical and obstetric history • Evaluation and workup of previous stillbirth • Determination of recurrence risk • Smoking cessation • Weight loss in obese women (prepregnancy only) • Genetic counseling if family genetic condition exists • Diabetes screen • Acquired thrombophilia testing: lupus anticoagulant as well as IgG and IgM for both anticardiolipin and β_2-glycoprotein antibodies • Support and reassurance
<p>First Trimester</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dating ultrasonography • First-trimester screen: pregnancy-associated plasma protein A, human chorionic gonadotropin, and nuchal translucency* or cell-free fetal DNA testing • Support and reassurance
<p>Second Trimester</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fetal sonographic anatomic survey at 18–20 weeks • Offer genetic screening if not performed in the first trimester or single marker alpha fetoprotein if first trimester screening already performed • Support and reassurance
<p>Third Trimester</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sonographic screening for fetal growth restriction after 28 weeks • Antepartum fetal surveillance starting at 32 weeks of gestation or 1–2 weeks earlier than previous stillbirth • Support and reassurance
<p>Delivery</p> <ul style="list-style-type: none"> • Planned delivery at 39 0/7 weeks of gestation or as dictated by other maternal or fetal comorbid conditions. In cases of severe patient anxiety, where there is a preference to proceed with early term delivery (37 0/7 weeks to 38 6/7 weeks) to prevent recurrent stillbirth, such decisions must incorporate the understanding of the increased risks of neonatal complications with early term delivery compared with the potential benefit.

Note. *Provides risk modification but does not alter management. (Adapted from Reddy UM. Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007;110:1151–64.)

accept, the associated neonatal risks. Ultimately, actual care and delivery interventions should be based on all potential aspects of the maternal and fetal conditions, as well as the risks and benefits associated with the suggested timing of delivery. When the suggested timing of delivery occurs during early term periods, timing of delivery must balance the maternal and newborn risk of early term delivery with the risks of further continuation of pregnancy. Amniocentesis for the determination of fetal lung maturity generally should not be used to guide the timing of delivery. Details of pregnancy management recommendations for women with a previous stillbirth are listed in Box 1.

REFERENCES

1. Health Canada. Special report on maternal mortality and severe morbidity in Canada. Enhanced surveillance: the path to prevention. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2004.
2. Centre for Maternal and Child Enquiries. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The eighth report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118(Suppl 1):1–203.
3. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014. Available at: [http://www.pregnancyhypertension.org/article/S2210-7789\(14\)00004-X/fulltext](http://www.pregnancyhypertension.org/article/S2210-7789(14)00004-X/fulltext). Accessed on February 28, 2014.
4. Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardio Clin* 2010; 28:571–86.
5. Redman CWG. The placenta, pre-eclampsia and chronic villitis. In: Redman CWG, Sargent IL SP, eds. *The human placenta*. Oxford: Blackwell Scientific; 1993:433–67.
6. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Cote AM, et al.; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011;377(9761):219–27.
7. Payne B, Magee LA, Menzies J, Cote AM, Hutcheon JA, Kyle P, et al.; PIERS Study Group. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:588–97.
8. Lampinen KH, Ronnback M, Groop PH, Kaaja RJ. Renal and vascular function in women with previous preeclampsia: a comparison of low and high-degree proteinuria. *Kidney Int* 2006;70:1818–22.
9. Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clinl Obstet Gynaecol* 2011;25:401–507.
10. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000038.
11. Kaur S, Picconi JL, Chadha R, Kruger M, Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:264.e1–4.
12. Payne BA, Kyle PM, Lim K, Lisonkova S, Magee LA, Pullar B, et al. An assessment of predictive value of the biophysical profile in women with preeclampsia using data from the full PIERS database. *Pregnancy Hypertens* 2013;3:166–71.
13. Urquia ML, Ying I, Glazier RH, Berger H, De Souza LR, Ray JG. Serious preeclampsia among different immigrant groups. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:348–52.
14. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee; Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRHS) Scholars. SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 206, March 2008. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(3 Suppl 1):S1–S48.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1122–31.
16. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):IX–XIV.
17. Why mothers die 2000–2002. The sixth report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press; 2004.

18. Rey E, Morin F, Boudreault J, Pilon F, Vincent D, Ouellet D. Blood pressure assessments in different subtypes of hypertensive pregnant women: office versus home patient- or nurse-measured blood pressure. *Hypertens Pregnancy* 2009;28:168–77.
19. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005;112:601–6.
20. Magee LA, Ramsay G, von Dadelszen P. What is the role of out-of-office BP measurement in hypertensive pregnancy? *Hypertens Pregnancy* 2008;27:95–101.
21. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1177–84.
22. Reinders A, Cuckson AC, Lee JT, Shennan AH. An accurate automated blood pressure device for use in pregnancy and pre-eclampsia: the Microlife 3BTO-A. *BJOG* 2005;112:915–20.
23. Villar J, Say L, Shennan A, Lindheimer M, Duley L, Conde-Agudelo A, et al. Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85 (Suppl 1):S28-S41.
24. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, Pastorelli G, Stangoni G, Angeli G, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999;282:1447–52.
25. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Circadian rhythm of blood pressure challenges office values as the «gold standard» in the diagnosis of gestational hypertension. *Chronobiol Int* 2003;20:135–56.
26. Eguchi, Kazuo O, Akihide O, Takako H, Chikako T, Kayo S, et al. [abstracts of American Society of Hypertension 27th Annual Scientific Meeting and Exposition]. *J Clin Hypertens* 2012;14(Suppl 1):doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00665.x.
27. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109:956–66.
28. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1416–9.
29. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10:74–9.
30. Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955–2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:98–104.
31. Mouthon L, Berezne A, Bussone G, Noel LH, Villiger PM, Guillemin L. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:84–91.
32. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011;39:641–52. doi: 10.1515/JPM.2011.098.
33. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8–15.
34. Scuzzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of pre-eclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(3):203.e1-203.e10.
35. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(3)CD004454.
36. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005;331:662.
37. Roberts D; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top Guideline No. 7. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010. Available at: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG%207.pdf>. Accessed on February 28, 2014.
38. Shennan AH, Redman C, Cooper C, Milne F. Are most maternal deaths from pre-eclampsia avoidable? *Lancet* 2012;379(9827):1686–7.
39. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.

Ю.П. Нерознак, Ю.В. Давидова

«Life style modification» у будь-який період життя жінки. Правда і міфи про сіль

Зізнаймося, що всі ми любимо сіль — далеко не всі дослухаються порад фахівців, що ми забагато її вживаємо і тим самим шкодимо власному здоров'ю.

З іншого боку, натрій є ключовим елементом харчової солі, без якого неможливий нормальний баланс рідини в організмі людини. У формі різних сполук натрій входить до складу крові, лімфи і травних компонентів, більше того, позитивно заряджений іон натрію активізує процеси передачі нервового сигналу, скорочення м'язових волокон та інші фізіологічні реакції.

Але надлишок натрію затримує в організмі рідину, зокрема, виникають набряки, до того ж посилюється спазм судин, що небезпечно для тих, хто страждає від захворювань серця і судин. За нестачі солі в раціоні організм використовує власні внутрішні резерви — компоненти з органів і тканин, тому людина, яка невинувато дотримується безсоллової дієти, спочатку відчуває слабкість у м'язах, далі швидко стомлюється, а її самопочуття стрімко погіршується.

Щоб уникнути подібних негараздів, досить, щоб у раціоні була певна кількість солі. У 2018 р. Всесвітня організація охорони здоров'я з метою профілактики гіпертонії і зниження ризику розвитку захворювань серця та інсульту прийняла рішення про зменшення споживання кухонної солі до 5 г/добу, що еквівалентно 2 г натрію.

З обережністю слід підходити до обмеження вживання солі вагітними і жінками, які годують, оскільки в цей період витрачається велика кількість солей. За їх недостатньої кількості в раціоні можуть з'являтися проблеми як і в мамі, так і в дитини. Надлишок вживання солі під час вагітності спричиняє негативні наслідки. Тому виникає питання застосування солі під час вагітності: зменшувати чи ні?

Надмірне вживання солі під час вагітності: наслідки

Нирки регулюють кількість натрію в крові, але їхня функція може порушитися в разі надмірного вживання солі. Якщо вміст натрію в крові стає занадто високим, організм затримує більше води. Вживання великої кількості солі протягом тривалого часу чинить надмірне

навантаження на артерії та призводить до тривалого підвищення артеріального тиску — гіпертонії [3].

Високий кров'яний тиск під час вагітності (відомий як гестаційна гіпертензія), своєю чергою, може збільшити ризик виникнення преєклампсії. Це ускладнення вагітності характеризується високим кров'яним тиском, протеїнурією і значними набряками, якщо його не лікувати, це може призвести до ускладнень, у тому числі передчасних пологів і серцево-судинних захворювань у подальшому житті. Одне велике дослідження показало, що вагітні жінки, які вживали натрій у дозі понад 3700 мг/добу, мали на 54% вищий ризик високого кров'яного тиску під час вагітності та на 20% ризик розвитку преєклампсії, порівняно з тими, хто вживав менше 2600 мг натрію щодня [9].

Системна гіпертензія є одним з основних факторів ризику розвитку серцевої недостатності. Ризик виникнення серцевої недостатності протягом життя зменшується при адекватному лікуванні артеріального тиску. Дані метааналізу свідчать про залежність «доза-реакція» між споживанням солі та підвищенням артеріального тиску [4]. У зведеному аналізі чотирьох великих проспективних досліджень, у яких взяли участь 133 118 пацієнтів, збільшення споживання натрію асоціювалося з підвищеним ризиком серцево-судинних подій та смертності порівняно з помірним споживанням натрію в популяціях гіпертоніків протягом 4 років [5]. Системна гіпертензія, якщо її не лікувати, є основним фактором ризику розвитку гіпертрофії лівого шлуночка. У популяції пацієнтів із гіпертонічною хворобою діастолічна дисфункція, гіпертрофія лівого шлуночка та ремоделювання артерій пов'язані з ексекрецією натрію з сечею, а обмеження споживання натрію — із регресом гіпертрофії лівого шлуночка [7,8].

Тіло людини виводить небажану рідину, фільтруючи кров через нирки через осмос, щоб забрати надлишки води з крові. Для цього потрібен баланс натрію і калію в кров'яному руслі. Дієта з високим вмістом солі змінює цей баланс, спричиняючи зниження функції нирок і виведення меншої кількості води, що призводить до підвищення артеріального тиску. Це порушує функціональну активність нирки,

що викликає хронізацію процесу. Показано, що велике споживання солі збільшує кількість білка в сечі, що є основним фактором ризику зниження функції нирок. Також з'являється все більше доказів, що значне споживання солі може спровокувати погіршення захворювання нирок в осіб із нефропатією [1].

Окрім того, дієта з високим вмістом солі є фактором ризику захворювання нирок і пов'язана з утворенням ниркових каменів. Кальцій у сечі, головний компонент ниркових каменів, підвищується за допомогою дієти з високим вмістом солі, що збільшує ризик утворення каменів. Багато досліджень довели, що зменшення споживання солі може зменшити екскрецію кальцію та повторне виникнення ниркових каменів [1].

Імовірно, велике споживання солі може бути одним із кількох факторів, що посилюють остеопороз. Це може бути особливо актуальним у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, які вже мають підвищену екскрецію кальцію з сечею і в довгостроковій перспективі можуть мати вищий ризик розвитку остеопорозу. Обмеження вживання солі зменшує виведення кальцію з сечею і, можливо, як і тіазидні діуретики, може бути корисним у довгостроковій профілактиці демінералізації кісток [6].

Усе це не означає, що під час вагітності слід дотримуватися дієти з низьким вмістом натрію. Достатня кількість натрію є критично важливою для вагітності та внутрішньоутробного розвитку дитини.

Насправді адекватна кількість вживання натрію необхідна під час вагітності, оскільки це підтримує нормальний баланс рідини та мінеральних речовин в організмі. Сіль відіграє інші важливі ролі, у тому числі допомагає передачі нервових імпульсів і функціонуванню м'язів. Йодована сіль особливо важлива в споживанні під час вагітності. Йод — це мікроелемент, доданий до кухонної солі, який підтримує нормальний розвиток мозку та нервової системи плода [2].

Усе це свідчить про те, що під час вагітності споживання солі має залишатися нормальним, і не варто доводити його до крайнощів. Шкідливими є як недостатність солі, так і її надмірне споживання. Однак хоча багато досліджень показали, що дієти з низьким вмістом натрію приносять користь тим, хто страждає від серцевої недостатності, інші відзначають, що не обмежувальні дієти призводять до кращих результатів. Наприклад, дослідження, проведене на 833 особах із серцевою недостатністю, показало, що дієта з обмеженим вмістом натрію (менше 2500 мг/добу) асоціюється зі значно вищим ризиком смерті або госпіталізації, порівняно з дієтою з необмеженим натрієм (від 2500 мг/добу).

Трапляються ситуації (підвищений артеріальний тиск, токсикоз, захворювання нирок і печінки, наявність у другій половині вагітності ускладнень), за яких під час вагітності слід істотно зменшити кількість вживаної солі. Але якщо вагітність перебігає нормально і жінка добре почувається, то кількість вживаної солі змінювати не варто.

References/Література

1. Action on Salt. (2021). Kidney disease and kidney stones. URL: <http://www.actiononsalt.org.uk/salthealth/factsheets/kidney>.
2. Colleen de Bellefonds. (2021). Salty foods during pregnancy. URL: https://www.babycenter.com/pregnancy/diet-and-fitness/is-it-safe-to-eat-a-lot-of-salty-foods-during-pregnancy_2348.
3. He FJ, Li J, MacGregor GA. (2013). Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 4: CD004937.
4. He FJ, Li J, Macgregor GA. (2013). Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 346: f1325. doi: 10.1136/bmj.f1325.
5. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F et al. (2016). Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: A pooled analysis of data from four studies. *Lancet*. 388: 465–475. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30467-6.
6. Roberto Boero, Angelo Pignataro, Francesco Quarello. (2002, May-Jun). Salt intake and kidney disease. *15 (3): 225–229*.
7. Safar ME, Temmar M, Kakou A, Lacolley P, Thornton SN. (2009). Sodium intake and vascular stiffness in hypertension. *Hypertension*. 54: 203–209. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129585.
8. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. (1988). Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation*. 78: 951–956. doi: 10.1161/01.CIR.78.4.951.
9. World Health Organization. (2011). Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. WHO.

Алиева Шафаг Эльдар кызы

Особенности мазков Папаниколау у женщин репродуктивного периода жизни с папилломавирусом 16, 18

Азербайджанский медицинский университет

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 96-97; doi 10.15574/PP.2021.86.96

Согласно современным данным, заболевания шейки матки возникают неслучайно. Предраковые поражения варьируются от человека к человеку и через определенный период становятся инвазивными. Потребность в специфических диагностических методах для раннего выявления рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста всегда остается актуальной. На протяжении многих лет проводятся многочисленные диагностические, цитологические и гистологические исследования для выявления злокачественных поражений шейки матки. Вирус папилломы человека (ВПЧ) — это широко распространенная инфекция, передающаяся половым путем, которая выявляется как у женщин, так и у мужчин во всем мире и играет важную роль в развитии заболевания шейки матки. Это самый распространенный вирус, передающийся половым путем, в Соединенных Штатах Америки. Впервые в 1942 г. Папаниколау подчеркнул возможность использования мазков (РАР-мазки) из шейки матки и из влагалища для диагностики заболевания шейки матки. Препараты РАР-мазков представляют собой в основном многослойные плоские эпителиальные клетки экзоцервикса и влагалища, эндоцервикальные цилиндрические клетки, в том числе мононуклеарные и полинуклеарные воспалительные клетки, попадающие с помощью диапедеза во влагалище из поверхности эпителиального слоя, смешивающиеся с мукоидной жидкостью, вырабатываемой эндоцервикальным эпителием.

Цель — выявить неопластические изменения шейки матки, используя объективные критерии цитологического исследования.

Материал и методы. В исследование включены 100 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) в период 2015–2020 гг.: 20 женщин — в контрольную группу (I группа) и 80 — в группу высокого риска рака шейки матки (II группа — основная группа). Женщины II группы также разделены на 2 подгруппы: II А — с патологией шейки матки (n=41); II В — без патологии шейки матки (n=39). В исследование включены пациентки с положительным результатом ВПЧ 16/18, в том числе пациентки, в РАР-мазках которых выявлены внутриклеточные повреждения. РАР-мазки включены в исследование по следующим критериям. В мазках выявлено достаточное количество клеток плоского эпителия и сохранена их целостность. Эндоцервикальные клетки отслежены во всех РАР-мазках. Обследование проведено по меньшей мере с 5 клетками в каждой, неполностью, и с 2 кластерами эндоцервикальных железистых или плоскоклеточных метапластических клеток. Клетки плоского эпителия покрывали не менее 10% препарата. Кровянистые, технически артефактические препараты без клинических данных не изучались. Уровень дефицита не превышал 3%, и высокие процентные ставки по артефактам не были включены в исследование. Несмотря на небольшое количество клеток при наличии аномальных клеток, это однозначно признано достаточным.

Результаты. При интерпретации результатов РАР-мазков выявлены 35 пациенток с LSIL, 21 пациент с HSIL. Серотипы ВПЧ 16, 18 обнаружены у 24 из этих пациенток. У женщин II В подгруппы при повторном взятии анализов не установлены патологические изменения шейки матки.

Выводы. У женщин репродуктивного возраста с позитивным ВПЧ 16, 18 для диагностики предраковых заболеваний шейки матки взятие РАР-мазков является неотъемлемой частью исследования. В результате исследования выявлено, что, несмотря на отсутствие клинической картины, выявляются патологические изменения на уровне клеток.

Ключевые слова: HPV16, 18, ASCUS, LSIL, HSIL, PAP.

Features of Pap smears in women of reproductive life with papillomavirus 16, 18

Aliyeva Shafag Eldar

Azerbaijan Medical University

Introduction. According to modern data, cervical diseases do not occur by chance. Precancerous lesions vary from person to person and become invasive over time. The need for specific diagnostic methods for early detection of cervical cancer in women of reproductive age always remains relevant. Over the years, numerous diagnostic, cytological and histological studies have been carried out to identify malignant lesions of the cervix. Human papillomavirus (HPV) is a widespread sexually transmitted infection that affects both women and men around the world and plays an important role in the development of cervical disease. It is the most common sexually transmitted virus in the United States of America. For the first time in 1942, Papanicolaou emphasized the possibility of using smears (PAP smears) from the cervix and from the vagina to diagnose cervical disease. PAP preparations of smears are mainly multilayered flat epithelial cells of the ectocervix and vagina, endocervical cylindrical cells, including mononuclear and polynuclear inflammatory cells that enter the vagina through diapedesis from the surface of the epithelial layer, mixing with the mucoid fluid produced by the endocervical epithelial fluid.

Purpose — using objective criteria for cytological examination to identify neoplastic changes in the cervix.

Materials and methods. The study included 100 women of reproductive age (18–45 years old) during 2015–2020. Of these, 20 were in the control group (group I — control) and 80 — in the high-risk group for cervical cancer (group II — the main group). Group II women were also divided into 2 subgroups: II А — with pathology of the cervix (n=41), II В — without pathology of the cervix (n=39). The study included patients with a positive result on HPV 16/18 including patients whose PAP smears revealed intracellular damage. Pap smears were included in the study according to the following criteria. The smears contained a sufficient number of squamous epithelial cells and their integrity was preserved. Endocervical cells were monitored in all PAP smears. The examination was carried out with at least 5 cells in each, not completely, and with 2 clusters of endocervi-

cal glandular or squamous metaplastic cells. Squamous epithelial cells covered at least 10% of the preparation. Bloody, technically artifactic preparations without clinical data have not been studied. The deficit rate did not exceed 3%, and high interest rates on artifacts were not included in the study. Despite the small number of cells in the presence of abnormal cells, this was unequivocally considered sufficient.

Results. Interpretation of PAP smear results identified n=35 ASCUS patients, n=24 LSIL, n=21 HSIL patients in the PAP smear positive reproductive age group. HPV serotypes 16,18 were found in 24 of these patients. In women of the II B subgroup, no pathological changes in the cervix were observed.

Conclusions. In women of reproductive age with positive HPV 16, 18, for the diagnosis of precancerous diseases of the cervix, taking pap smears is an integral part of the study. As a result of the study, it was revealed that, despite the absence of a clinical picture, pathological changes at the cell level are detected.

Key words: HPV16, 18, ASCUS, LSIL, HSIL, PAP.

Особливості мазків Папаніколау в жінок репродуктивного періоду життя з папіломавірусом 16, 18

Алієва Шафаг Ельдар кизи

Азербайджанський медичний університет

За сучасними даними, захворювання шийки матки виникають не випадково. Передракові ураження варіюються від людини до людини і через певний період стають інвазивними. Потреба в специфічних діагностичних методах для раннього виявлення раку шийки матки в жінок репродуктивного віку завжди залишається актуальною. Протягом багатьох років проводяться численні діагностичні, цитологічні і гістологічні дослідження для виявлення злоякісних уражень шийки матки.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) — це значно поширена інфекція, що передається статевим шляхом, яка виявляється як у жінок, так і в чоловіків у всьому світі і відіграє важливу роль у розвитку захворювань шийки матки. Це найпоширеніший вірус, що передається статевим шляхом, у Сполучених Штатах Америки. Уперше в 1942 р. Папаніколау підкреслив можливість застосування мазків (РАР-мазки) із шийки матки і з піхви для діагностики захворювання шийки матки. Препарати РАР-мазків являють собою переважно багаточарові плоскі епітеліальні клітини ектоцервіксу і піхви, ендocerвікальні циліндричні клітини, у тому числі мононуклеарні і полінуклеарні запальні клітини, які потрапляють за допомогою діapedезу в піхву з поверхні епітеліального шару, що змішуються з мукоїдною рідиною, яка виробляється ендocerвікальним епітелієм.

Мета — виявити неопластичні зміни шийки матки, використовуючи об'єктивні критерії цитологічного дослідження.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 100 жінок репродуктивного віку (18–45 років) у період 2015–2020 рр.: 20 жінок — до контрольної групи (I група) і 80 — до групи високого ризику раку шийки матки (II група — основна група).

Жінки II групи поділені на 2 підгрупи: II А — з патологією шийки матки (n=41); II В — без патології шийки матки (n=39). До дослідження залучено пацієнтів із позитивним результатом ВПЛ 16/18, у тому числі пацієнтів, у РАР-мазках яких виявлено внутрішньоклітинні пошкодження. РАР-мазки включені в дослідження за такими критеріями. У мазках виявлено достатню кількість клітин плоского епітелію і збережено їх цілісність. Ендocerвікальні клітини виявлено в усіх РАР-мазках. Обстеження проведено щонайменше з 5 клітинами в кожній, неповністю, і з 2 кластерами ендocerвікальних залістистих або плоскоклітинних метапластичних клітин. Клітини плоского епітелію покривали не менше 10% препарату. Кров'янисті, технічно артефактичні препарати без клінічних даних не вивчалися. Рівень дефіциту не перевищував 3%, і високі процентні ставки по артефактах не були включені до дослідження. Незважаючи на невелику кількість клітин за наявності аномальних клітин, це однозначно визнано достатнім.

Результати. Під час інтерпретації результатів РАР-мазків виявлено 35 пацієнтів з ASCUS, 24 пацієнти з LSIL, 21 пацієнт з HSIL. Серотипи ВПЛ 16, 18 виявлені у 24 з цих пацієнтів. У жінок II Б підгрупи при повторному взятті аналізів не встановлені патологічні зміни шийки матки.

Висновки. У жінок репродуктивного віку з позитивним ВПЛ 16, 18 для діагностики передракових захворювань шийки матки взяття РАР-мазків є невід'ємною частиною дослідження. У результаті дослідження виявлено, що, незважаючи на відсутність клінічної картини, виявляються патологічні зміни на рівні клітин.

Ключові слова: HPV16, 18, ASCUS, LSIL, HSIL, PAP.

References/Література

1. Beckman CRB et al. (2002). APGO Objectives. Cervical neoplasia and carcinoma. In Beckman CRB et al. editors. Obstetrics and Gynecology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 547–565.
2. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. (2011). Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: A sub analysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 12: 880–90.
3. Kulkarni SS, Kulkarni SS, Vastrad PP, et al. (2011). Prevalence and distribution of high risk human papillomavirus (HPV) Types 16 and 18 in Carcinoma of cervix, saliva of patients with oral squamous cell carcinoma and in the general population in Karnataka, India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 12(3): 645–648.
4. Meisels. A ve Fortin. R. (1976). Condylomatous lesions of the servix and vagina. I cytologic paterrens. *Acta Cytol.* 20: 505–509.
5. Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. 2003. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa, Ontario, Canada: CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment).
6. Zhao FH, Lewkowitz AK, Hu SY, et al. (2012). Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies. *Int J Cancer.* 131: 2929–38.

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), завіреною круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, 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.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

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) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) 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.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

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. Нумери 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. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

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.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. 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 в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) 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 і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

30^{-а} Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (M) Лівобережна



IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



International
Dental
Forum

VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор:

PREMIER EXPO

Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDEXPERT

ANTIBIOTIC RESISTANCE



4th INTERNATIONAL CONGRESS

NOVEMBER, 13–14, 2021

[ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM](https://antibiotic-congress.com)