ISSN: 2706-8757

Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

3 (87) 2021
Наш підписний індекс 22811

АКУШЕРСТВО

ГІНЕКОЛОГІЯ

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2021

Група компаній
МедЕксперт

EXPERT STUDIO
Юлії Давидової

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

ЗАПРОШУЄМО ВАС НА ФАХОВУ ШКОЛУ ЕКСПЕРТ СТУДІО Ю. ДАВИДОВОЇ. АКАДЕМІЯ СУЧАСНИХ ПОЛІПРОФІЛЬНИХ СПЕЦІАЛІСТІВ

«ЗАХИСТ РЕПРОДУКТИВНОГО ТА СОМАТИЧНОГО ЗДОРОВ'Я» СЕЗОН 2021

КАЛЕНДАР ЗАХОДІВ НА САЙТІ
med-expert.com.ua

Call-center ГК МедЕксперт
+38 044 334-50-28
+38 096-338-65-75

info@med-expert.com.ua

med-expert.com.ua

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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический журнал

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Березенко В.С. (м. Київ, Україна)
Булавенко О.В. (м. Вінниця, Україна)
Волоха А.П. (м. Київ, Україна)
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)
Говсеєв Д.О. (м. Київ, Україна)
Гордієнко І.Ю. (м. Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (м. Мюнхен, Німеччина)
Дронов О.І. (м. Київ, Україна)
Дубров С.О. (м. Київ, Україна)
Задорожна Т.Д. (м. Київ, Україна)
Зайченко Г.В. (м. Київ, Україна)
Зелінська М. (м. Вроцлав, Польща)
Знаменська Т.К. (м. Київ, Україна)
Камінський В.В. (м. Київ, Україна)
Карпов І.О. (м. Мінськ, Білорусь)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Лаббе Андре (Клермон-Ферран-д'Естенд, Франція)
Лазоришинець В.В. (м. Київ, Україна)
Лапшин В.Ф. (м. Київ, Україна)
Ліві П. (Флоренція, Італія)
Лиманська А.Ю. (м. Київ, Україна)
Медведєв М.В. (м. Дніпро, Україна)
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Няньковський С.Л. (м. Львів, Україна)
Огородник А.О. (м. Київ, Україна)
Рудзевічієне О. (м. Вільнюс, Литва)
Слєпов О.К. (м. Київ, Україна)
Уманець Т.Р. (м. Київ, Україна)
Хусаин Ш. (Лондон, Великобритания)
Ципкун А.Г. (м. Київ, Україна)
Чернишов В.П. (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 № 10 від 23.09.2021 р.
Підписано до друку 28.09.2021 р.

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95
Загальний наклад 5000 прим.
Зам. №29.09/01 від 29.09.2021
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 науковометричних, 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 Volodimyrivna —** Professor of the Medical Sciences, Professor, the Master of Public Administration, the Head of obstetrical problems of an extragenital pathology department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
DEPUTY HEAD EDITOR:	**Dronova Victoria Leonidivna** – Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv **Kvashnina Lyudmila Viktorivna** – Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the medical problems of healthy child and premorbid conditions department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv **Omelchenko Lyudmila Ivanivna** – Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
SCIENTIFIC ADVISERS:	**Ventskivsky 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 Vlolodymyrovich** – 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
SCIENTIFIC EDITOR:	**Vergolyas Maya —** Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Medical and Preventive Disciplines of International European University, Adviser to the Director on Scientific Affairs Educational and Scientific institute «European Medical School»
PROJECT DIRECTOR	**Bakhtiarova Dana Olegivna**
LAYOUT AND DESIGN	**Shcherbatykh Vlolodymyr Stanislavovych**
EXECUTIVE EDITOR	**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'kovskyi S.L. (Lviv, Ukraine)
Ogorodnyk A.O. (Kyiv, Ukraine)
Rudzeviciene O. (Vilnius, Lithuania)
Sliepov O.K. (Kyiv, Ukraine)
Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Husain S. (London, Great Britain)
Tsypkun 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 КВ 24103-13943 ПР 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. 10 from 23.09.2021
Passed for printing 28.09.2021

Mailing address:
GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC,
«Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics»,
p/b 80, Kyiv, 04211, Ukraine,
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua;
seminar@med-expert.com.ua
http://med-expert.com.ua

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 5 000 copies.
Ord. No. 29.09/01 from 29.09.2021
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

3 (87) 2021

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Коломієць О.В.
Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з безплідністю різного ґенезу в анамнезі 5

Матвісів М.В.
Оцінка ризику внутрішньоутробного інфікування плода у вагітних жінок з хронічним гепатитом В 12

Скрипченко Н.Я., Невишна Ю.В.
Оцінка стану особистої та ситуативної тривожності, показників стрес-реалізуючої і стрес-лімітуючої систем організму як маркера ефективності допологової підготовки 17

Саида Нураддин кызы Рустамова
Проблемы питания и факторы формирования здоровья детей первого года жизни 23

Ігнатова Т.Б., Майдан І.С.
Функціональні можливості серцевого ритму залежно від особливостей вегетативного гомеостазу в дітей молодшого шкільного віку 30

Пилюк І.І.
Оптимізація комплексної терапії пневмоній у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання 38

Омельченко Л.І., Муквіч О.М., Д.Л. Ісмакаєва, О.А. Бельська, Т.А. Людвік
Концентрація 25(OH)D у сироватці крові та окремі аспекти клінічного перебігу ювенільної склеродермії 44

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Kolomiiets E.V.
Colposcopic and cytological parallels in pregnant women with a history of infertility of various genesis 5

Matvisiv M.V.
Risk assessment of intrauterine infection in pregnant women with chronic hepatitis B 12

Skripchenko N.Y., Nevyshna Y.V.
Assessment of the state of personal and situational anxiety and indicators of stress-implementing and stress-limiting systems of the organism as marker efficiency the antenatal preparation 17

Saida Nuraddin Rustamaova
Nutritional problems and factors of forming the health of children of the first year 23

Ihnatova T.B., Maidan I.S.
Functional capabilities of the heart rate depending on the characteristics of homeostasis among primary-school-age children 30

Pylyuk I.I.
Optimization of pneumonia complex therapy in children with acute respiratory diseases 38

Omelchenko L.I., Mukvich O.M., Ismakaeva D.L., Belskaya O.A., Ludvik T.A.
Concentration of 25(OH)D in blood serum and certain aspects of the clinical course of juvenile scleroderma 44

Лісецька І.С., Рожко М.М.
Рівень санітарно-гігієнічних знань щодо гігієни ротової порожнини в осіб підліткового та юнацького віку, які палять 51

Lisecka I.S., Rozhko M.M.
The level of sanitary and hygienic knowledge on oral hygiene in teenagers and young adults who smoke

ОГЛЯДИ

REVIEWS

Іщенко Г.І.
Альтернативні методи у веденні прееклампсії. Аналітичний огляд 56

Ischenko G.I.
Alternative methods in the management of preeclampsia. Analytical inspection

Наумчик О.М., Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю.
Сучасні підходи до перинатального менеджменту при тромбоцитопенії під час вагітності 64

Naumchik O.M., Davydova Iu.V., Limanska A.Yu.
Modern approaches for perinatal management in thrombocytopenia during pregnancy

Гаспарян К.А.
Бактеріальний вагіноз та вульвовагінальний кандидоз у жінок репродуктивного віку з надлишковою масою тіла та ожирінням (огляд літератури) 70

Gasparyan K.A.
Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in women of reproductive age with overweight and obesity (literature review)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

CLINICAL CASE

Дронова В.Л., Дронов О.І., Мокрик О.М., Бакунець П.П., Бакунець Ю.П.
Клінічний випадок гострої кишкової непрохідності під час вагітності в пацієнтки з ектракорпоральним запліднennям та великим інтергенетичним інтервалом 77

Dronova V.L., Dronov O.I., Mokrik O.M., Bakunets P.P., Bakunets Yu.P.
Clinical case of sharp bowel obstruction during pregnancy for a patient with an extracorporal impregnation and large intergenic interval

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

Повідомлення підкомітету ISTH SSC з проблем жіночого здоров'я при тромбозі та гемостазі: дослідження антикоагуляції у вагітних із механічними серцевими клапанами. Рекомендації та керівництво 83

Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis: A Survey on Anticoagulation for Mechanical Heart Valves in Pregnancy Recommendations and guidelines

УВАГА!

Передплатити журнал «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» можна в будь-якому відділенні «Укрпошти».

Передплатний індекс «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» — **22811**

УДК 618.3-072.1:618.177-092-071

О.В. Коломієць

Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з безплідністю різного ґенезу в анамнезі

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 5-11; doi 10.15574/PP.2021.87.5

For citation: Kolomiiets EV. (2021). Colposcopic and cytological parallels in pregnant women with a history of infertility of various genesis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 5-17. doi 10.15574/PP.2021.87.5

Шляхом кольпоскопічного та цитологічного методів дослідження вивчено стан шийки матки у вагітних з безплідністю різного ґенезу в анамнезі. Отримані дані свідчать про підвищений рівень передракової патології шийки матки у вагітних з трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю в анамнезі порівняно з вагітними, які мали ендокринну безплідність.

Мета — визначити взаємозв'язок між характером і ступенем вираженості кольпокоскопічних та цитологічних змін на шийці матки у вагітних з безплідністю в анамнезі.

Матеріали та методи. Обстежено 101 жінку: 14 вагітних, які мали в анамнезі ендокринну безплідність, — 1-ша група; 27 вагітних, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального ґенезу, — 2-га група; 40 вагітних, які мали поєднану безплідність, — 3-тя група, а також 20 здорових вагітних, які не мали безплідності в анамнезі, — 4-та група.

Методи оцінки стану шийки матки у вагітних — відеокольпоскопічний та цитологічний (на склі).

Результати. Нормальні цитологічні зміни (NILM) виявлено: у 1-й групі — у 8 (57,2%), у 2-й групі — у 15 (55,6%), у 3-й групі — 23 (57,5%), у 4-й групі — у 14 (70,0%) вагітних. Доброякісні цитологічні та ASCUS ознаки відмічено: у 1-й групі — у 5 (35,7%), у 2-й групі — у 6 (22,2%), у 3-й групі — у 10 (25,0%), у 4-й групі — у 5 (25,0%) пацієнток. Передраки (LSIL+HSIL) встановлено: у 1-й групі — в 1 (7,1%), у 2-й групі — у 6 (22,2%), у 3-й групі — у 9 (22,5%) жінок, а в 4-й групі передраків не виявлено цитологічно.

Нормальні кольпоскопічні ознаки (багатошаровий плоский епітелій) виявлено: у 3-й групі — в 11 (27,5%), у 2-й групі — у 8 (29,6%), у 1-й групі — у 7 (50,0%) вагітних. Доброякісні кольпоскопічні зміни (ектопія, відкриті залози, Наботові кісти, децидуоз) відмічено: у 3-й групі — у 19 (47,5%), у 2-й групі — у 16 (59,3%), у 1-й групі — у 6 (42,9%), у 4-й групі — у 5 (35,7%) пацієнток.

Наведені дані свідчать про те, що передраки при кольпоскопії встановлено: у 3-й групі — у 9 (22,5%), у 2-й групі — у 3 (11,1%), у 1-й групі — в 1 (7,1%), у 4-й групі — в 1 (5,0%) жінки. Кольпоскопічних ознак інвазивного росту не виявлено в жодній групі.

Висновки. Проведене дослідження вказує на підвищений рівень передракової патології шийки матки у вагітних з трубно-перитонеальною і поєднаною безплідністю в анамнезі. Досить значний відсоток передракових станів шийки матки (у 2-й групі — у 6 (22,2%) і у 3-й групі — у 9 (22,5%) жінок) свідчить про те, що за наявності вірусу папіломи людини та інших статевих інфекцій, а також зі збільшенням віку ймовірність самоелімінації вірусу папіломи знижується.

Усім вагітним після тривалого лікування безплідності слід обов'язково при першому відвідуванні жіночої консультації провести кольпоскопічний огляд, крім взяття цитологічного мазка. За виявлення LSIL і HSl у цій категорії жінок необхідно забезпечити кольпоскопічний і цитологічний контроль 1 раз на 3 місяці під час вагітності, при цьому обов'язково виконувати полімеразну реакцію вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику (ПЛР ВПР ВКР).

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: патологія шийки матки, вагітність після безплідності, відеокольпоскопія, цитологія.

Colposcopic and cytological parallels in pregnant women with a history of infertility of various genesis

E.V. Kolomiiets

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

The state of the cervix was studied in pregnant women with a history of infertility of various genesis by colposcopic and cytological research methods. The data obtained indicate an increased level of precancerous pathology of the cervix in pregnant women with a history of tubo-peritoneal and concomitant infertility, compared with pregnant women who had endocrine infertility.

Purpose — to determine the relationship between the nature and severity of colpocoscopic and cytological changes in the cervix in pregnant women who had a history of infertility.

Materials and methods. 101 women were examined: 14 pregnant women with a history of endocrine infertility, group 1; 27 pregnant women with a history of tuboperitoneal infertility — group 2; 40 pregnant women, had combined infertility — group 3, 20 healthy pregnant women with no history of infertility — group 4. Methods for assessing the state of the cervix in pregnant women — video colposcopic and cytological (on glass).

Results. Normal cytological changes (NILM) were found: in group 1–8 (57.2%), in group 2 — in 15 (55.6%), in group 3 — in 23 (57.5%), in group 4, 14 (70.0%) pregnant women. Benign cytological and ASCUS signs were: in group 1 — in 5 (35.7%), in group 2 — in 6 (22.2%), in group 3 — in 10 (25.0%), in group 4 — in 5 (25%) patients. Precancer (LSIL+HSIL): in group 1 — in 1 (7.1%), in group 2 — in 6 (22.2%), in group III — in 9 (22.5%) women, and in group 4, no precancers were found cytologically.

Normal colposcopic signs (stratified squamous epithelium) were found: in group 3 — in 11 (27.5%), in group 2 — in 8 (29.6%), and in group 1 — in 7 (50.0%) pregnant women. And benign colposcopic changes (ectopia, open glands, Nabotovi cysts, deciduosis): in group 3 — in 19 (47.5%), in group 2 — in 16 (59.3%), in group 1 — in 6 (42.9%), in group 4 — in 5 (35.7%) patients.

Our data indicate that precancers during colposcopy occurred: in group 3 — in 9 (22.5%), in group 2 — in 3 (11.1%), in group 1 — in 1 (7.1%), in group 4 — in 1 (5.0%) women. No colposcopic signs of invasive growth were found in any of the groups.

Conclusions. The study revealed an increased level of precancerous pathology of the cervix in pregnant women with a history of tubo-peritoneal and concomitant infertility. A fairly high percentage of precancerous conditions of the cervix in group 2 — in 6 (22.2%) and in group 3 — in 9 (22.5%) women indicates that in the presence of Human papillomavirus (HPV) and other genital infections and with increasing age, the probability self-elimination of the papilloma virus is reduced.

After long-term infertility treatment, all pregnant women must undergo a colposcopic examination at the first visit to the antenatal clinic, in addition to taking a cytological smear.

If LSIL and HSIL are found in this category of women, colposcopic and cytological control once every 3 months during pregnancy with mandatory HPV PCR HCR.

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 author.
Key words: pathology of the cervix, pregnancy after infertility, video colposcopy, cytology.

Кольпоскопически-цитологические параллели у беременных с бесплодием различного генеза в анамнезе

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

Путём кольпоскопического и цитологического методов исследования изучено состояние шейки матки у беременных с бесплодием различного генеза в анамнезе. Полученные данные свидетельствуют о повышенном уровне предраковой патологии шейки матки у беременных с трубно-перитонеальным и сочетанным бесплодием в анамнезе по сравнению с беременными, у которых эндокринное бесплодие.

Цель — определить взаимосвязь между характером и степенью выраженности кольпоскопических и цитологических изменений на шейке матки у беременных с бесплодием в анамнезе.

Материалы и методы. Обследована 101 женщина: 14 беременных, имевших в анамнезе эндокринное бесплодие, — 1-я группа; 27 беременных, имевших в анамнезе бесплодие трубно-перитонеального генеза, — 2-я группа; 40 беременных, имевших сочетанное бесплодие, — 3-я группа, 20 здоровых беременных, не имевших бесплодия в анамнезе, — 4-я группа.

Методы оценки состояния шейки матки у беременных — видеокольпоскопический и цитологический (на стекле).

Результаты. Нормальные цитологические изменения (NILM) выявлены: в 1-й группе — у 8 (57,2%), во 2-й группе — у 15 (55,6%), в 3-й группе — у 23 (57,5%), в 4-й группе — у 14 (70,0%) беременных. Доброкачественные цитологические и ASCUS признаки обнаружены: в 1-й группе — у 5 (35,7%), во 2-й группе — у 6 (22,2%), в 3-й группе — у 10 (25,0%), в 4-й группе — у 5 (25,0%) пациенток. Предраки (LSIL+HSIL) определены: в 1-й группе — у 1 (7,1%), во 2-й группе — у 6 (22,2%), в 3-й группе — у 9 (22,5%) женщин, а в 4-й группе предраков не обнаружено цитологически.

Нормальные кольпоскопические признаки (многослойный плоский эпителий) обнаружены: в 3-й группе — у 11 (27,5%), во 2-й группе — у 8 (29,6%), в 1-й группе — у 7 (50,0%) беременных. Доброкачественные кольпоскопические изменения (эктопия, открытые железы, Наботовы кисты, децидуоз) выявлены: в 3-й группе — у 19 (47,5%), во 2-й группе — у 16 (59,3%), в 1-й группе — у 6 (42,9%), в 4-й группе — у 5 (35,7%) пациенток.

Полученные данные свидетельствуют о том, что предраки при кольпоскопии имели место: в 3-й группе — у 9 (22,5%), во 2-й группе — у 3 (11,1%), в 1-й группе — у 1 (7,1%), в 4 группе — у 1 (5,0%) женщин. Кольпоскопических признаков инвазивного роста не обнаружено ни в одной группе.

Выводы. Проведенное исследование выявило повышенный уровень предраковой патологии шейки матки у беременных с трубно-перитонеальным и сочетанным бесплодием в анамнезе. Достаточно высокий процент предраковых состояний шейки матки (во 2-й группе — у 6 (22,2%), в 3-й группе — у 9 (22,5%) женщин) свидетельствует о том, что при наличии вируса папилломы человека и других половых инфекций и с увеличением возраста вероятность самоэлиминации вируса папилломы снижается.

Всем беременным после длительного лечения бесплодия обязательно при первой явке в женскую консультацию следует проводить кольпоскопический осмотр, кроме взятия цитологического мазка.

При обнаружении LSIL и HSIL в этой категории женщин необходим кольпоскопический и цитологический контроль 1 раз в 3 месяца во время беременности и обязательно полимеразная цепная реакция вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ПЦР ВПЧ ВКР).

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: патология шейки матки, беременность после бесплодия, видеокольпоскопия, цитология.

Вступ

Загальновідомо, що будь-яка вагітність, навіть у здорової жінки, супроводжується значними гормональними змінами [2]. А вагітність після лікування безплідності, як ендокринного, так і трубно-перитонеального ґенезу, відрізняється значним відсотком акушерських і перинатальних ускладнень.

Багаторічні дослідження, проведені в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», показали, що жіноча безплідність здебільшого пов'язана з перенесеними запальними захворюваннями, імунними та гормональними розладами. Найпоширенішою формою безплідності є трубно-перитонеальна патологія — 35,0%, у тому числі сактосальпінгси — 23,7%; безплідність, пов'язана з синдромом полікістозних яєчників, тобто ендокринна, — 32,0%, з ендометріозом — 21,0%, з лейоміомою матки — 9,4%, з аномаліями розвитку матки — 4,6%. Також це дало змогу визначити, що тільки у 25% жінок з безплідністю трубно-перитонеального ґенезу гормональна функція відповідала такій у здорових жінок, а в переважної більшості у 75% вона була порушена.

На сьогодні залишаються недостатньо вивченими питання стану шийки матки під час вагітності в жінок з ендокринною, трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю в анамнезі [5,8].

Актуальність вивчення цієї проблеми обумовлена не лише високою частотою зазначеної патології, розвитком її в жінок соціально активного віку та можливістю розвитку злоякісних форм, але й недостатньою ефективністю існуючих методів діагностики і лікування [2,7].

Загальновідомо, що вагітність з властивим їй фізіологічним імунодефіцитом чинить вкрай несприятливий — стимулюючий вплив на клінічний перебіг доброякісних і передракових патологічних процесів шийки матки, прискорюючи виникнення раку [1–3]. Останнім часом відзначається тенденція до збільшення частоти передраку і раку шийки матки (РШМ) у жінок

репродуктивного віку, яку пов'язують зі збільшенням кількості інфекцій, що передаються статевим шляхом [5,7].

До факторів ризику розвитку фонових станів належать: стан шийки матки до першої вагітності (наявність ектопії), розриви шийки матки в пологах, кількість пологів більше двох, кількість вагітностей більше чотирьох, менархе в 15 років і пізніше, ендокринна гінекологічна патологія, гігієнічні навики жінки, вік від 27 років, перенесені інфекції, що передаються статевим шляхом, ранній початок статевого життя, рання перша вагітність, сексуальна активність, велика кількість статевих партнерів, генетична схильність [4,6].

Якщо десятиріччя тому діагностична і лікувальна тактика за підозри на серйозну патологію шийки матки, переважно асоційовану з папіломавірусною інфекцією, була невизначеною, то на сьогодні практична медицина зробила в цьому напрямку рішучий крок. Обумовлено це передусім тим, що вже доведений безпосередній зв'язок розвитку раку шийки матки з персистенцією (тривалим існуванням) цього збудника в жіночому організмі [3,8].

Роль вірусу папіломи людини (ВПЛ) у ґенезі передраку і РШМ, піхви і вульви доведено на 99%. ВПЛ далеко не завжди однозначно патогенний для людини. На сьогодні визначено понад 100 різновидностей (штамів) цього збудника. Деякі з них після потрапляння в організм людини здатні не тільки довготривало транзиторно перебувати там, але й вбудовуватися в хромосомний апарат клітин, що є початком серйозних патологічних змін. Найагресивнішими (високоонкогенними) для людини є 16, 18, 31, 33, 48, 52, 58 штами вірусу; однак найбільше значення в розвитку РШМ з них мають типи 16 і 18, які і виявлені у 80–90% пацієнток з цією патологією в різних країнах світу [3,4,8].

Однак «інфікування вірусом» і «хвороба» — зовсім не синоніми, причому стосується це не тільки ВПЛ. У молодих жінок, у відповідь на потрапляння вірусу, реагує імунна система; і за відсутності особливих сприятливих для нього умов відбувається самоелімінація, тобто видалення патогену з організму. Такий механізм спрацьовує у 80% потраплянь ВПЛ до організму молодих жінок віком до 30 років протягом 8 місяців — 2 років [2–4,8]. На жаль, доведено, що зі збільшенням віку ймовірність самоелімінації вірусу знижується, відповідно, підвищується ризик розвитку передраку і РШМ, досягаючи піку у віці 45 років. Саме цим пояснюється те, що в багатьох країнах світу скринінгові програми включаються з 30-річного віку, а тактика ведення молодих пацієнток з ВПЛ-інфекцією значно більш бережна, ніж у старших жінок [2,3]. А вагітні з тривалою безплідністю в анамнезі саме і належать до старшої вікової групи.

На сьогодні значно поширені інфекції, що передаються статевим шляхом: гонорея, хламідіоз, уреаплазмоз, генітальний мікоплазмоз, гарднерельоз, герпес-вірусна інфекція [3,8]. Саме вони спричиняють безплідність запального ґенезу: гострих і хронічних сальпінгоофоритів, хронічних метритів, ускладнень післяабортного періоду [3]. Хронічні інфекції, що існують протягом тривалого часу, здатні викликати соматичні мутації клітин, пригнічення Т-клітинного імунітету, дефекти формування первинної імунної відповіді, зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів [2].

Наявність ко-інфекцій (хламідій, генітальних мікоплазм, гарднерел та інших) у піхві та шийці матки стимулює активність і персистенцію ВПЛ. Особливо це небезпечно в жінок із запальним і поєднаним генезом безплідності в анамнезі.

Мета дослідження — визначити взаємозв'язок між характером і ступенем вираженості кольпокоскопічних та цитологічних змін на шийці матки у вагітних з безплідністю в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань обстежено 101 жінку: 14 вагітних, які мали в анамнезі ендокринну безплідність, — 1-ша група; 27 вагітних, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального ґенезу, — 2-га група; 40 вагітних, які мали поєднану безплідність, — 3-тя група; а також 20 здорових вагітних, які не мали безплідності в анамнезі, — 4 та група.

До групи з ендокринною безплідністю в анамнезі (1-ша група) увійшли вагітні з: синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперпролактинемією (ГП) та їх поєднанням; до 2-ї групи з трубно-перитонеальним генезом безплідності — вагітні, які мали в анамнезі позаматкові вагітності, сактосальпінгси, хронічні рецидивні сальпінгоофорити, хронічні метрити; до 3-ї групи — найтяжчі пацієнтки, які мали в анамнезі поєднання гормонального (СПКЯ і ГП) та трубно-перитонеального факторів безплідності перед цією вагітністю.

Для оцінки стану піхвової частини шийки матки проведено кольпоскопічне дослідження за допомогою кольпоскопа «Olympus» із

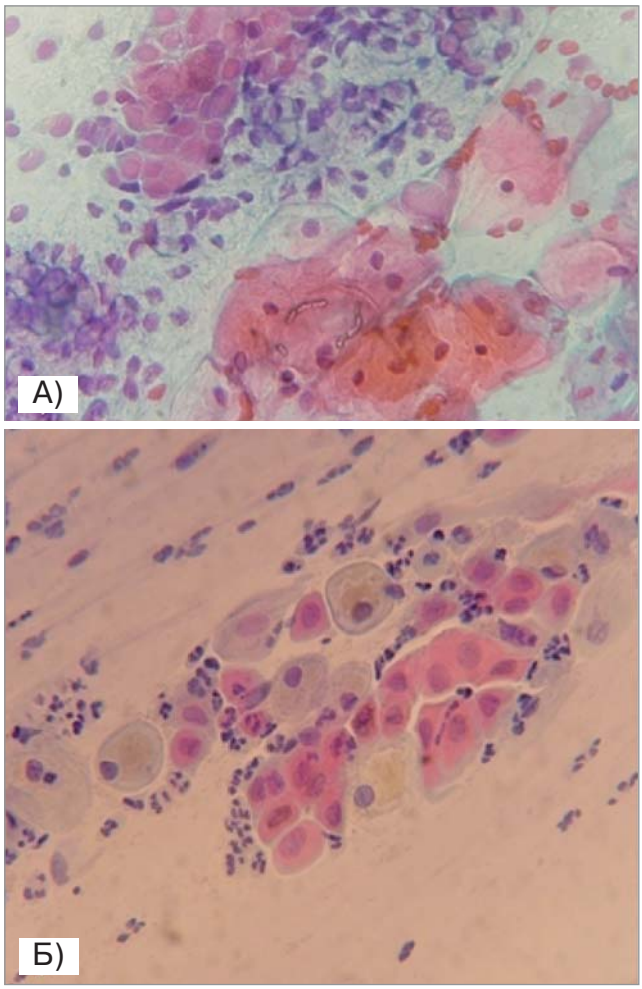

Рис. 1. Доброякісні та передракові цитологічні зміни під час вагітності: А) *вагітна Н.*, 38 років, 36 тижн. вагітності, з ендокринною безплідністю в анамнезі. Пласти клітин залозистого епітелію, поодинокі клітини багатошарового плоского епітелію жінки з ектопією шийки матки. Забарвлення за Папаніколау. Ок. 20, об. 40; Б) *вагітна С.*, 41 рік, 37 тижн. вагітності, з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі. Пласт клітин багатошарового плоского епітелію з атипією ядер (легка дисплазія шийки матки — LSIL). Забарвлення за Папаніколау. Ок. 20, об. 40

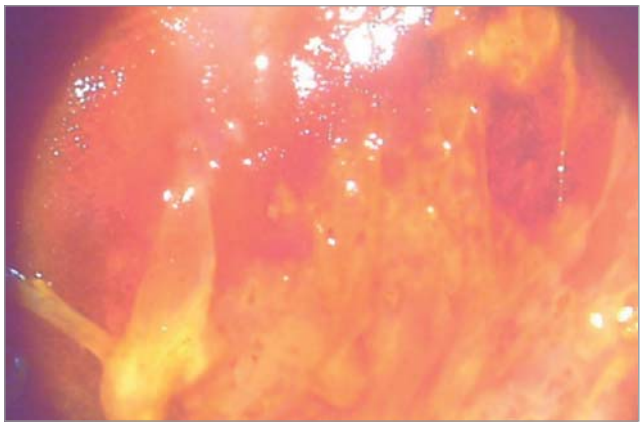

Рис. 4. *Вагітна К.*, 36 років, 34 тижні вагітності, з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі. Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується повністю на рівні зовнішнього вічка. Зона трансформації I типу. Шийка матки вкрита багатошаровим плоским епітелієм. Децидуоз на передній губі шийки матки в 1 та 2-й зонах. Гіперваскуляризація, підвищена кількість слизу, нависання правої бокової стінки піхви. Проста кольпоскопія

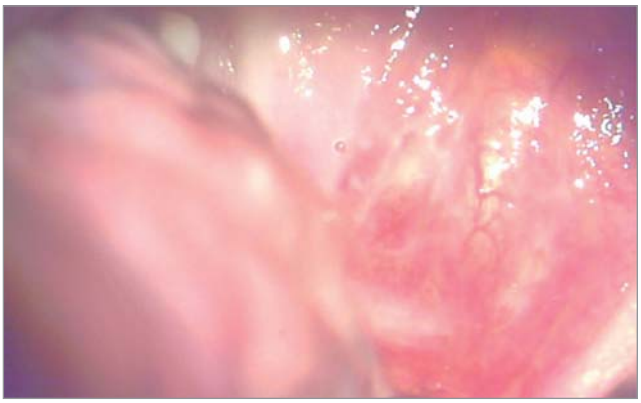

Рис. 2. *Вагітна Н.*, 38 років, 36 тижн. вагітності, з ендокринною безплідністю в анамнезі. Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується повністю на рівні зовнішнього вічка. Зона трансформації I типу. Шийка матки вкрита у 2 та 3-й зонах багатошаровим плоским епітелієм. Ектопія циліндричного епітелію в 1-й зоні та метаплазований епітелій у 2-й зоні. Велика кількість відкритих залоз у 2-й зоні. Проста кольпоскопія

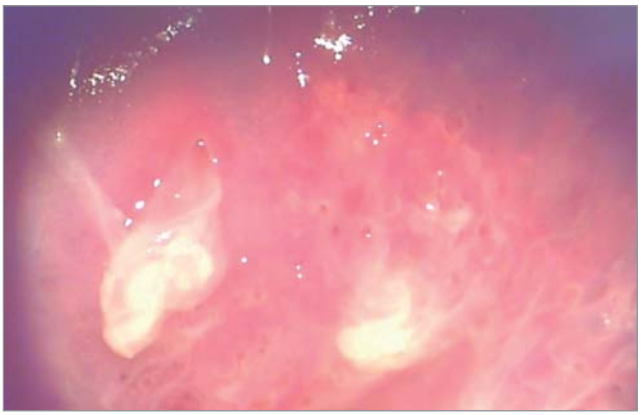

Рис. 3. *Вагітна Н.*, 38 років, 36 тижн. вагітності, з ендокринною безплідністю в анамнезі (та ж сама пацієнтка, що і на рис. 1). Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується повністю на рівні зовнішнього вічка. Зона трансформації I типу. Шийка матки вкрита у 2 та 3-й зонах багатошаровим плоским епітелієм. Ектопія циліндричного епітелію в 1-й зоні та метаплазований епітелій у 2-й зоні. Велика кількість відкритих залоз у 2-й зоні. Проба Шилера

кольоровими світлофільтрами при фронтальній відстані приблизно 225–250 мм і перемінною глибиною поля, що відповідає збільшенню у 12–24 рази. Аналіз одержаних даних проведено за класифікацією кольпоскопічних термінів, прийнятою на 14-му Всесвітньому конгресі Міжнародної федерації патології шийки матки і кольпоскопії (IFCPC) у Ріо-де-Жанейро у 2011 році:

I. Загальні положення.

1. Адекватна / неадекватна картина (з наведенням причини: об'єктивне оцінювання шийки матки утруднене через запалення, кровотечу, рубцеві зміни тощо).

2. Межа між багатошаровим плоским і циліндричним епітелієм (візуалізується повністю, частково, не візуалізується).

3. Зона трансформації (ЗТ) I, II, III типу.

http://med-expert.com.ua

Таблиця 1

Цитологічні зміни епітелію шийки матки у вагітних, абс. (%)

Цитологічні зміни епітелію шийки матки	Група обстежених жінок			
	1-ша (n=14)	2-га (n=27)	3-тя (n=40)	4-та (n=20)
Норма, зміни немає (NILM)	8 (57,2)°	15 (55,6)$^{\Delta}$ °	23 (57,5)	14 (70) $^{\Delta}$
Доброякісні клітинні зміни: запалення, реактивні, репаративні (ASCUS)	5 (35,7)*	6 (22,2)	10 (25)	5 (25)
LSIL: CIN I, папіломавірусні зміни (койлоцитоз)	1 (7,1)*	5(18,5)°	7 (17,5)	1 (5)
HSIL: – CIN II – CIN III – Carcinoma *in situ*	 – –	 1 (3,7) – –	 1 (2,5) 1 (2,5) –	 – – –
Атипові клітини залозистого епітелію	–	–	–	–
Аденокарцинома	–	–	–	–

Примітки: * — різниця достовірна відносно показників 2-ї групи; Δ — різниця достовірна відносно показників 3-ї групи; ° — різниця достовірна відносно 4-ї групи.

II. Нормальні кольпоскопічні картини.

1. Багатошаровий плоский епітелій (зрілий, атрофічний).

2. Циліндричний епітелій (ектопія).

3. Метаплазований епітелій (Наботові кісти, відкриті залози — крипти).

4. Децидуоз (під час вагітності).

III. Аномальні кольпоскопічні картини.

1. Загальні принципи:

а) локалізація ураження (у межах чи поза ЗТ відповідно до циферблату);

б) розміри ділянки ураження (у відсотковому співвідношенні з ендоцервіксом).

2. Ступінь I (слабовиражене ураження): тонкий ацетобілий епітелій з нерівними нечіткими контурами: ніжна мозаїка; ніжна пунктація.

3. Ступінь II (виражене ураження):

а) щільний ацетобілий епітелій з чіткими контурами;

б) швидке побіління;

в) ацетобілий щільний обідок навколо відкритих залоз (крипт); груба мозаїка; груба пунктуація: усередині ураження — контури більш щільної ацетобілої ділянки; ознака горбкуватості (гребеню).

4. Неспецифічні ознаки:

а) лейкоплакія;

б) ерозія;

в) зафарбовані розчином Люголя (проба Шиллера): йодпозитивні; йоднегативні.

IV. Підозра на інвазію.

1. Атипові судини.

2. Додаткові ознаки: «ламкі» судини, нерівна поверхня, екзофітне ураження, ділянки некрозу та виразок.

V. Інші кольпоскопічні картини.

1. Вроджена ЗТ.

2. Стеноз. Кондиломи.

3. Уроджені аномалії.

4. Поліпи.

5. Наслідки раніше проведеного лікування.

6. Запалення.

7. Ендометріоз [1].

Під час кольпоскопії оцінено: колір, стан судинного малюнка, поверхню і рельєф покривного епітелію багатошарового сквамозного і циліндричного, стик епітеліїв (локалізація і характер); наявність і форму залоз; реакцію на розчин оцту, реакцію на розчин Люголю; краї утворень (чіткі або розмиті), тип епітелію.

Досліджено цитологічні мазки, у тому числі на наявність койлоцитарної атипії, з каналу шийки матки, зони перехідного епітелію та піхвової частини шийки матки, які одержували за допомогою щіточок «Accellon-multi», шляхом натиснутої ексфоліації (легкого зішкрібу),

Таблиця 2

Кольпоскопічні доброякісні зміни епітелію шийки матки у вагітних, абс. (%)

Група обстежених	Загальна кількість	БПЕ-норма	Доброякісні зміни			
			ектопія	відкриті залози	Наботові кісти	децидуоз
1-ша (n=14)	14	7 (50)*$^{\Delta}$°	5 (35,7)$^{\Delta}$°	4 (28,6)*$^{\Delta}$	2 (14,3)*	2 (14,3)$^{\Delta}$
2-га (n=27)	27	8(29,6)°	8 (29,6)$^{\Delta}$	2 (7,4)°	1 (3,7)	5 (18,6)$^{\Delta}$
3-тя (n=40)	40	11(27,5)°	4 (10)*,$^{\Delta}$	2 (5)	2 (5)	11 (27,5)$^{\Delta}$°
4-та (n=20)	20	14(70)	5 (25)	4 (20)	2 (10)	4 (20)

Примітки: * — різниця достовірна відносно показників 2-ї групи; $^{\Delta}$ — різниця достовірна відносно показників 3-ї групи; ° — відносно показників 4-ї групи.

Таблиця 3

Кольпоскопічні передракові зміни епітелію шийки матки у вагітних, абс. (%)

Група обстежених	Передракові зміни							
	I ступінь			II ступінь				
	ТАЕ	ніжна мозаїка	ніжна пунктація	ЩАЕ	відкриті залози з обідком	груба мозаїка	груба пунктація	лейкоплакія
1-ша (n=14)	1 (7,1)	–	–	–	–	–	–	–
2-га (n=27)	1 (3,7)	1 (3,7)	–	–	–	–	–	1 (3,7)
3-тя (n=40)	2 (5,0)	2 (5,0)	–	1 (2,5)	2 (5,0)	–	–	2 (5,0)
4-та (n=20)	1 (5)	1 (5)	–	–	–	–	–	–

оскільки при цьому потрапляють клітини більш глибоких шарів епітелію слизової оболонки. Цитологічні мазки фіксували у суміші Нікіфорова, фарбували за Папаніколау. Під час аналізу цитологічних мазків звертали увагу на клітини з дискаріозом, що асоціюються з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN), койлоцити, кератиноцити і двоядерні клітини, які є патогномонічними цитологічними ознаками ВПЛ-інфекції, враховували також наявність вакуолізації цитоплазми, за якою можна запідозрити інфікування вірусами групи *Herpes*. Найбільшу увагу звертали на клітинний і ядерний поліморфізм, вираженість анізохромії, збільшення ядерно-цитоплазматичного відношення. На підставі аналізу цитологічних препаратів визначали ступінь змін епітелію екто- і ендоцервіксу.

Використано основні світові рекомендації в цитологічному скринінгу, зокрема, систему Бетесда (2014), у якій виділено такі категорії змін: NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) — негативні щодо інтраепітеліальних уражень і злоякісності. Для оцінювання плоского епітелію шийки матки: LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) — інтраепітеліальні ураження низького ступеня злоякісності; HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) — інтраепітеліальні ураження високого ступеня злоякісності; ASC US (atypical squamous cells of undetermined significance) — атипові клітини плоского епітелію невідомого значення; ASC H (atypical squamous cells can not exclude HSIL) — атипові клітини плоского епітелію, що не дають змоги виключити HSIL; Squamous cell carcinoma — інвазивна плоскоклітинна карцинома. Для оцінювання циліндричного епітелію шийки матки: AGC favor neoplastic (atypical glandular cells, favour neoplastic) — атипові клітини залозистого епітелію з підозрою на неоплазію; AGC US (atypical glandular cells of undetermined significance) — атипові клітини залозистого епітелію неясного значення; AIS (endocervical adenocarcinoma *in situ*) — ендоцервікальна аденокарцинома *in situ*; adenocarcinoma — аденокарцинома [1].

Одержані дані оброблено методом варіаційної статистики.

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

Результати дослідження та їх обговорення

За даними таблиці 1, нормальні цитологічні зміни виявлено: в 1-й групі — у 8 (57,2%), у 2-й групі — у 15 (55,6%), у 3-й групі — у 23 (57,5%), у 4-й групі — у 14 (70%) вагітних. Доброякісні цитологічні та ASCUS ознаки відмічено: в 1-й групі — у 5 (35,7%), у 2-й групі — у 6 (22,2%), у 3-й групі — у 10 (25%), у 4-й групі — у 5 (25%) пацієнток. Передраки (LSIL+HSIL) встановлено: у 1-й групі — в 1 (7,1%), у 2-й групі — у 6 (22,2%), у 3-й групі — у 9 (22,5%), а в 4-й групі передраків не виявлено цитологічно (табл. 1).

Нормальні кольпоскопічні ознаки (багатошаровий плоский епітелій) виявлені (табл. 2): у 3-й групі — в 11 (27,5%), у 2-й групі — у 8 (29,6%), у 1-й групі — у 7 (50,0%) вагітних; доброякісні кольпоскопічні зміни (ектопія, відкриті залози, Наботові кісти, децидуоз): у 3-й групі — у 19 (47,5%), у 2-й групі — у 16 (59,3%), у 1-й групі — у 6 (42,9%), у 4-й групі — у 5 (35,7%) пацієнток (рис. 2, 3).

За отриманими даними, передраки при кольпоскопії виявлено: у 3-й групі — у 9 (22,5%), у 2-й групі — у 3 (11,1%), у 1-й групі — в 1 (7,1%), у 4-й групі — в 1 (5%) жінки (табл. 3). Кольпоскопічних ознак інвазивного росту не виявлено в жодній групі.

Деякі розбіжності в діагностиці пояснюються тим, що під час вагітності не тільки кольпоскопічні, але й морфологічні аспекти в нормі відрізняються деякою атипією [6]. Це пов'язано з фізіологічною проліферацією, активною секре-

цією, набряком, посиленою васкуляризацією, а іноді — з децидуальною інфільтрацією епітелію шийки матки під час вагітності (рис. 4).

У зв'язку з цим у підозрілих випадках кольпоскопію під час вагітності слід робити повторно в динаміці, обов'язково в поєднанні з цитологічними обстеженням.

Отримані дані свідчать про підвищений рівень передракової патології шийки матки у вагітних з трубно-перитонеальною і поєднаною безплідністю в анамнезі порівняно з вагітними, які мали ендокринну безплідність.

Досить великий відсоток передракових станів шийки матки (у 2-й групі — у 6 (22,2%) і у 3-й групі — у 9 (22,5%) жінок) свідчить про те, що за наявності ВПЛ та інших статевих інфекцій та зі збільшенням віку ймовірність самоелімінації вірусу папіломи знижується, відповідно, зростає ризик розвитку передраку і раку шийки матки [6,7].

Тому жінки з запальною та поєднаною безплідністю в анамнезі мають гірші цитологічні та кольпоскопічні результати.

Висновки

Проведене дослідження виявило підвищений рівень передракової патології шийки матки у вагітних з трубно-перитонеальною і поєднаною безплідністю в анамнезі.

Досить великий відсоток передракових станів шийки матки (у 2-й групі — у 6 (22,2%) і у 3-й групі — у 9 (22,5%) жінок) свідчить про те, що за наявності ВПЛ та інших статевих інфекцій, а також зі збільшенням віку ймовірність самоелімінації вірусу папіломи знижується.

Усім вагітним після тривалого лікування безплідності обов'язково при першій явці в жіночу консультацію слід проводити кольпоскопічний огляд, крім взяття цитологічного мазка.

У разі виявлення LSIL і HSIL у цій категорії жінок слід проводити кольпоскопічний і цитологічний контроль 1 раз на 3 місяці під час вагітності, при цьому обов'язково визначати полімеразну ланцюгову реакцію високого канцерогенного ризику.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Lihirda N. (2017). Praktychna kolposkopiia. Kyiv. FOP Seredniak T.K.: 198. [Лігірда Н. (2017). Практична кольпоскопія. Київ. ФОП Середняк Т.К.: 198].
2. Lihirda NF. (2019). Kolposkopiia u vahitnykh. Norma. Tservikalna neoplaziia, rak. Diahnostyka ta menedzhment. Kyiv «TOV Polihraf plius»: 92. [Лігірда НФ. (2019). Кольпоскопія у вагітних. Норма. Цервікальна неоплазія, рак. Діагностика та менеджмент. Київ: ТОВ Поліграф плюс: 92].
3. Podzolkova NM, Rogovskoy SI, Tatarchuk TF i dr. (2011). Papillomavirusnaya infektsiya u zhenschin — diagnostika i profilaktika: Posobie dlya praktikuyuschih vrachey. Izd-vo «TES», Odessa: 80. [Подзолкова НМ, Роговской СИ, Татарчук ТФ и др. (2011). Папилломавирусная инфекция у женщин — диагностика и профилактика: Пособие для практикующих врачей. Изд-во «ТЭС», Одесса: 80].
4. Singer A, Monoghan JM. (2013). Lower Genital Tract Precancer. Colposcopy. 3rd ed. Elsivier.
5. Tumanova LIe, Kolomiiets OV, Badziuk NP. (2014). Suchasni pohliady na etiolohiiu ta patohenez fonovykh i peredrakovykh zakhvoriuvan shyiky matky u vahitnykh (ohliad literatury). Zdorove zhenschinyi. 6 (92): 29–32. [Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Бадзюк НП. (2014). Сучасні погляди на етіологію та патогенез фонових і передракових захворювань шийки матки у вагітних (огляд літератури). Здоровье женщины. 6 (92): 29–32].
6. Tumanova LIe, Kolomiiets OV, Badziuk NP. (2016). Kolposkopichno-tsytolohichni paraleli u vahitnykh z velykym interhenetychnym intervalom. Zdorove zhenshchynu. 6 (112): 77–81. [Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Бадзюк НП. (2016). Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з великим інтергенетичним інтервалом. Здоровье женщины. 6 (112): 77–81].
7. Tumanova LIe, Kolomiiets OV, Hrebinichenko HO, Badziuk NP. (2016). Kolposkopichno-tsytolohichni paraleli u vahitnykh z riznym interhenetychnym intervalom. Tezy u zbirnyk materialiv KhKhV Yevropeiskoho konhresu perynatalnoi medytsyny. Niderlandy. [Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Гребініченко ГО, Бадзюк НП. (2016). Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з різним інтергенетичним інтервалом. Тези у збірник матеріалів XXV Європейського конгресу перинатальної медицини. Нідерланди].
8. Zaporozhan VN, Tatarchuk TF, DubInIna VG, Volodko NA, SIIIna NK. (2013). Peredopuholevaya patologiya sheyki matki: ob'em kompententsii vracha-ginekologa. Reproduktivna endokrinologlya. 4 (12): 7–17. [Запорожан ВН, Татарчук ТФ, Дубініна ВГ, Володько НА, Сіліна НК. (2013). Передопухолевая патология шейки матки: объем компетенции врача-гинеколога. Репродуктивна ендокринологія. 4 (12): 7–17].

Відомості про авторів:

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

Стаття надійшла до редакції 06.06.2020 р.; прийнята до друку 17.09.2021 р.

УДК 616-071+618.33+616.36-002

М.В. Матвісів

Оцінка ризику внутрішньоутробного інфікування плода у вагітних жінок з хронічним гепатитом В

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 12-16; doi 10.15574/PP.2021.87.12

For citation: Matvisiv MV. (2021). Risk assessment of intrauterine infection in pregnant women with chronic hepatitis B. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 12-16. doi 10.15574/PP.2021.87.12

Мета — розробити спосіб прогнозування внутрішньоутробного інфікування плода у вагітних з хронічним гепатитом В (ХГВ), інфікованих і не інфікованих ВІЛ, власне спосіб, що забезпечує високу точність прогнозу, є простим і доступним у практичному застосуванні та досягається шляхом аналізу множинних факторів ризику передачі інфекції від матері до плода.

Матеріали та методи. Проаналізовано перебіг і наслідки вагітності у 211 жінок з ХГВ, не інфікованих ВІЛ, та у 18 жінок з ХГВ, інфікованих ВІЛ. Оцінено показники реплікативної активності вірусу та активність запального процесу в печінці. Вивчено динаміку показників залежно від триместру вагітності, ступеня імуносупресії, обумовленої ВІЛ. Визначено частоту факторів ризику дослідженням типу «випадок-контроль», розраховано частоту виявлених факторів ризику у групах матерів, у яких відбулася передача вірусу гепатиту В (ВГВ) дитині, і в тих, у яких вона не відбулася. Ступінь впливу окремих факторів ризику визначено за величиною відносного ризику (RR), встановлено їх 95% довірчий інтервал (95% CI), достовірність результатів (p) за t-критерієм Стьюдента. Вірогідними прийнято відмінності при p<0,05.

Результати. Установлено, що факторами ризику внутрішньоутробного інфікування плода є: материнські — вірусне навантаження ВГВ <10^5 коп/мл у III триместрі, порушення застосування схеми високоактивної антиретровірусної терапії, ВІЛ-інфекція, рівень CD4+ Т-лімфоцитів <500 клітин/мкл, шкідливі звички матері; плодові — затримка внутрішньоутробного розвитку, дистрес плода; акушерські — передчасне відшарування плаценти, передчасні пологи, плацентарна дисфункція, безводний проміжок понад 6 год, передчасне відходження навколоплідних вод.

У вагітних жінок з ХГВ кожний фактор ризику оцінено в балах залежно від показника RR: ті фактори, показник відносного ризику яких був найвищим, — у 5 балів, ті, показник яких був нижчим, — у 4 і 3 бали відповідно, а ті, показник яких був найнижчим, — у 2 бали.

З метою прогнозування ризику інфікування плода розроблено робочу прогностичну карту з бальною оцінкою від 2 до 5. Установлено, що ризик інфікування плода ВГВ у жінок з ВІЛ-негативним статусом високий при сумі балів 19–34, помірний — 18–11, низький — <10; у жінок з ВІЛ-позитивним статусом — відповідно при сумі балів 24–46, 13–23 і ≤12.

Висновки. Застосування в практичній роботі лікувальних закладів запропонованої прогностичної карти з бальною оцінкою сумарних факторів ризику для кожної вагітної сприятиме ранньому прогнозуванню внутрішньоутробного інфікування плода у вагітних жінок з ХГВ з урахуванням їх ВІЛ-статусу, що дасть змогу своєчасно діагностувати вроджену інфекцію та забезпечити диспансерне спостереження за такими дітьми.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітні жінки, хронічний гепатит В, ко-ВІЛ-інфекція, фактори ризику внутрішньоутробного інфікування плода.

Risk assessment of intrauterine infection in pregnant women with chronic hepatitis B

M.V. Matvisiv

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Purpose — to develop a method for predicting intrauterine fetal infection in pregnant women with CHB, infected and uninfected HIV, which provides the high accuracy of prognosis, is simple and accessible in practice and is achieved by analyzing multiple risk factors for mother-to-fetus transmission.

Materials and methods. The course and consequences of pregnancy were analyzed in 211 women with chronic hepatitis B (CHB), not infected with HIV and in 18 — with CHB infected with HIV. The replicative activity of the virus and the activity of the inflammatory process in the liver were evaluated. We studied the dynamics of indicators depending on the trimester of pregnancy, the degree of immunosuppression caused by HIV. The frequency of risk factors was determined by «case-control» studies, and the frequency of identified risk factors was calculated in the groups of mothers in whom CHB was transmitted to the child and in those in which it did not occur. The degree of influence of individual risk factors was determined by the value of relative risk (RR), determined by their 95% confidence interval (95% CI), the reliability of the results (p) according to the Student's t-test. Differences at p<0.05 were considered probable.

Results. It is established that risk factors that contribute to intrauterine infection of the fetus are: maternal — viral load HBV >10^5 copies/ml in the third trimester, HIV infection, immunosuppression caused by HIV (CD4+ T-lymphocytes <500 cells/μL), low adherence to antiretroviral therapy, maternal bad habits; fetal — intrauterine growth restriction, fetal distress; obstetric — premature placental abruption, preterm delivery, placental dysfunction, prolonged anhydrous interval, prelabor rupture of membranes.

In pregnant women with CHB, each risk factor was assessed in points depending on the RR: those factors whose relative risk was highest — 5 points, those whose score was lower — 4 and 3 points, respectively, and those whose score was the lowest — in 2 points.

In order to predict the risk of fetal infection, a working prognostic chart with a score from 2 to 5 was developed. It was found that the risk of HBV infection in women with HIV-negative status is high with a score of 19–34, moderate — at 18–11, low — ≤10 points. In women with HIV-positive status — high risk of fetal intrauterine infection at a score of 24–46, moderate — at 13–23, low — ≤12 points.

Conclusions. The use of the proposed prognostic map in the practice of medical institutions with a score of total risk factors for each pregnant woman will facilitate early prediction of fetal infection in pregnant women with CHB, taking into account their HIV status, which will allow to diagnose timely congenital infections and provides outpatient observation for these 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 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: pregnant women, chronic hepatitis B, co-HIV infection, risk factors for intrauterine infection of the fetus.

Оценка риска внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин с хроническим гепатитом В

М.В. Матвисив

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Цель — разработать способ прогнозирования внутриутробного инфицирования плода у беременных с хроническим гепатитом В (ХГВ), инфицированных и не инфицированных ВИЧ, обеспечивающий высокую точность прогноза, простой и доступный в практическом применении и достигающийся путем анализа множественных факторов риска передачи инфекции от матери к плоду.

http://med-expert.com.ua

Материалы и методы. Проанализированы течение и последствия беременности у 211 женщин с хроническим гепатитом В (ХГВ), не инфицированных ВИЧ, и у 18 женщин с ХГВ, инфицированных ВИЧ. Оценены показатели репликативной активности вируса и активность воспалительного процесса в печени. Изучена динамика показателей в зависимости от триместра беременности, степени иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ. Определена частота факторов риска исследованиям типа «случай-контроль», рассчитана частота выявленных факторов риска в группах матерей, у которых произошла передача ВГВ ребенку, и у тех, у которых она не состоялась. Степень влияния отдельных факторов риска определен по величине относительного риска (RR), определены их 95% доверительный интервал (95% CI), достоверность результатов (p) по t-критерию Стьюдента. Достоверными признаны различия при $p<0,05$.

Результаты. Установлено, что факторами риска внутриутробного инфицирования плода являются: материнские — вирусная нагрузка вируса гепатита В (ВГВ) $<10^5$ коп/мл в III триместре, нарушения приема схемы высокоактивной антиретровирусной терапии, ВИЧ-инфекция, уровень CD4+ Т-лимфоцитов <500 клеток/мкл, вредные привычки матери; плодовые — задержка внутриутробного развития плода, дистресс плода; акушерские — преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды, плацентарная дисфункция, безводный промежуток более 6 час, преждевременное отхождение околоплодных вод.

У беременных женщин с ХГВ каждый фактор риска оценен в баллах в зависимости от показателя RR: те факторы, показатель относительного риска которых был самым высоким, — в 5 баллов, те, показатель которых был ниже, — в 4 и 3 балла соответственно, а те, показатель которых был самым низким, — в 2 балла.

С целью прогнозирования риска инфицирования плода разработана рабочая прогностическая карта с бальной оценкой от 2 до 5. Установлено, что риск инфицирования плода ВГВ у женщин с ВИЧ-отрицательным статусом высокий при сумме баллов 19–34, умеренный — 18–11, низкий — ≤10; у женщин с ВИЧ-позитивным статусом — соответственно при сумме баллов 24–46, 13–23 и ≤12.

Выводы. Применение в практической работе лечебных учреждений предложенной прогностической карты с балльной оценкой суммарных факторов риска для каждой беременной будут способствовать раннему прогнозированию внутриутробного инфицирования плода у беременных с ХГВ с учетом их ВИЧ-статуса, что позволит своевременно диагностировать врожденную инфекцию и обеспечить диспансерное наблюдение за такими детьми.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: беременные женщины, хронический гепатит В, ко-ВИЧ-инфекция, факторы риска внутриутробного инфицирования плода.

Вступ

Серед інфекційних хвороб вірусні гепатити з гемоконтактним механізмом передачі та ВІЛ-інфекція є великою медичною і соціально-економічною проблемою та залишаються однією з основних причин інвалідності й смертності населення в усьому світі [1,3].

За різними оцінками, у світі близько 2 млрд людей інфіковані вірусом гепатиту В (ВГВ) та 300–450 млн хворих на хронічний гепатит В (ХГВ), які є постійним джерелом інфекції [1,6,8]. Фактично можна констатувати пандемію ХГВ, яка за своїми масштабами та кількістю інфікованих осіб у 4–5 разів перевищує рівень поширеності ВІЛ-інфекції [1,3].

Україна належить до регіону із середнім рівнем поширення гепатиту В: серед дорослого населення частота виявлення носіїв HBsAg становить у середньому 4,2% [4]. Останніми роками спостерігається тенденція до зростання кількості вагітних, інфікованих ВІЛ і парентеральними гепатотропними вірусами, що обумовлює високий ризик перинатальної передачі інфекції дитині [2], негативний вплив на плід та новонародженого [10]. За даними останніх досліджень, інфікованість ВГВ вагітних жінок становить 0,92%, а серед ВІЛ-інфікованих — 15,28% [4].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, вроджений гепатит В реєструється переважно у гіперендемічних районах з високим рівнем носійства HBsAg (10–20% усієї популяції). Інфікування відбувається інтранатально в 10–90%, рідше (1–3% випадків) — трансплацентарно [5,9,10].

Ризик інфікування плода зростає за наявності в матері високого вірусного навантаження (ВН), HBeAg, ко-інфекції ВІЛ, а також інвазивних акушерських втручань, зокрема, при амніоцентезі, інвазивному моніторингу плода, розривах слизової оболонки піхви і/або промежини [10].

Слід зазначити, що кількість дітей, інфікованих перинатально ВГВ, перевищує число зареєстрованих випадків хвороби, оскільки основною формою інфекційного процесу при перинатальному інфікуванні є латентне вірусоносійство, яке можна встановити тільки за допомогою спеціального лабораторного обстеження. Отже, на сьогодні в Україні визначити реальну частоту передачі ВГВ від матері дитині неможливо [7].

Саме тому виникає потреба розробити спосіб прогнозування внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) плода у вагітних групи ризику, що дасть змогу своєчасно діагностувати вроджену інфекцію і розробити відповідну тактику диспансерного спостереження за такими дітьми.

Мета дослідження — розробити спосіб прогнозування ВУІ плода у вагітних з ХГВ, інфікованих і не інфікованих ВІЛ, який забезпечує високу точність прогнозу, є простим і доступним в практичному застосуванні та досягається шляхом аналізу множинних факторів ризику передачі інфекції від матері до плода.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізували перебіг і наслідки вагітності в жінок з ХГВ, інфікованих та не інфікованих ВІЛ. Під час обстеження 3762 вагітних з негативним ВІЛ-статусом ХГВ діагностували у 211 жінок, а під час обстеження 192 вагітних з позитивним ВІЛ статусом — у 18 жінок.

Діагностика гепатиту В зі встановленням клінічної стадії та фази базувалася на огляді по органах та системах, загальноклінічних результатах дослідження і специфічних сучасних методах лабораторної діагностики (ІФА, ПЛР). Оцінювали показники реплікативної активності вірусу та активність запального процесу в печінці. Вивчали динаміку показників залежно від триместру вагітності (при встановленні на облік у жіночій консультації, у II триместрі та перед пологами), ступеня імуносупресії, обумовленої ВІЛ.

Дослідження виконали відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалили етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримали інформовану згоду вагітних жінок, а також матерів для обстеження їхніх дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Визначали частоту потенційно небезпечних факторів ризику дослідженням типу «випадок-контроль», розраховували частоту виявлених факторів ризику у групах матерів, у яких відбулася передача ВГВ дитині, і в тих, в яких вона не відбулася. Ступінь впливу окремих факторів ризику визначали за величиною відносного ризику (RR), встановлювали їх 95% довірчий інтервал (95% CI), достовірність результатів (p) за t-критерієм Стьюдента. Вірогідними вважали відмінності при $p<0,05$.

За даними таблиці 1, усі вагітні жінки, які народили інфікованих дітей, мали високий ступінь вірусемії ВГВ ($>10^5$ коп/мл) — 100,0±00,00%, а в тих, які народили неінфікованих дітей, він реєструвався тільки в 6,3±1,64% випадків ($p<0,001$). Ризик ВУІ плода за наявності високого ступеня вірусемії підвищувався в 15,79 раза (RR=15,79; 95% CI=9,51–26,21).

Імуносупресія, обумовлена ВІЛ, діагностувалася у 60,0±21,91% жінок, які народили інфікованих дітей, і тільки у 8,6±1,89% тих, які народили здорових малюків, ($p<0,01$). Ризик ВУІ плода за наявності імунодефіциту підвищувався в 6,98 раза (RR=6,98; 95% CI=3,03–16,08).

Інфікованих ВГВ дітей народили 60,0±21,91% жінок, в яких діагностувалися ХГВ+ВІЛ, проти 7,7±1,79% жінок з вказаною ко-інфекцією, які народили неінфікованих дітей, ($p<0,01$). Ризик ВУІ за наявності ВІЛ-інфекції підвищувався у 7,80 раза (RR=7,80; 95% CI=3,34–18,23).

Порушення застосування високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) з приводу ВІЛ-інфекції відмічалося у 60,0±21,91% вагітних, діти яких народилися інфікованими, проти 4,5±1,40% жінок, які народили неінфіко-

Таблиця 1

Частота та відносний ризик інфікування плода вірусом гепатиту В за наявності потенційно небезпечних факторів ризику у вагітних

Фактори ризику	Жінки, які народили інфікованих ВГВ дітей, n=5		Жінки, які народили не інфікованих ВГВ дітей, n=221		RR	95% CI	p
	абс.	% (P±m_p)	абс.	% (P±m_p)			
ВН ВГВ $>10^5$ коп/мл у III триместрі	5	100,0±00,00	14	6,3±1,64	15,79	9,51–26,21	<0,001
Рівень CD4+ Т-лімфоцитів <500 клітин у ВІЛ-інфікованих жінок	3	60,0±21,91	19	8,6±1,89	6,98	3,03–16,08	<0,01
ВІЛ-інфекція	3	60,0±21,91	17	7,7±1,79	7,80	3,34–18,23	<0,01
Порушення застосування ВААРТ	3	60,0±21,91	10	4,5±1,40	13,26	5,19–33,86	<0,001
Шкідливі звички матері	3	60,0±21,91	22	10,0±2,01	6,03	2,66–13,66	<0,01
ЗВУР	2	40,0±21,91	5	2,3±1,15	17,68	4,45–70,25	<0,001
Дистрес плода	4	80,0±18,89	17	7,7±1,79	10,04	5,52–19,57	<0,001
Плацентарна дисфункція	5	100,0±00,00	35	15,8±2,46	6,31	4,66–8,56	<0,001
Передчасне відшарування плаценти	2	40,0±21,91	11	5,0±1,46	8,04	2,38–27,18	<0,05
Передчасне відходження навколоплідних вод	2	40,0±21,91	22	10,0±2,01	4,02	1,23–12,62	<0,05
Безводний проміжок понад 6 год	2	40,0±21,91	14	6,3±1,64	6,31	1,93–20,70	<0,05
Передчасні пологи	3	60,0±21,91	16	5,9±1,58	8,29	3,52–19,53	<0,001

Примітка: p — вірогідність різниці між показниками у вагітних, які народили інфікованих малюків, і тих, які народили неінфікованих дітей.

http://med-expert.com.ua

Таблиця 2

Робоча карта прогнозування внутрішньоутробного інфікування плода у вагітних жінок з хронічним гепатитом В залежно від ВІЛ-статусу

№ пор.	Потенційно небезпечні фактори ризику	RR	Прогностичний бал
	Материнські		
1.	ВН ВГВ >10^5 коп/мл у III триместрі	15,79	5
2.	Порушення застосування схеми ВААРТ	13,26	5
3.	ВІЛ-інфекція	7,80	4
4.	Рівень CD4+ Т-лімфоцитів <500 клітин/мкл	6,98	3
5.	Шкідливі звички матері	6,03	3
	Плодові		
6.	ЗВУР	17,68	5
7.	Дистрес плода	10,04	5
	Акушерські		
8.	Передчасне відшарування плаценти	8,04	4
9.	Передчасні пологи	8,29	4
10.	Плацентарна дисфункція	6,31	3
11.	Безводний проміжок понад 6 год	6,31	3
12.	Передчасне відходження навколоплідних вод	4,02	2

ваних малюків, ($p<0,001$). Ризик розвитку ВУІ плода при цьому підвищувався в 13,26 раза (RR=13,26; 95% CI=5,19–33,86).

У 60,0±21,91% жінок, які народили інфікованих дітей, були шкідливі звички, а у тих, які народили неінфікованих малюків, їх частота була нижчою — 10,0±2,01% ($p<0,01$). Ризик ВУІ за наявності вказаного фактора підвищувався в 6,03 раза (RR=6,03; 95% CI=2,66–13,66).

Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), за даними ультразвукового дослідження (УДЗ), спостерігалася у 40,0±21,91% вагітних, які народили інфікованих ВГВ немовлят, і тільки у 2,3±1,15% тих, які народили неінфікованих дітей, ($p<0,001$). Ризик інфікування плода за наявності такого патологічного стану зростав у 17,68 раза (RR=17,68; 95% CI=4,45–70,25).

Дистрес плода, за даними УЗД, спостерігався у 80,0±17,89% жінок, які народили інфікованих ВГВ немовлят, а у тих, які народили неінфікованих дітей, — у 7,7±1,79% ($p<0,001$). Ризик інфікування плода за наявності цього патологічного стану зростав у 10,04 раза (RR=10,04; 95% CI=5,52–19,57).

У 100,0±00,00% матерів, які народили інфікованих ВГВ дітей, відмічалася плацентарна дисфункція, а в тих, які народили неінфікованих малюків, вона була тільки в 15,8±2,46% випадків ($p<0,001$). За наявності такого фактора ризик ВУІ плода підвищувався в 6,31 раза (RR=6,31; 95% CI=4,66–8,56).

Передчасне відшарування плаценти відбувалося у 5,0±1,46% жінок, які народили неінфікованих дітей, а в тих, які народили інфікованих, — у 40,0±21,91% випадків ($p<0,05$). За наявності вказаного ускладнення пологів ризик ВУІ підвищувався у 8,04 раза (RR=8,04; 95% CI=2,38–27,18).

Передчасне відходження навколоплідних вод було в 40,0±21,91% жінок, які народили інфікованих дітей, проти 10,0±2,01% тих, які народили неінфікованих малюків, ($p>0,05$). Ризик ВУІ підвищувався в 4,02 раза (RR=4,02; 95% CI=1,23–12,62).

Безводний проміжок понад 6 год був у 40,0±21,91% жінок, у яких діти народилися інфікованими, проти 6,3±1,64% вагітних, в яких діти народилися неінфікованими, ($p<0,05$). Ризик ВУІ за наявності цього фактора збільшувався в 6,31 раза (RR=6,31; 95% CI=1,93–20,70).

У жінок, які народили інфікованих дітей, передчасні пологи відбулися у 60,0±21,91% проти 5,9±1,58% вагітних, які народили неінфікованих малюків, ($p<0,001$). За наявності вказаного фактора ризик розвитку ВУІ плода підвищувався в 8,29 раза (RR=8,29; 95% CI=3,52–19,53).

Отже, аналіз отриманих результатів свідчить, що за наявності перелічених материнських, акушерських і плодових факторів ризику частота ВУІ плода ВГВ була достовірно вищою, ніж у жінок, які народили неінфікованих дітей.

На наступному етапі дослідження, на основі отриманих результатів відносного ризику (RR) потенційно небезпечних факторів ВУІ плода у вагітних жінок з ХГВ, створили робочу карту прогнозування ВУІ плода (табл. 2).

У вагітних жінок з ХГВ кожний фактор ризику оцінювали в балах залежно від показни-

ка RR: ті фактори, показник відносного ризику яких був найвищим, оцінювали в 5 балів, ті, показник яких був нижчим, — у 4 і 3 бали відповідно, а ті, показник яких був найнижчим, — у 2 бали (табл. 2).

Установлено, що ризик інфікування плода ВГВ у жінок з ВІЛ-негативним статусом високий при сумі балів 19–34, помірний — 18–11, низький — ≤10, у жінок з ВІЛ-позитивним статусом — відповідно при сумі балів 24–46, 13–23 і ≤12.

Висновки

Факторами ризику ВУІ плода є: материнські — ВН ВГВ $<10^5$ коп/мл у ІІІ триместрі, порушення застосування схеми ВААРТ, ВІЛ-інфекція, рівень CD4+ Т-лімфоцитів <500 кліт/мкл, шкідливі звички матері; плодові — ЗВУР, дистрес плода; акушерські — передчасне відшарування плаценти, передчасні пологи, плацентарна дисфункція, безводний проміжок понад 6 год, передчасне відходження навколоплідних вод.

Застосування в практичній роботі лікувальних закладів запропонованої прогностичної карти з бальною оцінкою сумарних факторів ризику для кожної вагітної сприятиме ранньому прогнозуванню ВУІ плода у вагітних жінок з ХГВ з урахуванням їх ВІЛ-статусу, що дасть змогу своєчасно діагностувати вроджену інфекцію та забезпечити диспансерне спостереження за такими дітьми.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Avdeeva MG, Gorodin VN, Kulbuzheva MG (2015). Chronic viral mixed hepatitis: modern clinical and epidemiological aspects. Epidemiology and infectious diseases. 6: 19–25. [Авдеева МГ, Городин ВН, Кулбужева МГ. (2015). Хронический вирусный микст-гепатит: современные клинико-эпидемиологические аспекты. Эпидемиология и инфекционные болезни. 6: 19–25].
2. Domashenko ON, Cherkasova TI, Skorik SB. (2017). Hepatitis in pregnant women. Medico-social problems of the family. 22 (1): 44–47. [Домашенко ОН, Черкасова ТИ, Скорик СБ. (2017). Гепатиты у беременных. Медико-социальные проблемы семьи. 22 (1): 44–47].
3. Golubovska OA, Vysotska OI, Bezrodna OV. (2017). The role of primary care for patients with hemocontact infections (HIV and hepatitis B and C). Infectious diseases. 1 (87): 5–8. [Голубовська ОА, Висоцька ОІ, Безродна ОВ. (2017). Роль первинної медичної допомоги хворим на гемоконтактні інфекції (ВІЛ-інфекція та гепатити В і С). Інфекційні хвороби. 1 (87): 5–8].
4. MOZ Ucrainy. (2018). Hepatitis B in Ukraine: epidemiological characteristics and assessment of severity (based on data from various sources). Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. [МОЗ України. (2018). Гепатит В в Україні: епідеміологічна характеристика та оцінка тягаря (за результатами даних з різних джерел). Центр громадського здоров'я МОЗ України]. URL: https://phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/VGV-2018.pdf.
5. Pereverten LYu, Matyushkina LS, Rachkova EV (2014). Clinical and laboratory characteristics of chronic viral hepatitis in pregnant women. Modern science-intensive technologies. 12: 66–70. [Перевертень ЛЮ, Матюшкина ЛС, Рачкова ЕВ. (2014). Клинико-лабораторная характеристика хронических вирусных гепатитов у беременных. Современные наукоемкие технологии. 12: 66–70].
6. Sagnelli E, Alessio L, Sagnelli C et al. (2017). Hepatitis B virus genotypes, epidemiological characteristics and clinical presentation of HBV chronic infection in immigrant populations living in southern Italy. Hepat Mon. 17: 32–60.
7. Shadrin OG, Chernega NF, Dyukareva SV et al. (2014). Clinical and paraclinical features of hepatitis B and C in young children with perinatal infection. Neonatology, surgery and perinatal medicine. 44 2 (12): 96–100. [Шадрін ОГ, Чернега НФ, Дюкарева СВ та ін. (2014). Клініко-параклінічні особливості перебігу гепатитів В і С у дітей раннього віку з перинатальним інфікуванням. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 4; 2 (12): 96–100].
8. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP et al. (2016). AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 63 (1): 261–283.
9. World Health Organization. (2017, July). Hepatitis B vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 92: 369–392.
10. Zaitsev IA. (2017). Viral hepatitis in women of reproductive age. Topical infectology. 5; 3: 123–128. [Зайцев ИА. (2017). Вирусные гепатиты у женщин репродуктивного возраста. Актуальная инфектология. 5 (3): 123–128].

Відомості про авторів:

Матвісів Мар'яна Василівна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел.: (0342) 53-32-95.

Стаття надійшла до редакції 21.06.2021 р.; прийнята до друку 15.09.2021 р.

http://med-expert.com.ua

УДК 618.2+618.4-089.163-089.5:615/84

Н.Я. Скрипченко, Ю.В. Невишна

Оцінка стану особистої та ситуативної тривожності, показників стрес-реалізуючої і стрес-лімітуючої систем організму як маркера ефективності допологової підготовки

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 17-22; doi 10.15574/PP.2021.87.17

For citation: Skripchenko NY, Nevyshna YV. (2021). Assessment of the state of personal and situational anxiety and indicators of stress-implementing and stress-limiting systems of the organism as marker efficiency the antenatal preparation. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 17-22. doi 10.15574/PP.2021.87.17

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

Мета — вивчити особливості змін стану особистої й ситуативної тривожності, стрес-реалізуючої і стрес-лімітуючої систем організму в здорових жінок залежно від способу проведення допологової підготовки.

Матеріали та методи. Обстежено 120 соматично здорових жінок без тяжкої екстрагенітальної та акушерської патології з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності. До I групи залучено 45 жінок, налаштованих на партнерські пологи, до II групи — 45 пацієнток, яким у комплексній підготовці до партнерських пологів проводили курс ТЕС мезодієнцефальних структур головного мозку. До контрольної групи увійшло 30 жінок, які не проходили допологової підготовки, не мали індивідуальної підтримки в пологах та були налаштовані на традиційні методи знеболювання за потреби.

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

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

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

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

Assessment of the state of personal and situational anxiety and indicators of stress-implementing and stress-limiting systems of the organism as marker efficiency the antenatal preparation

N.Y. Skripchenko, Y.V. Nevyshna

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

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

Purpose — to study the features of changes in the state of personal and situational anxiety, stress-implementing and stress-limiting systems of the body in healthy women depending on the method of prenatal training.

Materials and methods. 120 somatically healthy women without severe extragenital and obstetric pathology with a physiological course of singleton pregnancy were examined. In the first group — 45 women set up for partner childbirth, the second group also included 45 patients who underwent a course of transcranial electrical stimulation (TES) of mesodiencephalic structures of the brain in comprehensive preparation for partner childbirth. The control group included 30 women who did not receive prenatal training, did not have individual support in childbirth and were tuned to traditional methods of pain relief as needed.

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

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

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

Оценка состояния личной и ситуативной тревожности, показателей стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма как маркера эффективности дородовой подготовки

Н.Я. Скрипченко, Ю.В. Невишна

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

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

Цель — изучить особенности изменений состояния личной и ситуативной тревожности, стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем организма у здоровых женщин в зависимости от способа проведения дородовой подготовки.

Материалы и методы. Обследованы 120 соматически здоровых женщин без тяжелой экстрагенитальной и акушерской патологии с физиологическим течением одноплодной беременности. В I группу включены 45 женщин, настроенных на партнерские роды, во II группу — 45 пациенток, которым

в комплексной подготовке к партнерским родам проводили курс транскраниальной электростимуляции (ТЭС) мезодиэнцефальных структур головного мозга. В контрольную группу вошли 30 женщин, которые не проходили дородовой подготовки, не имели индивидуальной поддержки в родах и были настроены на традиционные методы обезболивания при необходимости.

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

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

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

В умовах сьогодення на тлі розвитку ринкових відносин і соціально-економічного перетворення, що неоднозначно впливає на різні сфери життєдіяльності, а особливо на соціальні та медичні аспекти сім'ї, демографічна ситуація в Україні погіршується [3,14]. Про це свідчать показники народжуваності, материнської та пренатальної смертності, репродуктивного здоров'я жінок [5,15]. Невід'ємною умовою забезпечення неускладненого розродження жінок є підтримка позитивної мотивації вагітності. Водночас ситуаційні детермінанти, обтяжені факторами соціально-економічної нестабільності, негативно впливають на психологічний статус вагітних жінок, підвищують рівень тривожності, інтенсивність больового відчуття і частоту виникнення ускладнень у пологах [2,12].

Зниження перинатальної захворюваності і материнської смертності пов'язано з раціональною підготовкою вагітних до пологів, раціональним веденням пологів і правильним вибором методу розродження. Застосування технологій допологової підготовки, спрямованих на демедикалізацію вагітності, дає змогу відновити фізіологічний перебіг пологів за обмеженням фармакологічних впливів на породіллю, плід і новонародженого [1,4,13].

Традиційно залишається актуальним впровадження в сучасну акушерську практику методів формування адаптаційної відповіді на стрес, альтернативних медикаментозних способів регуляції стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем реагування жінок на вагітність і пологи. Процес адаптації до стресових ситуацій реалізується шляхом активації відомих нейрогуморальних реакцій. Маркерами стрес-реалізуючої системи організму є гормони наднирників: адреналін, норадреналін, кортизол. В основі стрес-лімітуючої системи лежить нейромедіаторна дія серотоніну, β-ендорфіну, співвідношення рівнів адреналіну / серотоніну [10].

Під впливом емоціогенних стимулів на тлі існуючих біологічних або соціальних потреб та імовірної оцінки їх задоволення в мозку складається нейромедіаторна інтеграція емоційного збудження, що визначає розвиток усього комплексу соматовегетативних проявів і формує певний рівень готовності жінки до пологів. Стійкість до емоційного стресу значною мірою залежить від індивідуальних особливостей процесів саморегулювання функціональних систем організму. Особливості суб'єктивної оцінки і переживання такої важливої події в житті жінки, як пологи, є значущим фактором, що обумовлює відповідний стан стресреалізуючої і стрес-лімітуючої систем організму. Пологова діяльність завжди супроводжується певним рівнем стресу. Страх і очікування болю в пологах — негативні емоції, що визначають розвиток комплексу нейроендокринних реакцій, які забезпечують адаптацію організму до змінених умов [7,9,11].

Протягом двох десятиліть досліджуються терапевтичні можливості транскраніальної електростимуляції (ТЕС) структур мозку як метод вибіркової активації опіоїдних та серотонінергічних ланок підтримки ноцицептивної норми гомеостазу, ноцицептивної відповіді та виконавчих реакцій. Результати застосування ТЕС для комплексної допологової підготовки жінок із переношуванням і знеболюванням пологів свідчать про перспективу подальшого впровадження методу ТЕС в акушерську практику [6,8]. Визнання цих тверджень аргументує доцільність дослідження можливості застосування методу ТЕС у комплексній підготовці до партнерських пологів.

Мета дослідження — вивчити особливості змін стану особистої й ситуативної тривожності, стрес-реалізуючої та стрес-лімітуючої систем організму в здорових жінок залежно від способу проведення допологової підготовки.

Матеріали та методи дослідження

Наукове дослідження проведено на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Для досягнення поставленої мети обстежено 120 соматично здорових жінок без тяжкої екстрагенітальної та акушерської патології з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності. В основну групу залучено 90 жінок, які пройшли допологову підготовку, і залежно від способу цієї підготовки їх рандомізовано таким чином: I групу становили вагітні (n=45), яким в якості допологової підготовки запропоновано застосування комплексу фізичних вправ і методів психологічного впливу для підготовки до партнерських пологів, II групу — вагітні (n=45), яким, окрім психологічних методів підготовки до партнерських пологів, призначали курс допологової підготовки шляхом ТЕС мезодієнцефальних структур головного мозку. До контрольної групи увійшло 30 жінок, які не проходили допологової підготовки, не мали індивідуальної підтримки в пологах та були налаштовані на традиційні методи знеболювання за потреби.

Після отримання згоди на залучення до програми дослідження жінкам II групи призначено курс допологової підготовки методом ТЕС, який починали не раніше ніж за 10 діб до прогнозованого терміну пологів. Тривалість кожного сеансу електростимуляції становила 60 хв із дотриманням добової циклічності виконання процедур. Необхідну кількість сеансів визначено індивідуально за акушерською ситуацією, з урахуванням можливості дії досягнутого загального анальгезуючого ефекту ТЕС, у разі розвитку пологової діяльності впродовж однієї доби після закінчення чергового сеансу ТЕС. Електростимуляцію здійснено апаратом «Медаптон» (модулятор МДК-4) у режимі генерації уніполярних прямокутних імпульсів позитивної полярності з постійною гальванічною складовою та зміною сумарного значення струмів у межах 0,5–2,5 Ма залежно від комфортності в зонах накладання електродів.

Психоемоційний стан жінок визначено за рівнем суб'єктивної оцінки ситуаційної тривожності за методикою Ч.Д. Спілбергера та Ю.Л. Ханіна [9]. Тестування проведено чотири рази: напередодні ТЕС, після четвертої процедури електростимуляції, в активну фазу пологів та за добу після пологів. Перед кожною процедурою ТЕС визначено больові пороги в абсолютних величинах — міліамперах (мА), шляхом дозованої стимуляції шкіри лівого вказівного пальця, імпульсним струмом із частотою 50–100 Гц та послідовним збільшенням сили струму. Повідомленням про перші больові відчуття під електродом визначено поріг болю (ПБ), максимально допустима сила струму відповідала значенню порогу терпимості болю (ПТБ). Розрахунок значення інтервалу больової переносимості (ІБП) проведено за формулою: ІБП=ПТБ — БП.(виправлено)

Наприкінці другого етапу проспективного дослідження після допологової підготовки (від двох до чотирьох тижнів), окрім дослідження особистої і ситуативної тривожності, визначено стан стрес-реалізуючої (адреналін, норадреналін, кортизол) та стрес-лімітуючої (серотонін, β-ендорфін) систем жінки під час пологів та в післяпологовий період. Кількісну оцінку концентрації в плазмі крові стрес-реалізуючої і стрес-лімітуючої систем, а також пролактину проведено методом твердофазного імуноферментного аналізу на апаратах «Wellwash 4 Mk 2» (програмований напівавтоматичний промивач), «iEMS Incubator/Shaker» (програмований напівавтоматичний шейкер) і «MULTISKAN ASCENT» виробниц тва «LABSYSTEMS» (напівавтоматичний аналізатор, Фінляндія) із застосуванням стандартних тест-систем.

Суб'єктивну оцінку пологового болю жінкам I та II групи в першу добу післяпологового періоду за вербально-описовою шкалою оцінки болю (Verbal Descriptor Scale, 1990). Клінічну характеристику перебігу пологів у групах визначено за медикаментозною стимуляцією пологової діяльності із застосуванням інвазивного знеболювання першого періоду пологів і частоти ускладнень.

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

Статистичну обробку матеріалу здійснено за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Excel» за допомогою пакету «STATISTICA 10 for Windows® 6,0».

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами самооцінки ситуаційної тривожності, отриманими напередодні ТЕС, психологічний стан вагітних основної групи відповідав стресу середнього рівня. Повторне

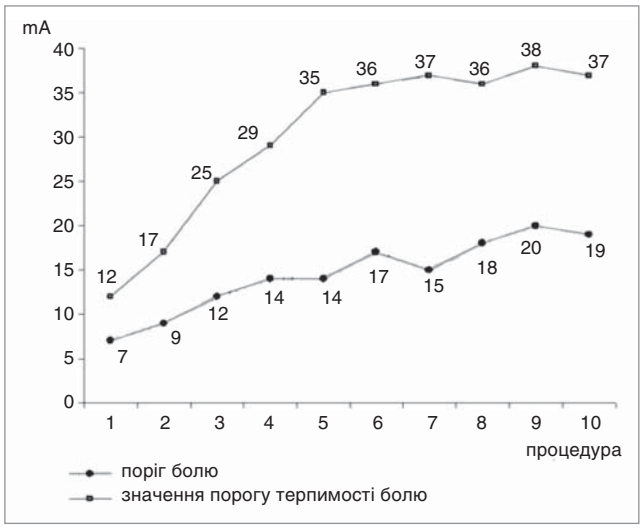

Рис. 1. Значення больового порогу в динаміці транскраніальної електростимуляції (виміри значень до процедури)

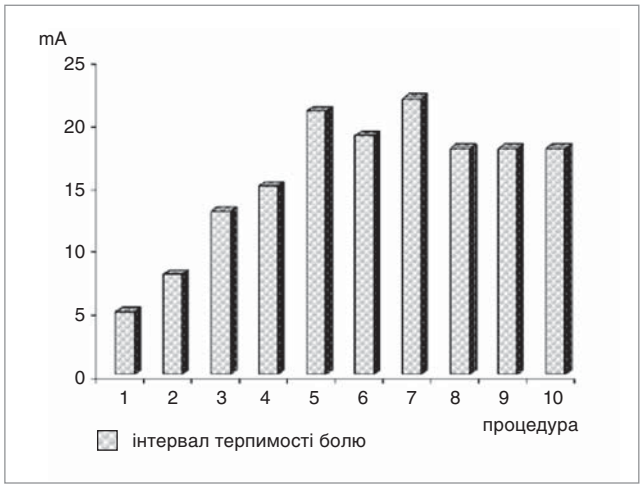

Рис. 2. Значення інтервалу больової терпимості в динаміці транскраніальної електростимуляції

дослідження ситуаційної тривожності свідчило про достовірність зниження показника, значення якого після четвертої процедури електростимуляції становило 36,9±0,7 бала проти 42,9±0,5 бала до ТЕС ($p<0,05$).

Протягом другої доби післяпологового періоду значення показника становило 40,6±0,3 бала, а це відповідало стану тривожності здорової дорослої людини за звичайних умов [6].

За результатами визначення ПБ у динаміці ТЕС зареєстровано прогресуюче зростання ПТБ із подальшою стабілізацією цієї величини після п'ятої процедури електростимуляції (рис. 1). Відповідно до змін величин ПБ суттєво зростали значення ІБП, який збільшився в 4,2 раза після четвертої процедури ТЕС (рис. 2).

Дослідження стану рівноваги стрес-реалізуючої та стрес-лімітуючої систем організму в обстежуваних вагітних до передпологової підготовки не виявило достовірної різниці між показниками основної (I та II) і контрольної груп. Однак цю різницю виявили між показниками рівня кортизолу в сироватці крові, як одного з маркерів стрес-реалізуючої системи організму, між I та II групою. Рівень кортизолу в жінок, які народжували за підтримки чоловіка, в активну фазу пологів у I групі був достовірно вищим (1287,43±43,62 нмоль/л) порівняно з показником II групи (1187,18±68,24 нмоль/л), у контрольній групі рівень кортизолу в сироватці крові був найвищим (1314,29±43,19 нмоль/л). Рівень сироваткового норадреналіну в жінок II групи становив 13016,74±46,28 проти 13764,76±54,83 пг/мл у пацієнток I групи, проте їх показники були достовірно нижчими за показники жінок контрольної групи (14874,53±24,52 пг/мл, $p<0,05$), які народжували традиційно. Вміст адреналіну в роділь контрольної групи був достовірно вищим (7642,52±337,86 пг/мл), ніж у жінок, які народжували з партнером (I група — 6956,04±242,21 пг/мл; II група — 4280,52±270,45 пг/мл), ($p<0,05$) (табл.).

Таблиця

Показники стану стрес-реалізуючої і стрес-лімітуючої систем організму в активній фазі пологів у роділь обстежених груп (M±m)

Гормон	Основна група		Контрольна група
	I група (n=45)	II група (n=45)	(n=30)
Показники стрес-реалізуючої системи організму			
Кортизол, нмоль/л	1287,43±43,62*	1187,18±68,24°**	1314,29±43,19*
Адреналін, пг/мл	6956,04±242,21*	4280,52±270,45°**	7642,52±337,86*
Норадреналін, пг/мл	13764,76±54,83°	13016,74±46,28°	14874,53±24,52
Показники стрес-лімітуючої системи організму			
Серотонін, нг/мл	246,46±7,14	278,53±6,02	208,08±5,53
β-ендорфін, нг/мл	25,99±0,11°	26,23±0,17°	25,31±0,16***
Адреналін / серотонін	28,22±0,83*	15,37±1,02°**	36,72±0,89***

Примітки: ** — достовірна різниця з показником II групи ($p<0,05$); ** — достовірна різниця з показником I групи ($p<0,05$); ° — достовірна різниця з показником контрольної групи ($p<0,05$).

http://med-expert.com.ua

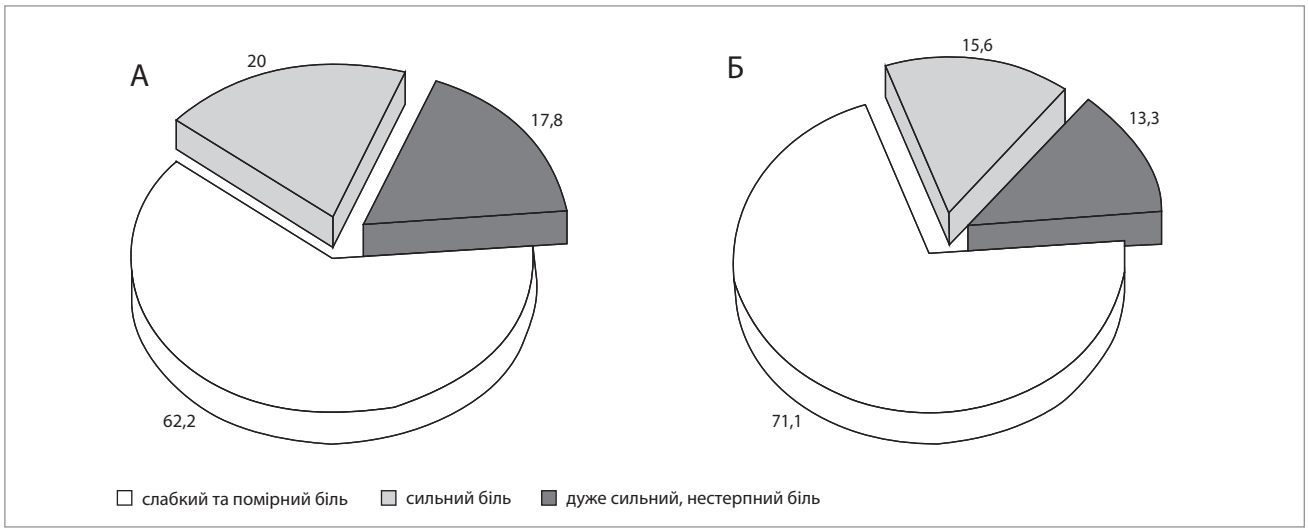

Рис. 3. Структура пологового болю в жінок I групи (А) та II групи (Б) за вербально-описовою шкалою оцінки болю (Verbal Descriptor Scale, 1990)

Оцінка показників стрес-лімітуючої системи виявила, що найвищий рівень серотоніну відмічався в жінок, які народжували за підтримки чоловіка і проходили допологову підготовку (278,53±6,02 нг/мл), а це свідчить про вплив цього гормону на емоційний стан людини, знижуючи рівень страху і депресії. У роділь без допологової підготовки із застосуванням ТЕС, які народжували з партнером, концентрація серотоніну була достовірно нижчою (246,46±7,14 нг/мл), але найнижчі значення спостерігалися в жінок контрольної групи (208,08±5,53 нг/мл), пологи яких відбувалися традиційно, без допологової підготовки та партнерської підтримки ($p<0,05$). Визначено співвідношення показників адреналіну / серотоніну. У жінок I групи його значення становило 28,22±0,83, у вагітних контрольної групи — 36,72±0,89, а це перевищувало показник II групи відповідно в 1,8 та 2,4 раза (15,37±1,02).

Рівень β-ендорфіну забезпечує функцію протибольової системи мозку та підвищує поріг больової чутливості. У роділь II групи цей показник становив 26,23±0,17 нг/мл, а це вище, ніж у I (25,99±0,11 нг/мл) і контрольній групах (25,31±0,16) ($p<0,05$). Водночас у жінок, які не проходили пренатальної підготовки, але народжували за підтримки чоловіка, цей показник був достовірно вищим, ніж у роділь контрольної групи ($p<0,05$).

У жінок, які пройшли пренатальну підготовку за розробленою системою авторів цієї статті, отримані показники мали найменш виявлений стрес-реалізуючий характер. У жінок I та контрольної груп спостерігався високий рівень і адреналіну, і кортизолу, що свідчить про напруження системи адаптації. Слід зазначити, що в пацієнток, які пройшли пренатальну підготовку із застосуванням ТЕС, показники симпато-адреналової системи були достовірно нижчими, ніж у жінок без неї. Також більш вираженими в них були захисні антистресові механізми. У жінок II групи рівень ситуативної та особистої тривожності в абсолютній більшості випадків був помірним. Відповідно напруження як стрес-реалізуючої, так і стрес-лімітуючої систем носило урівноважений характер і сприяло розвитку нормальної пологової діяльності та пологів.

Пологи розвинулися спонтанно у 28 (93,3%) вагітних контрольної групи, у I групі спонтанний початок пологової діяльності відмічався у 44 (97,8%) пацієнток, натомість у II групі всі пологи розвинулися самостійно: після третьої процедури ТЕС — у 2 (4,4%) жінок; після четвертої та подальших електростимуляцій — у 43 (95,6%) жінок.

Під час аналізу перебігу пологів встановлено, що пологопідсилення окситоцином у зв'язку зі слабкістю пологової діяльності зареєстровано у 15,6% жінок I групи, а у II групі — лише 4,4%, що є достовірно значимим ($p<0,05$).

Під час оцінювання ПГ у жінок I групи за вербально-описовою шкалою оцінки болю (Verbal Descriptor Scale, 1990) виявлено, що слабкий та помірний біль (0–4 бали) відмічався у 62,2% жінок; сильний (4–6 балів) — у 20% жінок; дуже сильний, нестерпний (6–10 балів) — у 17,8% жінок (рис. 3А).

У II групі слабкий і помірний біль (0–4 бали) спостерігався в 71,1% жінок; сильний (4–6 балів) — у 15,6% жінок; дуже сильний,

нестерпний (6–10 балів) — у 13,3% жінок (рис. 3Б).

У разі партнерських пологів у групі із застосуванням ТЕС частота медикаментозного знеболювання пологів була меншою, а самі методи — більш щадними. Медикаментозне знеболювання пологів у I та II групах на вимогу жінок проводилося методом монотерапії фентанілом у 8 (17,8%) і 6 (13,3%) жінок відповідно, так як і епідуральної анестезії (ЕПДА) — в 13 (28,9%) та 6 (13,3%) жінок ($p<0,05$).

Операція кесаревого розтину в ургентному порядку проводилася в I групі 5 (11,1%) жінкам, а накладання вакуум-екстрактора — 1 (2.2%) жінкам; у II групі — відповідно жодній та 1 (2,2%) жінці.

Висновки

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Boyko VI, Kobulezkay NA. (2015). Preventive maintenance of anomalies of patrimonial activity and perinatal pathologies with use of partner labours. Health of woman. 7: 34–36. [Бойко ВІ, Кобилецька НА. (2015). Профілактика аномалій пологової діяльності та перинатальній патології з використанням партнерських пологів здорових жінок. Здоровье женщины. 7: 34–36].
2. Ishchenko AI, Demenina NK. (2019). Dynamics of Operative Delivery in Modern Obstetrics (literature review). Perinatologiya i pediatriya. 2 (78): 54–57. [Іщенко ГІ, Деменіна НК. (2019). Динаміка оперативного розродження в сучасному акушерстві (огляд літератури). Перинатология и педиатрия. 2 (78): 54–57]. doi: 10.15574/PP.2019.78.54.
3. Kachalina TS, Lokhina EV. (2013). Application of new methods of psychological support of pregnancy and psychological preparation for childbirth. Medical almanac. 6 (30): 37–41. [Качалина ТС, Лохина ЕВ. (2013). Применение новых методов психологического сопровождения беременности и психологической подготовке к родам. Медицинский альманах. 6 (30): 37–41].
4. Manukhin IB, Silaev KA. (2016). The role of psychoprophylactic preparation of pregnant women for childbirth. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 16 (6): 9–13. [Манухин ИБ., Силаев КА. (2016). Роль психопрофилактической подготовки беременных к родам. Российский вестник акушера-гинеколога. 16 (6): 9–13].
5. Medvedev MV, Davydova YuV. (2016). Prevention of perinatal loss: towards personalized medicine. 1 (65): 59–65. Perinatologiya i pediatriya. [Медведев МВ, Давыдова ЮВ. (2016). Профилактика перинатальных потерь: на пути к персонализированной медицине. Перинатология и педиатрия. 1 (65): 59–65]. doi: 10.15574/PP.2016.65.59.
6. Pupyshev AG. (2002). The use of transcranial electrostimulation of the brain for pain relief in labor: author. dis. Cand. honey. sciences. Volgograd: 32. [Пупышев АГ. (2002). Применение транскраниальной электростимуляции головного мозга для обезболивания родов: автореф дис канд мед наук. Волгоград: 32].
7. Reynolds RM, Labad J, Buss C, Ghaemmaghami P. (2013, Sep). Transmitting biological effects of gtressin utero: implications for mother and off sping. Psychoneuro endocrinology. 38: 1843.
8. Romanzi LJ. (2014, Oct 1). Natural Childbirth a global perspectivevirtual Mentor. 16 (10): 835–844. doi: 10.1001/virtual mentor.16.10.opedi-1410.
9. Simkin P, Bolding A. (2013). Update on nonpharmacologic approaches to relieve labor pain and prevent suffering. Journal of midwifery&womens Health. 49 (6): 489–504.
10. Syusyuka VG. (2016). Estimation of influence of introduced program of medical and psychological correction of psychoemotional disadaptation of pregnant women on perinatal consequences of their delivery. Perinatologiya i pediatriya. 3 (67): 43–48. [Сюсюка ВГ. (2016). Оцінка впливу програми медико-психологічної корекції психоемойційної дезадаптації у вагітних на перинатальні наслідки їх розродження. Перинатология и педиатрия. 3 (67): 43–48]. doi: 10.15574/PP.2016.67.43.
11. Temkina AA. (2014). Medicalization of Reproduction and Childbirth: The Struggle for Control. Journal of Social Policy Research. 12 (3): 312–316. [Темкина АА. (2014). Медикализация репродукции и родов: борьба за контроль. Журнал исследований соцпополитики. 12 (3): 312–316].
12. Vdovichenko SJ. (2015). Influence of partner sorts on character of patrimonial activity at women at first — and repetite-labours. Health of woman. 7 (103): 32–33 [Вдовиченко СЮ. (2015). Вплив партнерських пологів на характер пологової діяльності жінок, які народжують уперше і повторно. Здоровье женщины. 7 (103): 32–33].
13. Vdovichenko SJ. (2015). Role of psychological estimations of married couples at carrying out of partner labours. Health of woman. 2 (98): 87–89. [Вдовиченко СЮ. (2015). Роль психологічної оцінки подружніх пар при проведенні партнерських пологів. Здоровье женщины. 2 (98): 87–89].
14. Vdovichenko SYu. (2017). Prophylaxis of obstetric and perinatal pathology at application of the family focused technologies during pregnancy and labors. Health of woman. 3 (119): 79–81. [Вдовиченко СЮ. (2017). Профілактика акушерської та пренатальної патології при використанні родинно-орієнтованих технологій під час вагітності та пологів. Здоровье женщины. 3 (119): 79–81]. doi: 10.15574/HW.2017.119.79.
15. Zhabchenko IA. (2020). Suchasni pidkhody do profilaktyky akusherskoho travmatyzmu ta yoho naslidkiv. Medychni aspekty zdorov'ia zhinky. 1: 5–10. [Жабченко ІА. (2020). Сучасні підходи до профілактики акушерського травматизму та його наслідків. Медичні аспекти здоров'я жінки. 1: 5–10].

Відомості про авторів:

Скрипченко Наталія Яківна — д.мед.н., зав. відділення для вагітних з акушерською патологією, керівник відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології ДУ «ІПАГ імені акад. Лук'янової Е.М. НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; 04050, Україна (044) 483-80-59.
Невишна Юлія Віталіївна — лікар акушер-гінеколог, ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-80-59. https://orcid.org/0000000154926392.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2021 р.; прийнята до друку 15.09.2021 р.

УДК 613.953.1-053.36+614.1:313.1

Саида Нураддин кызы Рустамова

Проблемы питания и факторы формирования здоровья детей первого года жизни

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева, г. Баку

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 23-29; doi 10.15574/PP.2021.87.23

For citation: Rustamaova SN. (2021). Nutritional problems and factors of forming the health of children of the first year. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 23-29. doi 10.15574/PP.2021.87.23

Оценка вида питания, являющегося одним из важным составляющих, обеспечивающих физический рост, развитие и здоровье ребёнка первого года жизни, и формирующего процессы метаболизма в более старшем возрасте, служит в течение последних десятилетий предметом исследований и дискуссий отечественных и зарубежных ученых.

Цель — изучить влияние характера вскармливания на заболеваемость и физическое развитие детей грудного возраста.

Материалы и методы. Под наблюдением в течение года находилось 250 детей (118 девочек и 132 мальчика) первого года жизни, получавших различные виды вскармливания — грудное молоко и молочную смесь (стандартную и с пребиотиком) В основную (I) группу (n=130) вошли дети (62 девочки и 68 мальчиков), находившиеся на грудном вскармливании; а в группы сравнения — дети, получавшие искусственное вскармливание: во II группе (n=60) (27 девочек и 33 мальчика) получали стандартную смесь с пребиотиком; в III группе (n=60) (29 девочек и 31 мальчик) — стандартную смесь без пребиотика. Физическое развитие оценивали согласно общепринятой методике измерений по абсолютным значениям, ежемесячным прибавкам антропометрических показателей и массо-ростовым индексам. Изучали амбулаторные карты детей, протоколы обследования ребенка первого года жизни (анализировали учетно-отчетную документацию). Критериями включения в основную (I) группу младенцев были: грудное вскармливание не менее 9 мес; возраст детей до 1 года.

Результаты. У девочек, находившихся на искусственном вскармливании с добавлением пребиотика, прибавка массы тела за первый год жизни была достоверно выше (7100,0±95,9 г) по сравнению с прибавкой массы девочек, получавших грудное молоко и стандартную смесь (6671,0±72,6 г и 6733,3±91,8 г соответственно). Несмотря на то, что значимых различий по медианам массы тела и роста детей основной (I) группы относительно детей групп сравнения (II и III) не выявлено, но установлено, что дети I (основной) группы с избыточной массой тела / ожирением в возрасте 1 года имели в ≥2 раза ниже показатели, чем дети II и III групп. Дети, находившиеся на грудном вскармливании, по сравнению с детьми, получавшими молочную смесь, начали сидеть самостоятельно намного раньше — в среднем через 7,6±0,05 мес после рождения, в то время как дети, находившиеся на искусственном вскармливании, — в среднем в 8,0±0,13 мес и 8,1±0,12 мес соответственно во II и III группах ($p<0,05$). При изучении структуры наиболее распространенных заболеваний детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания выявлено, что самый высокий процент как в основной группе (грудное вскармливание), так и в группах сравнения (искусственное вскармливание) составили острые кишечные инфекции — соответственно у 7,7±2,34% и 11,7±2,93% детей ($p=0,3905$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии грудного вскармливания на антропометрические показатели и формирование основных навыков у детей раннего возраста. Выявленная у детей, получавших грудное молоко, более низкая частота инфекционных заболеваний (острых респираторных заболеваний и острых кишечных инфекций) по сравнению с детьми, находившимися на искусственном вскармливании, констатирует тот факт, что грудное вскармливание способно создавать условия для снижения заболеваемости у детей раннего возраста.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: виды вскармливания, физическое развитие, моторика, заболеваемость, дети первого года жизни.

Nutritional problems and factors of forming the health of children of the first year

Saida Nuraddin Rustamaova

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku

Evaluation of the type of nutrition, which is one of the important components that ensure the physical growth, development and health of a child in the first year of life, and that forms metabolic processes at an older age, has been the subject of research and discussion of domestic and foreign scientists over the past decades.

Purpose — to study the influence of the nature of feeding on the incidence and physical development of infants.

Materials and methods. During the year, 250 children (118 girls and 132 boys) of the first year of life were under observation, who received various types of feeding (breast milk and milk formulas, differing in composition). The main (I) group (n=130) included children (62 girls and 68 boys) who were breastfed; and in the comparison group — children receiving artificial feeding: in group II (n=60) (27 girls and 33 boys) received a standard mixture with a prebiotic; in group III (n=60) (29 girls and 31 boys) — a standard mixture without a prebiotic. Physical development was assessed according to the generally accepted measurement technique in terms of absolute values, monthly increases in anthropometric indicators and mass-growth indices. Outpatient records of children, protocols of examination of a 1-year-old child were studied (accounting and reporting documentation was analyzed). The criteria for inclusion in the main group of infants were: breastfeeding for at least 9 months; the age of children from up to 1 year of age. The second comparison group included children who were fed mixed with the addition of probiotic means.

Results. In girls of the second group, who were artificially fed with the addition of a probiotic — 7100.0±95.9 g, the weight gain in the first year of life was significantly higher than the weight gain of girls who received breast milk and standard formula — 6671,0±72.6 g and 6733.3±91.8 g, respectively. Despite the fact that there were no significant differences in the medians of body weight and height in children of the main group and the comparison groups, it was found that children in the main group were overweight / obese at 12 months. had two or more times less indicators than children who received artificial nutrition. Children who are breastfed began to sit independently much earlier, on average 7.6±0.05 months after birth, and children of the other two groups who are bottle-fed, on average, 8.0±0.13 and 8,1±0.12 months, respectively ($p<0.05$). When studying the structure of the most common diseases of children in the first year of life, depending on the type of feeding, it was revealed that the greatest percentage both in group I (group) and in group II (claim) are children with acute intestinal infections — in group I (group 1)) group in 7.7±2.34% of children, in subgroup II (claim) in 11.7±2.93% of children ($p=0.3905$).

Conclusions. The results obtained indicate a positive effect of breastfeeding on anthropometric indicators and the formation of basic skills in young children. The incidence of infectious diseases (ARI and OCI) revealed in children who received breast milk, compared with children who are bottle-fed, indicates that breastfeeding has the ability to create conditions for reducing the incidence of diseases in young 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 all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: types of feeding, physical development, motor skills, morbidity, children under 1 year old.

Проблеми харчування і фактори формування здоров'я дітей першого року життя

Саїда Нураддін кизи Рустамова

Азербайджанський державний інститут удосконалення лікарів імені А. Алієва, м. Баку

Оцінка виду харчування, що є однією з важливих складових, які забезпечують фізичний розвиток і здоров'я дитини першого року життя, а також формує процеси метаболізму в більш старшому віці, слугує протягом останніх десятиліть предметом досліджень та дискусій вітчизняних і зарубіжних вчених.

Мета — вивчити вплив характеру вигодовування на захворюваність і фізичний розвиток дітей грудного віку.

Матеріали та методи. Під спостереженням протягом року перебувало 250 дітей (118 дівчаток і 132 хлопчики) першого року життя, які отримували різні види вигодовування — грудне молоко і молочну суміш (стандартну і з пребіотиком). До основної (I) групи (n=130) увійшли діти (62 дівчинки і 68 хлопчиків), які перебували на грудному вигодовуванні; а до груп порівняння — діти, які отримували штучне вгодовування: у II групі (n=60) (27 дівчаток і 33 хлопчика) отримували стандартну суміш із пребіотиком; у III групі (n=60) (29 дівчаток і 31 хлопчик) — стандартну суміш без пребіотика. Фізичний розвиток оцінювали відповідно до загальноприйнятої методики вимірювань за абсолютними значеннями, щомісячною надбавкою антропометричних показників і масо-ростовими індексами. Вивчали амбулаторні карти дітей, протоколи обстеження дитини першого року життя (аналізували обліково-звітну документацію). Критеріями залучення до основної (I) групи малюків були: грудне вигодовування не менше 9 міс; вік дітей до 1 року.

Результати. У дівчаток, які перебували на штучному вигодовуванні з додаванням пребіотика, надбавка маси тіла за перший рік життя була достовірно вищою (7100,0±95,9 г) порівняно з надбавкою маси тіла дівчаток, які отримували грудне молоко і стандартну суміш (6671,0±72,6 г і 6733,3±91,8 г відповідно). Попри те, що значущих відмінностей за медіанами маси тіла і зросту в дітей основної (I) групи і груп порівняння (II і III) не отримано, однак встановлено, що діти I групи з надмірною масою тіла / ожирінням у віці 1 рік мали у ≥2 рази нижчі показники, ніж діти II і III груп. Діти, які перебували на грудному вигодовуванні, почали сидіти самостійно набагато раніше — у середньому за 7,6±0,05 міс після народження, а діти, які перебували на штучному вигодовуванні, — у середньому в 8,0±0,13 міс і 8,1±0,12 міс відповідно (p<0,05). При вивченні структури найпоширеніших захворювань дітей першого року життя залежно від виду вигодовування виявлено, що найвищий процент як в основній групі (грудне вигодовування), так і в групах порівняння (штучне вигодовування) склали гострі кишкові інфекції — відповідно у 7,7±2,34% і 11,7±2,93% дітей (p=0,3905).

Висновки. Отримані результати свідчать про позитивний вплив грудного вигодовування на антропометричні показники та формування основних навиків у дітей раннього віку. Виявлена в дітей, які отримували грудне молоко, нижча частота інфекційних хвороб (гострих респіраторних захворювань і гострих кишкових інфекцій) порівняно з дітьми, які перебували на штучному вигодовуванні, констатує той факт, що грудне вигодовування здатне створювати умови для зниження захворюваності в дітей раннього віку.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: види вигодовування, фізичний розвиток, моторика, захворюваність, діти першого року життя.

Наличие в женском молоке фактора резистентности к инфицированию за счет содержания множества иммунных факторов: Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, иммуноглобулинов (в первую очередь IgA) и антимикробных ферментов (лизоцима и лактоферрина) благоприятно влияет на некоторые показатели заболеваемости инфекционными болезнями в течение первых месяцев жизни ребенка. Длительные же нарушения в питании новорождённого инициируют задержку в росте, развитии и высокий уровень заболеваемости в последующем [1,2,11]. По данным Всемирной организации здравоохранения, прослеживается определенная взаимосвязь между вскармливанием (грудным или искусственным) и риском развития кишечных инфекций, при этом вероятность летальных исходов по вышеуказанной причине намного ниже у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании [4,5]. Необходимо отметить частую встречаемость заболеваний опорно-двигательного аппарата и кроветворной системы у детей, которые рано перешли на искусственное вскармливание. Многочисленными исследованиями о влиянии характера вскармливания на частоту развития заболеваемости среди детского населения выявлено, что грудное вскармливание способствует снижению уровня общей заболеваемости, в частности, острых респираторных инфекций, у детей в возрасте 6–12 месяцев жизни [8] По мнению некоторых авторов, грудное вскармливание в силу содержания в молоке большого количества биологически активных веществ обеспечивает нормальное физическое развитие ребёнка, которое должно соответствовать биологическому возрасту, — поддерживается оптимальное соотношение массы тела к росту, правильное соотношение мышечной и жировой тканей, соответственно не отстает по срокам формирования и костная система. При этом

результаты научных исследований показали, что своевременное введение прикорма, положительно влияя на вышеуказанные факторы, повышает иммунологическую резистентность, а также интеллектуальный и нервно-психический уровень развития детей [7,10,12]. С учетом того, что питание является ведущим фактором формирования антропометрических особенностей детского организма (в качестве эталона антропометрических показателей представлена динамика развития детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании), важно отметить, что применяемые в практике различные виды вскармливания младенцев на первом году жизни достоверно коррелируют с определенными низкими или высокими параметрами физического развития, показателями заболеваемости респираторными заболеваниями вирусной этиологии, частотой встречаемости нарушений в функциональном состоянии органов желудочно-кишечного тракта и аллергических реакций [6,9]. Первый год жизни ребёнка, являющийся важным период постнатального онтогенеза, характеризуется быстрым темпом физического и психомоторного развития, низкой устойчивостью и низкими адаптационными возможностями к меняющимся метео- и экологическим условиям, определенными недостатками в уходе и выборе видов вскармливания, то есть на основании вышеизложенного можно констатировать выраженное влияние на организм новорожденного ребенка ведущих генетических, медико-биологических и социальных факторов среды обитания и воспитания [13]. Таким образом, оценка вида питания, являющегося одним из важным составляющих, обеспечивающих физический рост, развитие и здоровье ребёнка первого года жизни, и формирующего процессы метаболизма в более старшем возрасте, служит в течение последних десятилетий предметом исследований и дискуссий отечественных и зарубежных ученых.

Цель исследования — изучить влияние характера вскармливания на заболеваемость и физическое развитие детей грудного возраста.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением в течение года (с 2018 г. до 2019 г.) находилось 250 детей (118 девочек и 132 мальчика) первого года жизни, проживающих в г. Баку и получающих различные виды вскармливания — грудное молоко и детскую искусственную питательную смесь (стандартную и с пребиотиком). В основную (I) группу (п=130) вошли дети (62 девочки и 68 мальчиков), находившиеся на грудном вскармливании; а в группы сравнения — дети, получавшие искусственное вскармливание: во II группе (п=60) (27 девочек и 33 мальчика) получали стандартную смесь с пребиотиком; в III группе (п=60) (29 девочек и 31 мальчик) — стандартную смесь без пребиотика. Физическое развитие оценивалось согласно общепринятой методике измерений по абсолютным значениям, ежемесячным прибавкам антропометрических показателей и массо-ростовым индексам. Изучались амбулаторные карты детей, протоколы обследования ребенка первого года жизни (анализировалась учетно-отчетная документация). В ходе исследований и анкетирования у ребёнка оценивались степень формирования, возраст появления и качественное изменение интеллектуальных и двигательных умений, основанное на совокупности врожденных качеств и адекватного взаимодействия ребенка с окружающей средой, то есть наличие следующих навыков: зрительные и слуховые реакции, эмоции, общие движения, движения руки, понимание речи и активная речь. Проводился сравнительный анализ полученных по всем трем группам данных. Для оценки статуса питания младенцев использовались индикаторы ВОЗ «Оценка практики кормления младенцев и детей раннего возраста» [3,13]. Работа выполнялась в три этапа. На первом этапе осуществлялся специальный отбор детей для исследования, изучались вид вскармливания и характер питательных средств для детей в грудном возрасте. На следующем этапе проводился отбор детей аналогичного возраста в соответствии с критериями включения / исключения для сравнительного анализа причин перехода на искусственное вскармливание, физического и моторного развития, а также соматической заболеваемости. На завершающем третьем этапе проводились проспективные исследования и контроль за обследуемыми детьми в течение года с момента рождения. Обследование детей осуществлялось с информированного согласия родителей в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Good Clinical Practice, Женева, 1993). Критериями включения в основную группу младенцев были: грудное вскармливание не менее 9 мес); возраст детей до 1 года. Во II группу вошли дети, находившиеся на смешанном

Таблица 1

Средние антропометрические показателели детей по стандартам программы ВОЗ

Z-scores	Допустимый диапазон значений Z-scores
Масса тела / возраст (WAZ)	от -2 до +2
Длина тела (рост) / возраст (HAZ)	от -2 до +2
Индекс массы тела / возраст (BAZ)	от -2 до +1

вскармливании с пребиотиком; в III группу — дети, не получавшие грудное молоко и переведенные на стандартное искусственное вскармливание. Критериями исключения для всех групп исследования были наличие тяжелых соматических патологий и отсутствие информированного согласия родителей. Для получения фактического материала во время повторных профилактических осмотров оценивались антропометрические показатели младенцев. У всех детей измерялись рост и масса тела. Измерение роста проводилось с помощью медицинского ростомера в положении стоя, а массы тела — на электронных медицинских весах. У детей эти измерения проводились с последующим расчетом с использованием компьютерной программы WHO «AnthroPlus 2009» антропометрических индексов, характеризующих нутритивный статус ребенка. Антропометрические данные обрабатывались с учетом пола и возраста и оценивались в стандартных отклонениях (SDS — standard deviation score) от среднего. В них учитывались рост, вес, пол и возраст ребенка. ВОЗ пользуется стандартными отклонениями: -1, -2, -3 SDS, +1, +2, +3 SDS.

Соотношение массы тела к возрасту (WAZ) меньше -2 свидетельствует о дефиците массы тела; больше +2 — об избыточной массе тела или ожирении.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0», стандартного пакета статистического анализа «Excell 2013». Методы статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), стандартной ошибки среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий применялся t-критерий Стьюдента. Для отбора наиболее информативных признаков использовался точный критерий Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимался равным 0,05 ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Важность оптимального питания ребёнка обусловлена тем, что потребность организма в необходимых веществах растет уже в первый год жизни. При неправильной организации питания могут возникнуть серьезные проблемы в физическом развитии. У девочек II группы, находившихся на искусственном вскармливании с пребиотиком, прибавка массы тела за первый год жизни была достоверно выше (7100,0±95,9 г) по сравнению с прибавкой массы девочек, получавших грудное молоко и стандартную смесь — 6671,0±72,6 г и 6733,3±91,8 г соответственно (табл. 2). В отношении мальчиков наблюдалась несколько иная картина: дети, получавшие молочную смесь с пребиотиком, имели достоверно меньшую прибавку массы тела (6068,8±82,1 г) по сравнению с находившимися на грудном вскармливании (6564,7±61,6 г), в то же время у детей, получавших стандартную молочную смесь, прирост массы тела был значительно выше (7212,1±141,6 г), чем в основной. Таким образом, в динамике проведенных клинических наблюдений выявлено, что у детей, находившихся на искусственном вскармливании стандартной молочной смесью (III группа), прибавка массы тела в течение года была выше по сравнению с детьми, находившимися на грудном вскармливании.

При подробном анализе полученных данных, характеризующих уровень физического

Таблица 2

Изменения показателей массы и длины тела детей через год после рождения

Показатель	I группа (n=130)	II группа (n=60)	III группа (n=60)
Масса тела (М), г			
мальчики	6564,7±61,6	6068,8±82,1*	7212,1±141,6*
девочки	6671,0±72,6	7100,0±95,9*	6733,3±91,8
Длина тела (Д), см			
мальчики	25,4±0,4	22,1±0,7*	25,4±0,7
девочки	23,4±0,5	25,6±0,6*	24,2±0,6

Примечание: * — различие показателя статистически достоверно относительно I группы, $p<0,05$ (по U-критерию Манна-Уитни).

http://med-expert.com.ua

Таблица 3

Распределение антропометрических показателей у обследуемых детей

Нарушение питания	I группа (n=130)		II группа (n=60)		III группа (n=60)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Истощение (WHZ меньше -2)	9	6,9±2,23	10	16,7±4,81	14*	23,3±5,46
Избыточный вес (WHZ больше +2)	5	3,8±1,69	7	11,7±4,14	4	6,7±3,22
Низкий вес (WAZ меньше -2)	7	5,4±1,98	4	6,7±3,22	13*	21,7±5,32

Примечание: * — статистическая значимость различия показателей между группами I и II, p<0,01 (по точному тесту Фишера).

развития обследуемых детей грудного возраста, находившихся на различных видах вскармливания, обнаружено, что минимальные показатели по частоте встречаемости нарушений в питании фиксировались в группе детей, находившихся на грудном вскармливании. Именно в этой клинической группе количество детей с нормальным физическим развитием было больше, чем в двух других группах новорожденных. Что касается уровня распространенности различных отклонений в становлении детского организма, то по данному показателю превалировали дети, которым вводилось искусственное вскармливание. Данный факт преимущественно обусловлен наличием в этих группах частых случаев диагностирования истощения (23,3±5,46%) и выявления детей с низким весом (21,7±5,32%) в III группе обследуемых против 6,9±2,23% и 5,4±1,98% в I (основной) группе детей, находившихся на грудном вскармливании (p<0,01). Необходимо отметить, что избыточный вес среди всех обследованных детей наблюдался сравнительно реже двух других факторов, а максимальные величины отмечались во II группе новорождённых, которые употребляли смесь с пребиотиком, — 11,7±4,14%. Несмотря на то, что значимых различий по медианам массы тела и роста у детей основной группы и групп сравнения не получено, но установлено, что дети, находившиеся на грудном вскармливании, с избыточной массой тела / ожирением в возрасте 1 год имели в ≥2 раза ниже показатели, чем дети, получавшие искусственное питание. Таким образом, физическое развитие детей II группы сравнения отличалось от детей I группы, и частота встречаемости детей с отклонениями во II группе превышала почти в 3–4 раза этот же показатель в I группе. Отклонения в этой группе представлены в основном истощением, избыточным весом, реже — низким весом. У детей III группы статистически значимо чаще по сравнению с двумя другими группами фиксировались истощение и низкий вес.

Анализ нутритивного статуса обследованных детей по критерию Z-score масса тела / возраст (WAZ) показал, что в основной группе (при грудном вскармливании) преобладали дети с нормальной массой тела — допустимо нормальные пределы (от -2 до +2 SDS) отмечались у 84%, дефицит массы тела (WAZ меньше -2) — у 5,4%, избыточная масса тела (WHZ больше +2) — у 3,8% детей. Таким образом, результаты проведенного исследования среди детей основной группы свидетельствуют, что в целом для них характерны нормативные параметры массы тела. Физическое развитие на первом году жизни у детей, находившихся на грудном вскармливании, более гармоничное по сравнению с таким в группах сравнения. При этом расхождение в некоторых показателях наблюдалось во всех группах и зависело от вида вскармливания. Следовательно, можно предположить, что при изучении факторов питания, влияющих на рост и развитие детей, необходимо учитывать некоторые особенности динамики количественных показателей физического развития, в частности, массы и длины тела. Нами проанализированы средние сроки формирования основных показателей познавательного и моторного, то есть психомоторного, развития в каждой исследуемой группе, что связано чаще всего с наличием у немалого числа новорожденных детей отклонений в речевых, двигательных и физиологических показателях развития (табл. 4). Оценка

Таблица 4

Формирование основных навыков у обследуемых детей в зависимости от вида вскармливания (мес)

Навык	I группа (n=130)	II группа (n=60)	III группа (n=60)
Держит голову	2,2±0,03	2,3±0,05*	2,6±0,06*
Сидит самостоятельно	7,6±0,05	8,0±0,13*	8,1±0,12*
Ползает	6,4±0,05	6,5±0,08	6,7±0,09*
Ходит самостоятельно	11,4±0,08	12,0±0,13*	12,5±0,12*

Примечание: * — различие показателя статистически достоверно относительно основной группы, p<0,05 (по U-критерию Манна—Уитни).

Таблица 5

Показатели заболеваемости детей первого года жизни

Заболевания	ГВ (n=130)		ИВ (n=120)		P
	абс.	%	абс.	%	
Дисфункции	18	13,8±3,03	37	30,8±4,22	0,0013*
ОКИ	10	7,7±2,34	14	11,7±2,93	0,3905
ОРЗ	84	64,6±4,19	87	72,5±4,08	0,2205

Примечание: * — достоверные различия между группами (p<0,05), P — по точному тесту Фишера.

этих факторов по линиям развития в исследуемые возрастные периоды показала, что держать голову дети основной группы (при грудном вскармливании) стали раньше (в 2,2±0,03 мес.), чем их оппоненты из других сравниваемых групп — в III группе показатель составил 2,6±0,06 мес (p<0,05). Дети, находившиеся на грудном вскармливании, по сравнению с детьми, получавшими молочную смесь, стали сидеть самостоятельно намного раньше, в среднем через 7,6±0,05 мес после рождения, а дети двух других групп, находившихся на искусственном вскармливании, в среднем в 8,0±0,13 мес и 8,1±0,12 мес соответственно (p<0,05). Также была установлена связь вида вскармливания с развитием двигательной активности детей. Так, ползать раньше начали дети, находившиеся на грудном вскармливании. Это же необходимо отметить и о способности детей первого года жизни самостоятельно ходить. Дети основной группы по сравнению с детьми, получавшими молочную смесь, начали самостоятельно ходить в 11,4±0,08 мес, а дети II и III групп — соответственно в 12,0±0,13 мес и 12,5±0,12 мес (p<0,05).

Таким образом, грудное вскармливание способствуют быстрому и нормальному психомоторному развитию детей, которые уже в первые годы жизни опережают своих сверстников, находящихся на искусственном вскармливании. Вовремя выявленные отклонения и их анализ позволят провести ряд профилактических мероприятий и предотвратить, таким образом, в последующем более глубокие нарушения. Подводя итоги данного этапа клинических исследований, следует подчеркнуть, что правильное питание является одним из очень важных факторов, влияющих на физический рост и психомоторное развитие младенца. Понимание роли и важности практики оптимального грудного вскармливания и своевременного, безопасного введения прикорма в достижении высокого уровня физического развития детей стало основной целью данного исследования, в ходе которого изучался вид вскармливания и его влияние на частоту развития соматической патологии среди детей первого года жизни. По результатам анкетирования и изучения историй болезни выявлено, что вскармливание оказывает определенное влияние на состояние общего здоровья младенцев (табл. 5). Как видно из данных таблицы 5, среди детей основной группы наблюдалось значительно меньше случаев заболеваемости острыми респираторными заболеваниями. При изучении структуры наиболее распространенных заболеваний детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания выявлено, что наибольший процент как в основной (грудное вскармливание) группе, так и в группах сравнения (искусственное вскармливание) приходится на острые кишечные инфекции — соответственно у 7,7±2,34% и 11,7±2,93% детей (p=0,3905). При анализе влияния вида вскармливания на частоту развития нарушений в желудочно-кишечном тракте установлено, что у детей, находившихся на грудном вскармливании, они встречались реже, и по данному фактору между группами наблюдались достоверные различия (p=0,0013). Дисфункции желудочно-кишечного тракта в форме колик, метеоризма, срыгивания, запоров, патологических примесей в стуле в основной группе встречались у 18 (13,8±3,03%) детей, а в группах сравнения — у 37 (30,8±4,22%) детей, что достоверно и почти в 2 раза выше, чем в основной группе.

Таким образом, при изучении структуры заболеваемости детей в зависимости от вида вскармливания выявлено, что дети, находившиеся на естественном вскармливании, сравнительно реже болели острыми респираторными заболеваниями и дисфункциями пищеварительного тракта. Уменьшение частоты встречаемости дисфункции органов пищеварения в основной группе детей можно объяснить некоторыми свойствами грудного молока. Биологически активные вещества, входящие в состав грудного молока, являются субстратом для развития нормальной микрофлоры и сти-

мулируют ее рост в кишечнике, оказывают благоприятное действие, размягчают стул, стимулируют перистальтику. При искусственном вскармливании очень важен оптимальный выбор пребиотиков, а их включение в состав молочных смесей является важной задачей для обеспечения нормального функционирования пищеварительного тракта у детей первого года жизни.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии грудного вскармливания на антропометрические показатели и формирование основных навыков у детей раннего возраста. Помимо этого, гармоничное физическое развитие детей, находящихся на грудном вскармливании, снижает риск избыточной массы тела, а также алиментарно зависимой патологии, функциональных расстройств пищеварения, а это, в свою очередь, способствует нормализации микрофлоры кишечника.

Выявленная у детей, получавших грудное молоко, более низкая по сравнению с детьми, находящимися на искусственном вскармливании, частота инфекционных заболеваний (ОРЗ и ОКИ) констатирует тот факт, что грудное вскармливание обладает способностью создавать условия для снижения заболеваемости у детей раннего возраста.

Также необходимо отметить важность оптимальных комбинированных методов питания детей раннего возраста с включением пребиотиков в состав смесей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

References/Література

1. Chung A, Backholer K, Wong E, Palermo C, Keating C, Peeters A. (2014). Trends in child and adolescent obesity prevalence according to socioeconomic position: protocol for a systematic review. Systematic Reviews. 3 (1): 52.
2. de Onis M, Martinez-Costa C, Nunez F, Nguefack-Tsague G, Montal A, Brines J. (2013). Association between WHO cut-offs for childhood overweight and obesity and cardiometabolic risk. Public Health Nutr. 16 (4): 625–630.
3. Dedova II, Peterkovoy VA. (2014). Federalnyie klinicheskie rekomendatsii (protokolyi) po vedeniyu detey s endokrinnyimi zabolevaniyami. M: Praktika: 442. [Дедова ИИ, Петерковой ВА. (2014). Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М: Практика: 442].
4. Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, Prell C, Weber M. (2016). High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. Am J Clin Nutr. 103 (2): 303–304.
5. Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen KF. (2012). Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 15 (3): 285–292.
6. Mazu LI, Zhirnov VA, Dmitrieva MV. (2016). Monitoring pokazateley fizicheskogo razvitiya zabolevaemosti detey pervogo goda zhizni. Sovremennyie problemyi nauki i obrazovaniya: 2. [Мазу ЛИ, Жирнов ВА, Дмитриева МВ. (2016). Мониторинг показателей физического развития заболеваемости детей первого года жизни. Современные проблемы науки и образования: 2]. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=24318.
7. Moss BG, Yeaton WH. (2014). Early childhood healthy and obese weight status: potentially protective benefits of breastfeeding and delaying solid foods. Matern Child Health J. 18 (5): 1224–1232.
8. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 384 (9945): 766–781.
9. Pavlovskaya EV, Bagaeva ME, Surkov AG, Strokova TV, Kaganov BS. (2012). Ozhirenie u detey: kriterii diagnostiki i klinicheskie proyavleniya. Voprosyi detskoy dietologii. 10 (3): 18–22. [Павловская ЕВ, Багаева МЭ, Сурков АГ, Строкова ТВ, Каганов БС. (2012). Ожирение у детей: критерии диагностики и клинические проявления. Вопросы детской диетологии. 10 (3): 18–22].
10. Rehfeldt C, Lang IS, Gors S, Hennig U, Kalbe C, Stabenow B et al. (2011). Limited and excess dietary protein during gestation affects growth and compositional traits in gilts and impairs offspring fetal growth. J Anim Sci. 89 (2): 329–341.
11. Sabanov VI, Devlyashova OF, Pelih EV. (2016). Vozrastno-polovyie gradatsii sostoyaniya zdorovya detey po rezultatam profilakticheskih osmotrov kak pervyiy etap dispanserizatsii detskogo naseleniya. Vestnik Roszdravnadzora. 1: 56–62. [Сабанов ВИ, Девляшова ОФ, Пелих ЕВ. (2016). Возрастно-половые градации состояния здоровья детей по результатам профилактических осмотров как первый этап диспансеризации детского населения. Вестник Росздравнадзора. 1: 56–62].
12. Skilton MR, Marks GB, Ayer JG, Garden FL, Garnett SP, Harmer JA et al. (2013). Weight gain in infancy and vascular risk factors in later childhood. Pediatrics. 131 (6): e1821–1828.
13. WHO. (2015). Growth reference data for 5–19 years. URL: http://www.who.int/growthref/en/.

Відомості про авторів:

Рустамова Саїда Нураддін кизи — каф. організації охорони здоров'я Азербайджанського державного інституту вдосконалення лікарів імені А. Алієва. Адреса: Азербайджанська Республіка, м. Баку, просп. Тбілісі, 3165.

Стаття надійшла до редакції 11.07.2021 р.; прийнята до друку 17.09.2021 р.

УДК 616.12-009.3-053.5:612.8

Т.Б. Ігнатова, І.С. Майдан

Функціональні можливості серцевого ритму залежно від особливостей вегетативного гомеостазу в дітей молодшого шкільного віку

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 30-37; doi 10.15574/PP.2021.87.30

For citation: Ihnatova TB, Maidan IS. (2021). Functional capabilities of the heart rate depending on the characteristics of homeostasis among primary-school-age children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 30–37. doi 10.15574/PP.2021.87.30

Серед захворювань серцево-судинної системи, яке часто зустрічається, є порушення ритму серця. Оцінка частоти серцевих скорочень (ЧСС) є одним з обов'язкових методів педіатричного дослідження, її відхилення від вікової норми може свідчити про зміни стану здоров'я дитини та бути одним із перших проявів хвороби. Порушення ритму серця супроводжує різні захворювання, зокрема: вроджені вади серця, кардіоміопатії, ревматичні та інфекційні хвороби, отруєння, вегетативні кризи, ендокринні захворювання, захворювання нервової системи тощо. У дитячій практиці не завжди вдається визначити причину порушення риму серця, а також класифікувати наявність органічних або функціональних порушень, не провівши морфологічні дослідження.
Мета — вивчити особливості серцевого ритму та стану вегетативної нервової систем (ВНС) у дітей молодшого шкільного віку з синусовою брадикардією.
Матеріали та методи. Обстежено 210 дітей молодшого шкільного віку з синусовою брадикардією. Усім дітям проведено: клінічне обстеження, електрокардіографію (ЕКГ) у стані спокою та після фізичного навантаження, добове моніторування ЕКГ і частоти серцевих скорочень (ЧСС), ехокардіографію, кардіоінтервалографію зі спектральним аналізом серцевого ритму.
Результати. Оцінка стану серцево-судинної системи в дітей з брадикардією виявила особливості: відсутність скарг — у 80,0% дітей, помірну брадикардію — у 68,0% дітей віком 6–7 років та в 55,0% дітей віком 8–10 років, значну брадикардію — у 32,0% і 45,0% дітей відповідного віку. Після проведення проби з фізичним навантаженням у 71,0% дітей зберігалася брадикардія, що характерно для дітей віком 9–10 років, у 29,0% дітей спостерігалося прискорення ЧСС понад вікової норми. При Холтерівському моніторуванні реєструвалися порушення ритму серця: міграція водія синусового ритму, ектопічний ритм, синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада 2-го ступеня, екстрасистолія передсердна, шлуночкова. Відмічалася різна тривалість синоатріальних пауз: у діапазоні від 1300–1400 мс у більшості дітей (78,0%) до 1700–1800 мс у 1,8% дітей.
Дані спектрального аналізу синусового ритму показали переважання тонусу парасимпатичної нервової системи у 84,0% дітей, асимпатикотонічну (40,5%) та нормальну (44,9%) вегетативну реактивність.
Висновки. Обстеження дітей молодшого шкільного віку виявило синусову брадикардію та брадиаритмію у 80,7% дітей. Брадиаритмія характерна для дітей віком 6–7 років, брадикардія — для дітей віком 9–10 років. Спектральний аналіз ВНС показав дисбаланс регуляції синусового ритму: переважання парасимпатичної ланки незалежно від вихідного стану ВНС та порушення адаптаційно-пристосувальних механізмів. За даними Холтерівського моніторування, тривалість пауз понад норму для цього віку (>1300 мс) свідчить про дисфункцію синусового вузла та потребує пильнішого спостереження у зв'язку з ризиком розвитку синдрому слабкості синусового вузла та інших загрозливих станів у подальшому.
Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.
Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.
Ключові слова: діти, брадикардія-брадиаритмія, вегетативний гомеостаз.

Functional capabilities of the heart rate depending on the characteristics of homeostasis among primary-school-age children

T.B. Ihnatova, I.S. Maidan
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

One of the most common diseases of the cardiovascular system is cardiac arrhythmias. Assessment of the heart rate is one of the obligatory methods of pediatric examination and its deviation from the age norm may indicate a change in the child's health and be one of the first manifestations of the disease. Heart rhythm disturbances accompany various diseases, namely: congenital heart defects, cardiomyopathies, rheumatic and infectious diseases, intoxication, vegetative crises, endocrine diseases, diseases of the nervous system and others. Most often, in children's practice, it is not always possible to establish the cause of heart rhythm disturbances, as well as to classify the presence of organic or functional disorders without conducting morphological studies.
Purpose — to study the features of heart rhythm and the state of the autonomic nervous system (ANS) among the children of primary school age with sinus bradycardia.
Materials and methods. Children of primary school age with sinus bradycardia were examined (210 children). All children underwent: clinical examination, ECG at rest and after exercise, daily monitoring of ECG and heart rate, echocardiography, cardiointervalography with spectral analysis of heart rate.
Results. Assessment of the cardiovascular system among children with bradycardia revealed the following features: 80.0% of children had no complaints, 68.0% of children at the age of 6–7 years and 55.0% of children at the age of 8–10 years had moderate bradycardia, 32.0% of children at the age of 6–7 years and 45.0% of children at the age of 8–10 years had significant bradycardia. After the exercise test, 71.0% of children still had bradycardia, which is typical for children at the age of 9–10 years and 29.0% of children had an acceleration of heart rate above the age norm. Holter monitoring revealed the following cardiac arrhythmias: sinus rhythm driver migration, ectopic rhythm, sinoatrial block, 2 grade atrioventricular block, atrial extrasystole and ventricular extrasystole. Different duration of sinoatrial pauses was detected: in the range from 1300–1400 ms among the most children (78.0%) to 1700–1800 ms among 1,8% of children. Data from spectral analysis of sinus rhythm showed the predominance of parasympathetic nervous system tone among the 84.0% of children, asympathicotonic (40.5%) and normal (44.9%) autonomic reactivity.
Conclusions. Examination of the children of the primary school age revealed sinus bradycardia and bradyarrhythmia among the 80.7% of children. Bradyarrhythmia is typical for children at the age of 6–7 years, bradycardia — for children at the age of 9–10 years. Spectral analysis of the ANS showed an imbalance in the regulation of sinus rhythm: the predominance of the parasympathetic link, regardless of the initial state of the ANS and the violation of adaptive mechanisms. According to Holter monitoring, the duration of pauses is longer than normal for the given age (more than 1300 ms) indicates sinus node dysfunction and requires closer monitoring due to the risk of developing sinus node weakness syndrome and other threatening conditions in later life.
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: children, bradycardia, bradyarrhythmia, vegetative homeostasis.

http://med-expert.com.ua

Функциональные возможности сердечного ритма в зависимости от особенностей гомеостаза у детей младшего школьного возраста

Т.Б. Игнатова, И.С. Майдан
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Среди часто встречаемых заболеваний сердечно-сосудистой системы — нарушения ритма сердца. Оценка частоты сердечных сокращений (ЧСС) является одним из обязательных методов педиатрического обследования, ее отклонение от возрастной нормы может свидетельствовать об изменении состояния здоровья ребенка и быть одним из первых проявлений болезни. Нарушения ритма сердца сопровождает разные заболевания, а именно: врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, ревматические и инфекционные болезни, отравления, вегетативные кризы, эндокринные заболевания, заболевания нервной системы и другие. В детской практике не всегда удается установить причину нарушения ритма сердца, а также классифицировать наличие органических или функциональных нарушений, не проведя морфологических исследований.

Цель — изучить особенности сердечного ритма и состояния вегетативной нервной систем (ВНС) у детей младшего школьного возраста с синусовой брадикардией.

Материалы и методы. Обследованы 210 детей младшего школьного возраста с синусовой брадикардией. Всем детям проведены: клиническое обследование, электрокардиография (ЭКГ) в состоянии покоя и после физической нагрузки, суточное мониторирование ЭКГ и ЧСС, эхокардиография, кардиоинтервалография со спектральным анализом сердечного ритма.

Результаты. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у детей с брадикардией выявила особенности: отсутствие жалоб у 80,0% детей, умеренную брадикардию — у 68,0% детей в возрасте 6–7 лет и у 55,0% детей в возрасте 8–10 лет, значительную брадикардию — у 32,0% и 45,0% детей соответствующего возраста. После проведения пробы с физической нагрузкой у 71,0% детей сохранялась брадикардия, что характерно для детей в возрасте 9–10 лет, у 29,0% детей наблюдалось повышение ЧСС выше возрастной нормы. При Холтеровском мониторировании регистрировались нарушения ритма сердца: миграция водителя синусового ритма, эктопический ритм, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада 2-й степени, экстрасистолия предсердная, желудочковая. Выявлена разная длительность синоатриальных пауз: в диапазоне от 1300–1400 мс у большинства (78,0%) детей до 1700–1800 мс у 1,8% детей.

Данные спектрального анализа синусового ритма показали преобладание тонуса парасимпатической нервной системы у 84,0% детей, асимпатикотоническую (40,5%) и нормальную (44,9%) вегетативную реактивность.

Выводы. Обследование детей младшего школьного возраста выявило синусовую брадикардию и брадиаритмию у 80,7% детей. Брадиаритмия характерна для детей в возрасте 6–7 лет, брадикардия — для детей в возрасте 9–10 лет. Спектральный анализ ВНС показал дисбаланс регуляции синусового ритма: преобладание парасимпатического отдела независимо от исходного состояния ВНС и нарушения адаптационно-приспособительных механизмов. По данным Холтеровского мониторирования, длительность пауз больше нормы для данного возраста (>1300 мс) свидетельствует о дисфункции синусового узла и требует более пристального наблюдения в связи с риском развития синдрома слабости синусового узла и других угрожаемых состояний в дальнейшей жизни.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, брадикардия-брадиаритмия, вегетативный гомеостаз.

Проведений аналіз за останні 40 років виявив неухильну негативну тенденцію у стані здоров'я школярів молодшого шкільного віку, у тому числі зростання кількості хвороб серцево-судинної системи, поширеність яких збільшилася з 2,6±0,28% до 14,2±1,0% [11,12]. Серед хвороб серцево-судинної системи, які часто зустрічаються, є порушення ритму серця. На жаль, точних статистичних даних про поширеність порушення ритму серця серед дітей та підлітків не існує у зв'язку з труднощами реєстрації таких порушень [1,15]. За даними іноземних джерел, 6,0% госпіталізацій дитячого населення до відділення інтенсивної терапії пов'язані з аритміями, загальний рівень поширеності яких становить близько 55 на 100 000 педіатричних невідкладних станів [4]. У педіатричній практиці загрозливі для життя аритмії становлять близько 1,5% усієї серцево-судинної патології і 5,8% усіх порушень серцевого ритму. Різні ознаки дисфункції синусового вузла на стандартній електрокардіографії (ЕКГ) виявляються у 2,0% дітей, які не мають скарг, причому синусова брадикардія реєструється у 2,9% здорових школярів [9]. За даними Холтерівського моніторування ЕКГ у дітей першого року життя, у 19,0% відмічаються вискальзуючі та замісні ідіовентрикулярні ритми, у 7,0% — епізоди зупинки синусового вузла, у 11,0% — синоатріальна блокада, а серед здорових дітей старшого віку ознаки дисфункції синусового вузла виявляються у 2,7% дітей [2]. За результатами дослідження Л.М. Макарова [11], передсердно-шлуночкова блокада 1-го ступеня при добовому моніторуванні ЕКГ за Холтером реєструється у 8,6% дітей, надшлуночкова екстрасистолія — у 10,0–40,0% здорових дітей віком 3–15 років, частота виявлення шлуночкової екстрасистолії становить від 18,0% у новонароджених до 27,0–57,0% випадків у підлітків віком 13–15 років.

Оцінка частоти серцевих скорочень (ЧСС) є одним із обов'язкових методів педіатричного дослідження, її відхилення від вікової норми може свідчити про зміни стану здоров'я дитини та бути одним із перших проявів хвороби. Порушення ритму серця супроводжує різні захворювання, зокрема, вроджені вади серця, кардіоміопатії, ревматичні та інфекційні хвороби, отруєння, вегетативні кризи, ендокринні захворювання, захворювання нервової системи тощо. Електрофізіологічна класифікація порушення ритму серця включає в себе номотопні та гетеротопні аритмії. Синусова тахікардія і брадикардія — єдині представники номотопних порушень. Існує думка, що ці аритмії мають

Таблиця 1

Критерії брадикардії в дітей віком 0–18 років за даними стандартної ЕКГ [11]

Вік	Виражена брадикардія	Помірна брадикардія	Норма
0–3 доби	<110	111–119	120–140
4–7 діб	<110	111–129	130–150
8–30 діб	<114	115–139	140–160
1–3 місяці	<119	120–144	145–170
4–6 місяці	<110	111–119	120–140
7–12 місяців	<100	101–119	120–140
1–2 роки	<85	86–109	110–140
3–4 роки	<75	76–89	90–110
5–7 років	<70	71–79	80–105
8–11 років	<65	66–74	75–95
12–15 років	<50	51–69	70–90
16–18 років	<50	51–64	65–80

сприятливий перебіг, але, наприклад, довготривала синусова тахікардія може привести до погіршення самопочуття та розвитку різних ускладнень, тому потребує медикаментозної корекції. За даними досліджень ряду авторів [1,2,7,9], брадикардія без органічної патології зустрічається у 47,0% дітей, причому відомо про брадикардію спортсменів, сімейні варіанти, які протягом тривалого часу перебігають безсимптомно. Водночас синусова брадикардія може бути першим проявом різних, у тому числі непоправних уражень провідної системи серця [5,10,13]. Обстеження певної групи здорових дітей у деяких регіонах світу виявило тенденцію до зниження ЧСС у кожній віковій групі, що змінило центильні діаграми розподілу [11,14].

У більшості випадків брадикардія є випадковою знахідкою та часто недооцінюється лікарями. Але наявність брадикардій може свідчити про формування або прогресування таких патологій, як порушення функції синусового вузла, ваготонічна дисфункція, синдром слабкості синусового вузла, атріовентрикулярна блокада. Брадикардія може бути однією з причин синкопальних станів і раптової серцевої смерті [3,5,6,8]. У дитячій практиці не завжди вдається виявити причину порушення риму серця, а також класифікувати наявність органічних або функціональних порушень, не провівши морфологічні дослідження.

Мета дослідження — вивчити особливості серцевого ритму та стану вегетативної нервової системи (ВНС) у дітей молодшого шкільного віку з синусовою брадикардією.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 368 дітей молодшого шкільного віку, яким проведено комплексне обстеження у відділенні медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ) для виключення гострих і хронічних захворювань. Окрім того, кожному пацієнтові проведено реєстрацію стандартної ЕКГ. На основі даних ЕКГ відібрано групу дітей з синусовою брадикардією та брадиаритмією (210 дітей). Групу порівняння становили діти без відхилень з ЧСС, яка відповідала віковій нормі.

Дизайн обстеження:

1. Вивчення анамнезу та особливостей клінічних проявів брадикардії в дітей.

2. Проведення інструментальних методів дослідження стану серцево-судинної і провідної системи серця (ЕКГ у спокої і запис ЕКГ після фізичного навантаження, добове моніторування ЕКГ та ЧСС, ехокардіографія (ЕхоКГ), оцінка стану ВНС).

Електрофізіологічними критеріями синусової брадикардії є правильний синусовий ритм, при якому ЧСС знижується не менше ніж на 15% від вікової норми (табл. 1). Також на основі стандартної ЕКГ визначено регулярність серцевої діяльності, коливання ЧСС, наявність блокад. Для оцінки реакції на фізичне навантаження дітям проведено пробу з навантаженням (20–30 присідань залежно від віку). Під час виконання проби враховано толерантність до фізичного навантаження та адекватність приросту ЧСС. У нормі після фізичного навантаження ЧСС збільшується на 20–40% від вихідного значення [11].

Для оцінки ритму серця вдень, вночі та за добу всім обстеженим дітям виконано добове моніторування ЕКГ та ЧСС за загальноприйнятими стандартами на апараті «ECG pro» (компанія «Імеск», Україна), яке дає змогу виявити саму аритмію, оцінити її характер та стан базисного ритму протягом доби, виявити супутні порушення, оцінити добову варіабельність ритму та вплив на неї вегетативної складової.

Велике значення має визначення середньодобової, середньоденної та середньонічної ЧСС із визначенням циркадного індексу (ЦІ = ЧСС удень / ЧСС уночі). Циркадний індекс є достатньо стійким показником організації циркадного ритму серця, середнє значення якого становить 1,33±0,05.

Для виключення будь-якої вродженої та набутої патології серцево-судинної системи дітям проведено ЕхоКГ на апараті «Siemens Acusson X 300» (Республіка Корея).

Відомо, що частота синусового ритму залежить від балансу взаємодії власного автоматизму та певної кількості зовнішніх факторів: гуморального, впливу вегетативної іннервації і кровопостачання синусового вузла. Враховуючи, що в більшості випадків порушення ритму серця пов'язане зі змінами саме вегетативної регуляції серця, дітям проведено оцінку діяльності ВНС за допомогою експрес-аналізу варіабельності ритму серця «Кардіо-Спектр» (АОЗТ «Солвейг», Україна). Аналіз кардіограм виконано шляхом обчислення статичних і спектральних показників, рекомендованих в якості Міжнародних стандартів Робочою групою Європейського товариства кардіології та Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології (1996). Кількісну оцінку варіабельності серцевого ритму проведено методом спектрального аналізу, який здійснювався шляхом кардіоінтервалографії.

Крім того, дітям проведено клінортостатичну пробу. Запис кардіоінтервалограм під час клінортостатичної проби (початкових та одразу після переходу у вертикальне положення) з розрахунком індексу напруги (ІН) Баєвського Р.М. дав змогу оцінити вегетативну реактивність.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Для аналітико-математичного опрацювання використано програмне забезпечення «Microsoft Excel» (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода EULAID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU) та «STATISTICA 13.0» (StatSoft Inc., серійний № ZZS999000009910036 3DEMO-L).

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами оцінювання клінічного стану і вивчення анамнезу дітей з брадикардією виявлено, що на момент огляду більшість (80,8%) не мала будь-яких скарг, прояви порушення ритму серця виявлені випадково під час профілактичного огляду у школі, спортивних секціях, перед хірургічним втручанням, після різних захворювань. У 16,5% дітей в анамнезі відмічалися часті гострі респіраторні захворювання, пневмонії, гострі тонзиліти, скарлатина. Також з аналізу анамнезу виявлено, що у 33,1% дітей брадиаритмія спостерігалася ще в ранньому дитинстві, починаючи з 2–3-річного віку, частіше після перенесених гострих вірусних інфекцій. Аналіз анамнезу життя показав наявність у матерів під час вагітності шкідливих звичок (12,5%), професійних шкідливостей (10,9%), проявів вегето-судинної дистонії (76,0%), наявності серцево-судинних захворювань (15,5%), віку матері від 35 років під час вагітності (25,4%), перинатальної гіпоксії (28,6%), недоношеності (26,2%), різних ускладнень вагітності (25,4%). Серед обстежених дітей з брадикардією у 19,2% відмічалася соматоформна вегетативна дисфункція. Ці діти, крім виявленої синусової брадикардії, також мали клінічні симптоми у вигляді скарг на слабкість, зниження працездатності, кардіалгії, частіше під час фізичних навантажень, короткочасні синкопальні стани, порушення серцебиття, головний біль.

За даними ЕКГ у стані спокою, у 68,0% дітей віком 6–7 років реєструвалася помірна брадикардія (середня ЧСС = 71 уд./хв), у 32,0% — значна брадикардія (середня ЧСС = 66 уд./хв). У дітей віком 8–10 років також у більшості (55,0%) випадків реєструвалася помірна брадикардія (середня ЧСС = 68 уд./хв), у 45% дітей — значна брадикардія (середня ЧСС = 62 уд./хв). При цьому слід зазначити, що брадиаритмія більш характерна для дітей віком 6–7 років, у старшому віці відмічається більш стабільна брадикардія.

За результатами проведення проби з фізичним навантаження, більшість (71,0%) дітей мали негативну реакцію у вигляді відсутності реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження та збереження повільного ритму серця, що свідчить про хронотропну некомпетентність (нездатність адекватно збільшити ЧСС у відповідь на навантаження), яка більш характерна для дітей віком 9–10 років. У 29,0% дітей спостерігалася підвищена реакція на фізичне навантаження (ЧСС підвищилася на більше ніж 40,0% від вихідного рівня) у вигляді прискорення ЧСС понад вікової норми, тобто в більшості дітей відмічалося порушення вегетативного забезпечення. Під час проведення проби з фізичним навантаженням у більшості дітей не було скарг, тільки 2,0% дітей скаржилися на слабкість, біль у серці, відчуття серцебиття. У двох дітей на ЕКГ після присідання реєструвалася передсердна нечаста

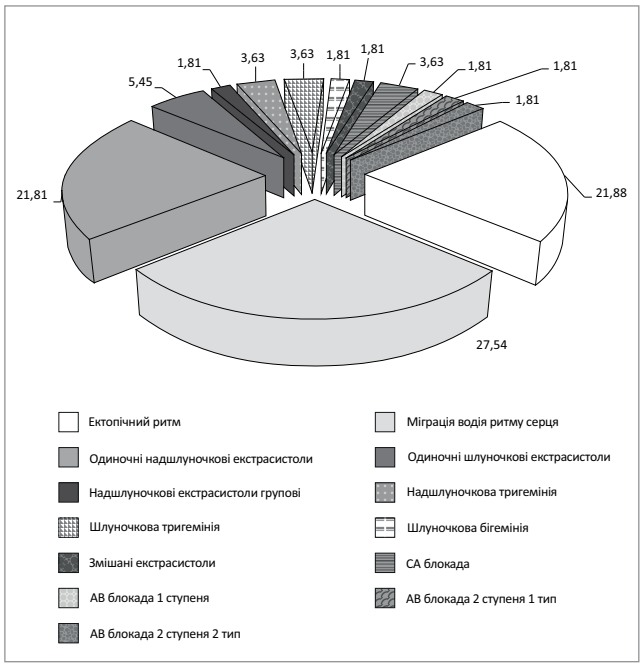

Рис. 1. Порушення ритму серця в обстежених дітей, пов'язані з проявами брадикардії (%)

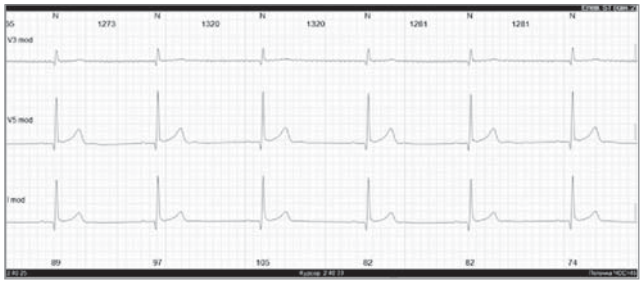

Рис. 2. Фрагмент Холтерівського моніторування ЕКГ дитини віком 10 років. Мінімальна ЧСС становить 45 уд./хв уночі

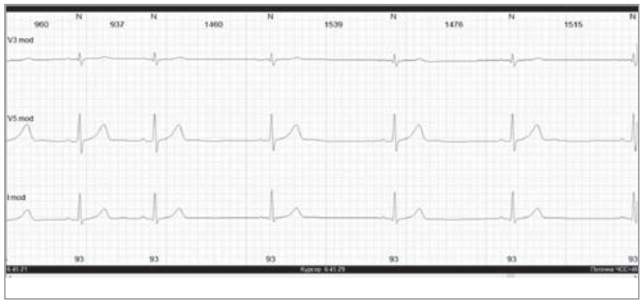

Рис. 3. Фрагмент Холтерівського моніторування ЕКГ дитини віком 8 років. Мінімальна ЧСС становить 38–41 уд./хв уранці

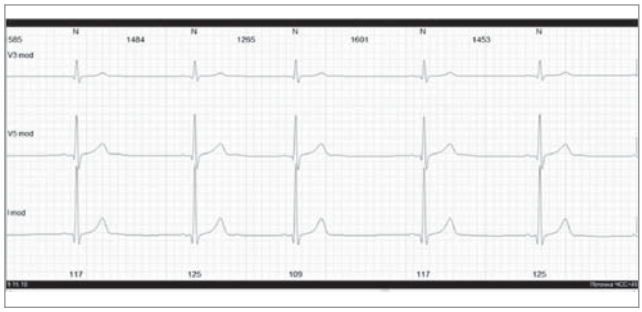

Рис. 4. Фрагмент Холтерівського моніторування ЕКГ дитини віком 9 років, ЧСС = 41–37 уд./хв уранці

екстрасистолія без клінічних проявів, яких не було на ЕКГ у стані спокою.

Під час ЕхоКГ у жодної дитини не виявлено вроджених і набутих патологій серця. При цьому спостерігалися малі аномалії серця у вигляді пролапсу мітрального клапана (ПМК) 1-го ступеня (17,6%), ПМК 2-го ступеня (1,8% дітей), аберантні хорди в порожнині лівого шлуночка (93,0%), двостулковий аортальний клапан (1,8%), подовження хордальних нитей передньої стулки мітрального клапана (12,4% дітей). Майже всі виявлені особливості — без гемодинамічних порушень. Діти з ПМК 2-го ступеня мали мітральну недостатність 1-го ступеня.

Важливим методом для встановлення характеру брадикардії та брадіаритмії є добове моніторування ЕКГ. Передусім дослідження проведено для виключення синдрому слабкості синусового вузла, що вважається загрозливим станом. Цю патологію на час обстеження не виявлено в жодної дитини. При цьому, за даними добового моніторування ЕКГ, виявлено порушення функції провідності та збудливості синусового вузла, пов'язані з брадикардією та брадиаритмією (рис. 1).

Під час оцінювання порушення ритму виявлено, що синусова брадикардія частіше відмічалась уночі, що свідчить про вагозалежний тип порушення синусового ритму. Своєю чергою, у 75,0% дітей спостерігалася брадиаритмія вдень і нормалізація ритму серця під час фізичного навантаження. Брадиаритмія за рахунок міграції водія синусового ритму відмічалась у 27,54% дітей, ектопічний ритм з уповільненим ритмом серця — у 21,88% дітей. Порушення провідності ритму серця у вигляді синоатріальної блокади (СА) виявлялися у 3,63% дітей, атріовентрикулярної блокади (АВ) 2-го ступеня 1-го типу — у 1,8% дітей, атріовентрикулярної блокади 2-го ступеня 2-го типу — у 1,8% дітей. Брадиаритмія за рахунок передсердної екстрасистолії відмічалась у 21,8% дітей, шлуночкова екстрасистолія — у 5,45% дітей.

Також у дітей з брадикардією-брадиаритмією спостерігалося зниження циркадного індексу, середні показники якого становили 1,15±0,02 порівняно з віковою нормою (1,24–1,44), що засвідчило ригідний циркадний профіль ЧСС та вплив парасимпатичної нервової системи на синусовий вузол.

Важливим показником серцевої діяльності та наявності загрозливого стану в майбутньому

є паузи серцевого ритму, тривалість яких залежить від віку. Максимально нормальні показники тривалості пауз у різні вікові періоди дітей: до 1 року — не більше 1100 мс; 1–3 роки — не більше 1200 мс; 3–10 років — не більше 1300 мс; 10–16 років — не більше 1500 мс [11].

Частота реєстрації пауз у здорових дітей не є проявом дисфункції синусового вузла, проте в механізмі їх виникнення відіграє роль затримка синоатріального проведення. Ці паузи частіше реєструються вночі. Виникнення коротких пауз ритму, які не виходять за межи норми, можна вважати одним із кількісних маркерів синусової аритмії і парасимпатичного впливу. Викликають занепокоєння саме тривалі паузи, які є вищими за норму і виникають не тільки вночі, але й уранці та вдень. Так, у більшості (78,0%) дітей з брадикардією і брадиаритмією відмічалася тривалість СА пауз у діапазоні 1300–1400 мс (ЧСС = 46–42 уд./хв), (рис. 2).

Тривалість синоатріальних пауз у діапазоні 1400–1500 мс відмічалась у 12,7% дітей (ЧСС = 40–42 уд./хв), (рис. 3).

Тривалість паузи 1500–1600 мс реєструвалась у 3,2% дітей (ЧСС = 37–40 уд./хв), 1600–1700 мс — у 2,5% дітей (ЧСС = 35–37 уд./хв), більше 1700–1800 мс — у 1,8% дітей (ЧСС = 35 уд./хв), (рис. 4, 5).

Багаторівневі взаємозв'язків між симпатичною та парасимпатичною відділами ВНС сприяють адекватному контролю діяльності серцево-судинної системи. Порушення цих взаємозв'язків приводить до їх дисбалансу, який є одним із патогенетичних механізмів розвитку та прогресування більшості серцево-судинних захворювань. Синусова брадикардія внаслідок депресії автоматизму синусового вузла в дітей без органічної патології може спричинятися змінами вегетативної регуляції ритму серця. За даними кардіоінтервалографії, у 84,0% дітей відмічалося переважання тонусу парасимпатичної нервової системи, ейтонія реєструвалась у 15,9% дітей, симпатикотонія не виявлена в жодної дитини (рис. 6).

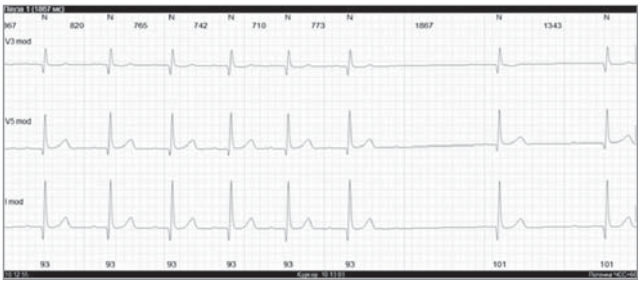

Рис. 5. Фрагмент Холтерівського моніторування ЕКГ дитини віком 6 років з атріовентрикулярною блокадою 2-го ступеня 1-го типу з мінімальною ЧСС 32 уд./хв

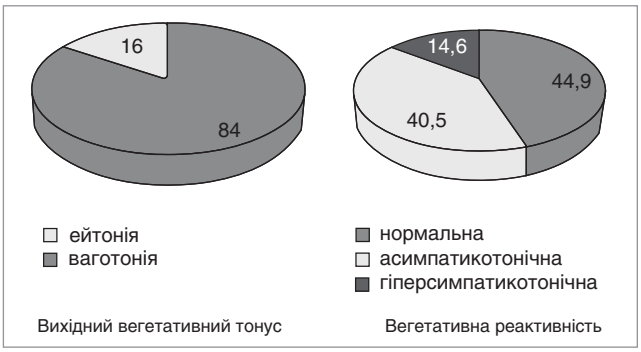

Рис. 6. Стан вегетативного гомеостазу в дітей молодшого шкільного віку з проявами брадикардії (%)

Під час проведення клінортостатичної проби виявлено такі особливості: приблизно однакова кількість дітей мали асимпатикотонічну (40,5%) і нормальну (44,9%) вегетативну реактивність, а гіперсимпатикотонічну вегетативну реактивність — 14,6% дітей (рис. 6).

Тобто ВНС забезпечує гемодинамічні реакції на ортостаз, спрямовані на підтримку необхідного серцевого дебіту (прискорення ЧСС і підвищення судинного тонусу). На тлі

Таблиця 2

Показники варіабельності серцевого ритму в дітей молодшого шкільного віку з вихідною ваготонією

Показник	Значення	
	діти з брадикардією	діти з ЧСС відповідно до віку
pNN50, мс	62,88±6,68	63,30±3,20
Індекс Баєвського, лежачи	(22,69±6,76)*	45,00±4,00
Індекс Баєвського стоячи	60,26±15,79	63,32±14,82
ΔX, мс	(785,55±238,36)*	371,00±40,00
Мода, мс	698,93±139,66	681,00±40,00
AMo, %	17,83±6,05	22,00±1,00
TP, мс^2	(34463,41±13125,27)*	6470,00±1553,00
VLF, мс^2	(7866,34±2515,63)*	1161,50±247,50
LF, мс^2	(9099,98±3381,09)*	2265,50±109,50
HF, мс^2	(17497,09±8422,04)*	3042,50±691,50
LF/HF	0,63±0,03	1,05±0,55

Примітка: * — різниця достовірна порівняно з групою дітей з ЧСС відповідно до віку.

Таблиця 3

Показники варіабельності серцевого ритму в дітей молодшого шкільного віку з вихідною ейтонією

Показник	Значення	
	діти з брадикардією	діти з ЧСС відповідно до віку
pNN50, мс	25,73±8,96	89,30±16,52
Індекс Баєвського лежачи	(105,45±21,93)*	73,33±7,13
Індекс Баєвського стоячи	175,66±85,49	105,3±32,61
ΔX, мс	(249,91±24,3)*	333,67±64,16
Мода, мс	699,18±51,52	601,00±69,28
AMo, %	(36,27±4,80)*	26,67±2,91
TP, мс^2	(2050,64±413,9)*	6355,67±830,11
VLF, мс^2	(461,82±171,84)*	1059,33±132,29
LF, мс^2	(631,55±196,27)*	2351,00±509,26
HF, мс^2	(957,45±243,72)*	2945,67±789,14
LF/HF	0,69±0,284	0,75±0,04

Примітка: * — різниця достовірна порівняно з групою дітей з ЧСС відповідно до віку.

порушень вегетативних механізмів ортостатичної регуляції можливий розвиток ортостатичної непереносимості: в обстежених дітей спостерігаються виражені асимпатикотонічні реакції на ортопробу, при яких посилюється вплив парасимпатичної ланки ВНС, а це свідчить про виснаження компенсаторних механізмів.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) є відображенням нейрогуморальної регуляції роботи серця і характеризує баланс між тонусом симпатичної та парасимпатичної ланки ВНС. Визначення ВСР визнане найінформативнішим неінвазивним методом кількісної оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму. Ці показники кардіоінтервалографії в обстежених дітей з вихідною ваготонією свідчать про зниження середнього показника парасимпатичної нервової системи (варіаційного розмаху (ΔX)) при переважанні гуморального шляху регуляції системи (незмінне значення показника моди (Мо) та амплітуди моди (АМо)), (табл. 2).

За результатами аналізу спектральних показників у групі дітей з вихідною ваготонією відмічалося достовірне підвищення потужності всіх показників: загальної щільності (TP), високої частоти (HF), низької частоти (LF) та дуже низької частоти (VLF). Також підвищилося значення варіаційного розмаху (ΔX). Це підтверджує активність парасимпатичної ланки ВНС. Достовірне зниження індексу напруги порівняно з аналогічною групою дітей з нормальною ЧСС свідчить про напруження компенсаторних механізмів.

У групі дітей з вихідною ейтонією відмічається достовірне зниження показника Δ X та підвищення значення АМо при достовірно незмінному значенні Мо, що свідчить про дисбаланс регуляції ВНС з переважанням активності симпатичної ланки. Достовірне підвищення значення індексу напруги свідчить про напруження адаптаційних механізмів. Під час аналізу спектральних показників виявлено достовірне зниження щільності всіх хвиль (HF, LF, VLF), при цьому встановлено значне підвищення потужності повільних хвиль (HF>LF>VLF), що свідчить про переважання впливу парасимпатичної ланки ВНС (табл. 3).

Таким чином, виявлені порушення вегетативного статусу в дітей молодшого шкільного віку свідчать про дисбаланс адаптаційно-пристосувальних механізмів і регуляції синусового вузла з переважанням впливів парасимпатичної активності ВНС у дітей незалежно від вихідного тонусу (як вихідною ваготонією, так і ейтонією).

Висновки

Під час обстеження серцево-судинної системи в дітей молодшого шкільного віку виявлено, що більшість з них мають синусову брадикардію та брадиаритмію (80,7% дітей). Брадиаритмія більш характерна для дітей віком 6–7 років, брадикардія — для дітей віком 9–10 років.

Більшість (84,0%) дітей, за даними кардіоінтервалографії, мають вихідну ваготонію з майже однаковою кількістю дітей з асимпатикотонічною та нормальною вегетативною реактивністю.

За даними спектрального аналізу ВНС встановлено дисбаланс регуляції синусового ритму з переважанням парасимпатичної ланки, незалежно від вихідного стану ВНС, та порушенням адаптаційно-пристосувальних механізмів регуляції синусового вузла.

Наявність у дітей молодшого шкільного віку пауз більше норми для цього віку (більше 1300 мс)

за даними Холтерівського моніторування свідчить про дисфункцію синусового вузла та потребує більш пильного спостереження у зв'язку з ризиком розвитку синдрому слабкості синусового вузла та інших загрозливих станів у подальшому житті.

Відхилення ЧСС від норми для даного віку може бути одним із перших симптомів патологічного процесу, що свідчить про необхідність регулярного динамічного спостереження дітей з синусовою брадикардією та брадиаритмією.

Враховуючи зростання кількості дітей з брадикардією та брадиаритмією за відсутності скарг на момент огляду та виявлення їх у ранньому віці, необхідно періодично оновлювати нормативи ЧСС як за даними ЕКГ, так і за даними Холтерівського моніторування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abdulmajid A, Hassan Al Ghamdi SJ, Hassan Cl, Taha SA, Alzahrani RAM, Jarad Ghamdi FA, Alzahrani AEA, Alghanmy AMM, Alkhairi MMA, Alzahrani AYA, Almawaini H, Almawazini M. (2021). Arrhythmias in Children with Normal Heart in Albaha, Saudi Arabia. Journal of Health and Medical Sciences. 1 (4): 39–43.
2. Alban–Elouen B, Perr JC, Shubhayan S, Horie M, Dubin AM. (2016). Evaluation and management of bradycardia in neonates and children. Eur J Pediatr. 175 (2): 151–161.
3. Alboni P, Stucci N, Parisi C. (2017). Sinus bradycardia and syncope: what pathophysiological mechanism and what management of the patient? G Ital Cardiol (Rome). 18 (11): 774–780.
4. Alten JA, Klugman DL, Raymond TT, Cooper DS, Donohue JE, Zhang W, Pasquali SK, Gaies M. (2017). Epidemiology and Outcomes of Cardiac Arrest in Pediatric Cardiac Intensive Care Units. Pediatr Crit Care Med. 18 (10): 935–943.
5. Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, Behaghel A, Solene Le Pennec, Perdreau E, Combes N, Liberman L, McLeod CJ. (2016). Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. Eur J Pediatr. 175 (9): 1235–1248.
6. Butta C, Tuttolomondo A, Casuccio A, Raimondo D D, Miceli G, Cuttitta F, Roberto M, Pinto A. (2019). Heart rate variability in sick sinus syndrome: does it have a diagnostic role? Minerva Cardioangiol. 67 (6): 464–470.
7. Doyen B, Matelot D, Carre F. (2019). Asymptomatic bradycardia amongst endurance athletes, The Physician and Sportsmedicine. 47 (3): 249–252.
8. Franciosi S, Perry FKG, Roston TM, Armstrong KR, Victoria E, Claydon VE, Sanatani S. (2017). The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. Auton Neurosci. 205: 1–11.
9. Kruchina T, Gordeev O, Pushkareva I, Novik G, Laur O, Egorov D. (2017). Characteristics and clinical significance of bradycardia in children. EP Europace. 3 (19): 397–398.
10. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, Goldschlager RM, Hamilton JA, Joglar RJ, Kim RL, Marine JE, McLeod CJ, Oken KR, Patton KK, Pellegrini CN, Selzman KA, Thompson A, Varosy PD. (2019). 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients with Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 74 (7): 1014–1016.
11. Makarov LM. (2017). Holter monitoring. Guide for doctors on the use of the method in children and young people. 4th edition. Moscow: Medpraktika: 504. [Макаров ЛМ. (2017). Холтеровское мониторирование. Москва: Медпрактика. М Россия: 504].
12. Mukvich O, Kaminska T, Nedelko V, Pinchuk L. (2016). Retrospective analysis of health of students from Kyiv region. Sovremennaya pediatriya. 2 (74): 31–35. [Муквіч ОМ, Камінська ТМ, Неділько ВП, Пінчук ЛП. (2016). Ретроспективний аналіз стану здоров'я школярів Київського регіону. Современная педиатрия. 2 (74): 31–35]. doi 10.15574/SP.2016.74.31.
13. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, La Gerche A, Ackerman MJ, Borjesson M, Salerno JC, Asif MI, Owens DS, Chung EH, Emery MS, Froelicher VF, Heidbuche H, Adamuz C, Asplund CA, Corrado D. (2017). International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. J Am Coll Cardiol. 69 (8): 1057–1075.
14. Uygur O, Aydogdu A.(2019). Normal electrocardiogram values of healthy children. Turk Pediatri Ars. 54 (2): 93–104.
15. Yakubova KN, Muratkhodjaeva AV. (2016). Character of the current and risk factors of development of disorder of the heart. Rhythm in children. EPRA International Journal of Research and Development. 9 (5): 405–408.

Відомості про авторів:

Ігнатова Тетяна Борисівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних стані, ДУ "ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України". Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-56.
Майдан Ірина Сергіївна — мол.н.с. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ "ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України". Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-56.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2021 р.; прийнята до друку 15.09.2021 р.

УДК 616.-08+616.-24-002+613.95+616.92

І.І. Пилюк

Оптимізація комплексної терапії пневмоній у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 38-43; doi 10.15574/PP.2021.87.38

For citation: Pylyuk I.I. (2021). Optimization of pneumonia complex therapy in children with acute respiratory diseases. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 38-43. doi 10.15574/PP.2021.87.38

Мета — підвищити ефективність патогенетичного лікування хворих на пневмонію дітей з рекурентними гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ) шляхом поєднання протокольної терапії з препаратом, що володіє антиоксидантним, антигіпоксичним та органопротекторним ефектами.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження дітей з пневмонією віком 3–8 років, які часто хворіють на ГРЗ. Діти отримували протокольне лікування пневмонії і його поєднання з препаратом з антиоксидантним, антигіпоксичним та органопротекторним ефектами.

Результати. Оптимізація протокольного лікування дітей з пневмонією, які часто хворіють на ГРЗ, шляхом доповнення патогенетичної терапії цим препаратом дає змогу підвищити ефективність лікування, яка підтверджується швидшим регресом клінічних проявів пневмонії (інтоксикації — через 1,9±0,04 доби, кашлю — через 2,1±0,08 доби, дихальної недостатності — через 1,7±0,08 доби, зокрема, задишки — через 1,3±0,04 доби, розладів мікроциркуляції та гемодинаміки — відповідно через 2,1±0,05 та 1,8±0,09 доби), зменшенням відсотка дітей з пневмонічною інфільтрацією за даними контрольної рентгенографії органів грудної клітки — на 30,0%, гіпоксією міокарда за результатами ЕКГ — на 20,0%, що дає змогу зменшити тривалість курсу антибіотикотерапії на 2,0±0,04 доби, стаціонарного лікування — на 2,2±0,08 ліжко-дня. Позитивна динаміка показників клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження таких дітей відбувалася за рахунок підвищення рівнів глутатіонредуктази і глутатіонтрансферази в сироватці крові відповідно в 4 та 3 рази та зниження вмісту глутатіонпероксидази і гамма-глутамілтранспептидази в 2,6 та 1,6 раза.

Висновки. Доповнення протокольної терапії пневмонії в дітей, які часто хворіють на ГРЗ, препаратом з антиоксидантним, антигіпоксичним та органопротекторним ефектами сприяло швидшому регресу клінічних проявів за рахунок відновлення функціональної активності редокс-системи глутатіону, що дало змогу зменшити тривалість курсу антибіотикотерапії і стаціонарного лікування.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, які часто хворіють на ГРЗ, пневмонія, лікування.

Optimization of pneumonia complex therapy in children with acute respiratory diseases

I.I. Pylyuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Purpose — to improve the pathogenetic treatment of pneumonia in children with recurrent acute respiratory infections by combining of protocol therapy with a drug has antioxidant, antihypoxic and organoprotective effects.

Materials and methods. The analysis of the results of clinical, laboratory and instrumental methods of examination of children with pneumonia at the age of 3–8 years which have recurrent acute respiratory infections has performed. Children have had received standard protocol treatment of pneumonia and combination with a drug has antioxidant, antihypoxic and organoprotective effects.

Results. Optimization the protocol treatment of pneumonia in children with recurrent acute respiratory infections by supplementing pathogenetic therapy with this drug made possible to improve the efficiency of treatment, what confirmed by the rapid regression of clinical manifestations of pneumonia (intoxication — to 1.9±0.04 days, cough — to 2.1±0.08 days, respiratory failure — to 1.7±0.08 days, shortness of breath — to 1.3±0.04 days, disorders of microcirculation and hemodynamics — to 2.1±0.05 and 1.8, respectively ± 0.09 days). This approach calls the decrease of percentage of children with pneumonic infiltration according to the control X-ray examination of the lungs — to 30.0%, myocardial hypoxia according to the ECG results — 20.0%, which made possible to reduce the duration of the course of antibiotic therapy to 2.0±0.04 days, inpatient treatment — to 2.2±0.08 bed-days. The positive dynamics laboratories values, clinical signs and instrumental methods of examination of such children occurred due to an increasing levels of glutathione reductase and glutathione transferase in the blood serum to 4 and 3 times, respectively, and a decreasing the content of glutathione peroxidase and gamma-glutamyl transpeptidase to 2.6 and 1.6 times.

Conclusions. Supplement the protocol therapy of pneumonia in children with recurrent acute respiratory infections with a drug has antioxidant, antihypoxic and organoprotective effects promoted a rapid regression of clinical manifestations due to the improvement of the functional activity of the oxidative system of glutathione, which made possible to reduce the duration of the course of antibiotic therapy and inpatient treatment.

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 author.

Key words: children with recurrent acute respiratory infections, pneumonia, treatment.

Оптимизация комплексной терапии пневмоний у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями

И.И. Пылюк

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Цель — повысить эффективность патогенетического лечения больных пневмонией детей с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), используя комбинацию протокольной терапии с препаратом, обладающим антиоксидантным, антигипоксическим и органопротекторным эффектами.

Материалы и методы. Проанализированы результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования детей с пневмонией в возрасте 3–8 лет с рекуррентными ОРЗ. Дети получали протокольное лечение пневмонии и его сочетание с препаратом с антиоксидантным, антигипоксическим и органопротекторным эффектами.

http://med-expert.com.ua

Результаты. Оптимизация протокольного лечения пневмонии у детей с рекуррентными ОРЗ путем дополнения патогенетической терапии данным препаратом позволяет повысить эффективность лечения, что подтверждается быстрым регрессом клинических проявлений пневмонии (интоксикации — через 1,9±0,04 суток, кашля — через 2,1±0,08 суток, дыхательной недостаточности — через 1,7±0,08 суток, одышки — через 1,3±0,04 суток, расстройств микроциркуляции и гемодинамики — соответственно через 2,1±0,05 и 1,8±0,09 суток). Дополненная схема протокольной терапии сократила процент детей с пневмонической инфильтрацией по данным контрольной рентгенографии органов грудной клетки — на 30,0%, гипоксией миокарда по результатам электрокардиографии — на 20,0%, что позволило уменьшить продолжительность курса антибиотикотерапии на 2,0±0,04 суток, стационарного лечения — на 2,2±0,08 койко-дня. Положительная динамика показателей клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования таких детей стала возможной за счет повышения уровней глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы в сыворотке крови соответственно в 4 и 3 раза и снижения содержания глутатионпероксидазы и гамма-глутамилтранспептидазы в 2,6 и 1,6 раза.

Выводы. Дополнение протокольной терапии пневмонии у детей, часто болеющих ОРЗ, препаратом с антиоксидантным, антигипоксическим и органопротекторним эффектами способствовало быстрому регрессу клинических проявлений за счет восстановления функциональной активности окислительной системы глутатиона, что позволяло уменьшить продолжительность курса антибиотикотерапии и стационарного лечения.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети с рекуррентными ОРЗ, пневмония, лечение.

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) посідають перше місце в структурі захворюваності дітей раннього віку і становлять до 65%, при цьому питома вага дітей дошкільного віку дорівнює 40%, молодшого шкільного віку — 15%. Науковий інтерес до цієї проблеми та її соціально-економічна значущість обумовлені повсюдним поширенням ГРЗ, високим рівнем захворюваності і ризиком розвитку серйозних ускладнень, особливо пневмоній. Це узгоджується з літературними даними, оскільки віруси відіграють важливу роль у патогенезі пневмоній [1,2,6,7]. Вірусна інфекція збільшує продукцію слизу у верхніх дихальних шляхах і знижує її бактерицидність, порушує роботу мукоциліарного апарату, руйнує епітеліальні клітини, знижує місцевий імунологічний захист, полегшуючи таким чином проникнення бактеріальної флори в нижні дихальні шляхи і спричиняючи розвиток запальних процесів у легенях [3,9]. ГРЗ є однією з найчастіших причин звернень до лікаря педіатра та частоти госпіталізації до стаціонару внаслідок ускладнень, що пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями органів дихання, функціональною незрілістю імунної системи в дітей раннього віку, легкістю передачі збудників та значною кількістю респіраторних патогенів, які призводять до формування лише типоспецифічного постінфекційного імунітету. Відмічено прямий зв'язок між частотою госпіталізації дітей з пневмонією і сезонним зростанням рівня захворюваності на ГРЗ [7,10].

У патогенезі захворювань органів дихання ключову роль відіграє вільнорадикальне окислення. Вільні радикали і активні форми кисню (АФК) утворюються переважно при послідовному приєднанні електронів до кисню і в процесі вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів. Захист від пошкоджуючої дії АФК забезпечують антиоксидантні ферменти: супероксиддисмутаза, каталаза, ферменти редокс-системи глутатіону. Переважання продукції АФК або виснаження системи антиоксидантного захисту супроводжується розвитком оксидативного стресу, у захисті клітин від якого ключова роль належить системі глутатіону [8]. До складу системи входять відновлений глутатіон (ВГ) і ферменти, що забезпечують регенерацію ВГ з окисленої форми глутатіону (ОГ), зокрема, глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР), глутатіонтрансфераза (ГТ) та гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП). Глутатіон підтримує функціональну активність біологічних мембран, бере участь у механізмах передачі нервових імпульсів, синтезі білка й ДНК, простагландинів, модулюванні конформаційного стану білкових молекул, регуляції активності ферментів, механізмах транспорту амінокислот.

Вивчення стану системи антиоксидантного захисту редокс-системи глутатіону при пневмонії в дітей, які часто хворіють на ГРЗ, дасть змогу оптимізувати їх патогенетичне лікування.

Мета дослідження — підвищити ефективність патогенетичного лікування хворих на пневмонію дітей, які часто хворіють на ГРЗ, шляхом поєднання протокольної терапії з препаратом, який володіє антиоксидантним, антигіпоксичним та органопротекторним ефектами.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 80 хворих на пневмонію дітей віком 3–8 років, які часто хворіють на ГРЗ (кількість випадків захворювання протягом року становить ≥6 разів). До основної групи

залучено 40 дітей, які отримували протокольну терапію з приводу пневмонії (наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005) у поєднанні з 1,5% розчином меглюміну натрію сукцинату з розрахунку 10 мл/кг внутрішньовенно, 2 рази/добу, щодоби, протягом 5 діб; до групи порівняння — 40 дітей, які отримували терапію з приводу пневмонії згідно з протоколом. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей аналогічного віку.

У всіх обстежених дітей оцінено результати клінічних та інструментальних методів обстеження (контрольну рентгенографію органів грудної клітки (ОГК) проведено всім дітям досліджуваних груп при клінічному одужанні, коли зникали аускультативні та перкуторні ознаки пневмонічної інфільтрації), тривалість і частоту заміни антибіотикотерапії, тривалість стаціонарного лікування, а також вміст у сироватці крові ферментів антиоксидантної редокс-системи глутатіону, зокрема, ГР — методом С.Н. Власової, ГП, ГТ, ГГТП — методом М.І. Прохорової (лабораторія кафедри біологічної та медичної хімії з курсом фізколоїдної та біонеорганічної хімії Івано-Франківського національного медичного університету).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом для усіх учасників. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

У дітей з пневмонією, які часто хворіють на ГРЗ і отримували лише протокольне лікування, загальний стан поліпшився через 5,45±0,21 доби за рахунок зменшення проявів інтоксикації, яка зберігалася 5,0±0,29 доби. Регрес кашлю в цих дітей настав через 7,70±0,19 доби. Прояви дихальної недостатності (ДН) у дітей, які отримували протокольну терапію з приводу пневмонії, зменшилися лише через 6,35±0,29 доби, зокрема, задишка — через 5,50±0,29 доби, розлади мікроциркуляції (мармуровість, блідість шкірних покривів, акроціаноз, періоральний ціаноз) — через 6,15±0,27 доби.

У 20 (50,0%) дітей, які отримували лише протокольну терапію з приводу пневмонії, на повторній контрольній рентгенографії ОГК утримувалася запальна інфільтрація по ходу елементів легеневого малюнка та коренів легень. Ця закономірність спостерігалася в дітей з діагностованими сегментарними та дольовими пневмоніями.

За результатами контрольної електрокардіографії (ЕКГ), у дітей, які отримували лише протокольне лікування, зменшилися прояви гіпоксії міокарда — з 16 (40,0%) дітей до 12 (30,0%) дітей. У цих осіб, за даними ехокардіоскопії, зменшилися прояви порушень гемодинаміки (тиск у легеневій артерії, скоротлива здатність міокарда) через 6,05±0,20 доби.

Під час аналізу вмісту ГР і ГТ у сироватці крові встановлено, що в дітей групи порівняння їх концентрація до лікування була зниженою порівняно зі здоровими дітьми — відповідно 0,03±0,01 нмоль/хв х г білка і 5,37±1,23 од/л проти 0,15±0,01 нмоль/хв х г білка та 18,65±1,61 од/л ($p<0,001$). Після проведеного протокольного лікування з приводу пневмонії їх вміст підвищився, однак не нормалізувався — відповідно з 0,03±0,01 нмоль/хв х г білка до 0,06±0,01 нмоль/хв х г білка, ($p<0,01$) та з 5,37±1,23 од/л до 9,57±2,31 од/л ($p<0,05$).

Концентрації ГП і ГГТП до лікування в дітей групи порівняння були вищими порівняно зі здоровими дітьми — відповідно 0,55±0,04 мкмоль/мг проти 0,19±0,02 мкмоль/мг ($p<0,001$) та 33,67±1,02 нмоль/л проти 18,90±0,77 нмоль/л ($p<0,01$). Після протокольного лікування їх рівні знизилися, проте не досягнули норми — відповідно з 0,55±0,04 мкмоль/мг до 0,34±0,04 мкмоль/мг ($p<0,01$) та з 33,67±1,02 нмоль/л до

Таблиця 1

Динаміка вмісту ферментів редокс-системи глутатіону в сироватці крові дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання, під впливом протокольного лікування пневмонії (M±m)

Показник	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=40 дітей)	
		до лікування	після лікування
Глутатіонредуктаза, нмоль/хв х г білка	0,15±0,01	0,03±0,01*	0,06±0,01°Δ
Глутатіонпероксидаза, мкмоль/мг	0,19±0,02	0,55±0,04*	0,34±0,04°Δ
Глутатіонтрансфераза, од/л	18,65±1,61	5,37±1,23*	9,57±2,31•,Δ
Гамма-глутамілтранспептидаза, нмоль/л	18,90±0,77	33,67±1,02*	27,61±0,38°Δ

Примітки: * — вірогідність розбіжності стосовно показника в контрольній групі та в дітей групи порівняння до лікування, $p<0,001$; ° — вірогідність розбіжності стосовно показника в контрольній групі та в дітей групи порівняння після лікування, $p<0,01$; Δ — вірогідність розбіжності між показниками в дітей групи порівняння до та після лікування, $p<0,01$. • — вірогідність розбіжності між показниками в дітей групи порівняння до та після лікування, $p<0,05$.

27,61±0,38 нмоль/л, що вказує на напруженість антиоксидантної системи організму (p<0,05), (табл. 1).

Динаміка клінічних проявів, даних інструментальних та лабораторних методів обстеження цих дітей визначали тривалість курсу антибіотикотерапії та стаціонарного лікування, яка становила відповідно 10,80±0,29 доби і 12,40±0,29 ліжко-дня.

Розвиток оксидативного стресу при пневмонії в дітей, які часто хворіють на ГРЗ, призводить до гіпоксії клітин, що супроводжується виснаженням системи антиоксидантного захисту організму. Підвищення стійкості до гіпоксії забезпечують такі інтрамедіатори циклу Кребса, як фумарова, лимонна та бурштинова кислоти, остання з яких належить до субстратних антигіпоксантів. Під впливом бурштинової кислоти в організмі нормалізується обмін гістаміну і серотоніну, поліпшується тканинне дихання, мікроциркуляція в органах і тканинах, посилюється біоелектрична активність серця за рахунок відновлення активності антиоксидантних систем, зокрема, редокс-системи глутатіону [4].

Тому до протокольного лікування дітей з пневмонію, які часто хворіють на ГРЗ, для відновлення функціональної активності антиоксидантної редокс-системи глутатіону включено 1,5% розчин меглюміну натрію сукцинат. Препарат чинить дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефрота кардіопротекторну дію на організм. Його головний фармакологічний ефект зумовлений здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук — аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Крім того, препарат гальмує процеси перекисного окислення ліпідів в ішемізованих органах, забезпечуючи таким чином мембраностабілізуючу дію на клітини організму [5].

У дітей з пневмонією, які часто хворіють на ГРЗ, і додатково отримували препарат, що володіє антиоксидантним, антигіпоксичним та органопротекторним властивостями, загальний стан поліпшився швидше порівняно з дітьми, які отримували лише протокольну терапію, — через 3,65±0,26 доби проти через 5,0±0,29 доби (p<0,05) за рахунок швидшого регресу проявів інтоксикації — через 3,60±0,18 доби і через 5,45±0,21 доби (p<0,01), зменшення тривалості кашлю — через 5,65±0,21 доби і через 7,70±0,19 доби (p<0,001).

Прояви ДН у дітей основної групи, в яких лікування доповнено 1,5% розчином меглюміну натрію сукцинат, зменшилися через 4,20±0,22 доби, на відміну від дітей, які отримували лише протокольну терапію пневмонії, — через 6,35±0,29 доби (p<0,001), зокрема, задишка — через 4,25±0,25 доби та через 5,50±0,29 доби (p<0,01), розлади мікроциркуляції (мармуровість, блідість шкірних покривів, акроціаноз, періоральний ціаноз) — через 4,65±0,20 доби і через 6,15±0,27 доби відповідно (p<0,001).

За даними контрольної рентгенографії ОГК, лише у 8 (20,0%) дітей основної групи та 20 (50,0%) групи порівняння утримувалася запальна інфільтрація по ходу елементів легеневого малюнка та коренів легень (p<0,05). Позитивний вплив протокольної терапії в поєднанні з препаратом, що володіє антиоксидантним, антигіпоксичним та органопротекторним ефектами, за результатами контрольної ЕКГ, проявився зменшенням частоти проявів гіпоксії міокарда — з 15 (37,5%) осіб до 7 (17,5%) дітей основної групи (p<0,05) та лише з 16 (40,0%) осіб до 12 (30,0%) дітей групи порівняння (p>0,01). За даними ехокардіоскопії, у цих дітей швидше зникли розлади гемодинаміки (тиск у легеневій артерії, скорот-

Таблиця 2

Динаміка вмісту ферментів редокс-системи глутатіону в сироватці крові дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання, під впливом протокольного лікування пневмонії з препаратом з антиоксидантним, антигіпоксичним та органопротекторним ефектами (M±m)

Показник	Група порівняння (n=40 дітей)		Група основна (n=40 дітей)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глутатіонредуктаза, нмоль/хв х г білка	0,03±0,01	0,06±0,01°	0,03±0,01	0,12±0,01°,Δ
Глутатіонпероксидаза, мкмоль/мг	0,55±0,04	0,34±0,04°	0,56±0,04	0,21±0,03°,Δ
Глутатіонтрансфераза, од/л	5,37±1,23	9,57±2,31	5,23±1,18	16,55±2,4°,Δ
Гамма-глутамілтрансфераза, нмоль/л	33,67±1,02	27,61±0,38°	34,01±1,22	20,48±0,43°

Примітки: ° — вірогідність розбіжності стосовно показника в основній групі до та після лікування p<0,001; Δ — вірогідність розбіжності між показниками в дітей групи порівняння та основній групі після лікування p<0,01.

лива здатність міокарда), на відміну від дітей, які отримували лише протокольне лікування, — відповідно через 4,25±0,19 доби та 6,05±0,20 доби (p<0,001).

Під час аналізу вмісту ГР і ГТ у сироватці крові встановлено, що їх концентрація після лікування підвищилася практично до нормальних величин — відповідно з 0,03±0,01 нмоль/хв х г білка до 0,12±0,01 нмоль/хв х г білка (p<0,001) та з 5,23±1,18 од/л до 16,55±2,42 од/л (p<0,001), на відміну від групи порівняння, в якій нормалізація їх вмісту не спостерігалася — відповідно з 0,03±0,01 нмоль/хв х г білка до 0,06±0,01 нмоль/хв х г білка (p<0,01) і з 5,37±1,23 од/л до 9,57±2,31 од/л (p<0,05), (табл. 2).

Після лікування рівні ГП і ГГТП знизилися відповідно до 0,21±0,03 мкмоль/мг та 20,48±0,43 нмоль/л (p<0,01), тоді як у дітей, які не отримували 1,5% розчин меглюміну натрію сукцинат показники залишилися високими — 0,34±0,04 мкмоль/мг (p<0,001) і 27,61±0,38 нмоль/л (p<0,01).

Вища ефективність комплексної терапії в поєднанні із запропонованим препаратом патогенетичної дії визначалася зменшенням тривалості курсу антибіотикотерапії та стаціонарного лікування, що становила відповідно 8,45±0,33 доби та 10,25±0,26 ліжко-дня проти 10,80±0,29 доби (p<0,05) і 12,40±0,29 ліжко-дня (p<0,01) в дітей, які отримували лише протокольне лікування.

Висновки

Оптимізація протокольного лікування дітей з пневмонією, які часто хворіють на ГРЗ, шляхом доповнення патогенетичної терапії препаратом з антиоксидантним, антигіпоксичним та органопротекторним ефектами дає змогу підвищити ефективність лікування, яка підтверджується швидшим регресом клінічних проявів пневмонії (інтоксикації — через 1,9±0,04 доби, кашлю — через 2,1±0,08 доби, ДН — через 1,7±0,08 доби, зокрема, задишки — через 1,3±0,04 доби, розладів мікроциркуляції та гемодинаміки — відповідно через 2,1±0,05 та 1,8±0,09 доби), зменшенням відсотка дітей з пневмонічною інфільтрацією за даними контрольної рентгенографії органів грудної клітки — на 30,0%, гіпоксією міокарда за результатами ЕКГ — на 20,0%, що сприяє зменшенню тривалості курсу антибіотикотерапії на 2,0±0,04 доби, стаціонарного лікування — на 2,2±0,08 ліжко-дні.

Позитивна динаміка показників клініколабораторних та інструментальних методів обстеження таких дітей відбувалася за рахунок відновлення функціональної активності редокс-системи глутатіону — підвищенням рівнів глутатіонредуктази і глутатіонтрансферази в сироватці крові відповідно в 4 та 3 раза та зниженням вмісту глутатіонпероксидази і гамма-глутамілтранспептидази в 2,6 та 1,6 раза.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Antypkin JG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshin VF. (2016). The aspects of respiratory organs pathological conditions dynamics among child population. Sovremennaya pediatriya. 2 (74): 73–77. [Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР. (2016). Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей. Современная педиатрия. 2 (74): 73–77]. doi 10.15574/SP.2016.74.73.
2. Duka KD, Mishina MV, Efanova AO. (2016). Features of the rcourse of respiratory organs diseases in young children on the background of comorbid conditions considering their early diagnosis. Newsletter of Science News 1: 10–12. [Дука КД, Мишина МВ, Єфанова АО. (2016). Особенности течения заболеваний органов дыхания у детей раннего возраста на фоне коморбидных состояний и условия их ранней диагностики. Вісник наукових досліджень. 1: 10–12].
3. Karimdzhanov IA, Iskanova GKh, Israilova NA. (2016). Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children. Child health. 1 (69): 133–138. [Каримджанов ИА, Исканова ГХ, Исраилова НА. (2016). Диагностика и лечение внебольничной пневмонии у детей. Здоровье ребенка. 1 (69): 133–138]. ISSN 2224–0551.
4. Khukhlina OS, Kuzminska OB, Danylyshyn TM. (2018). The role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis for the minds of comorbidity with ischemic heart disease. Actual problems of current medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dentistry Academy. 18; 4 (64): 76–79. [Хухліна ОС, Кузьмінська ОБ, Данилишин ТМ. (2018). Роль оксидативного стресу в патогенезі прогресування неалкогольного стеатогепатиту за умов коморбідності з ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 18; 4 (64): 76–79].
5. Okovytyi SV, Sukhanov DS, Zaplutanov VA, Smagina AN. (2012). Antihypoxants in modern clinical practice. Clinical medicine. 10: 63–68. [Оковитый СВ, Суханов ДС, Заплутанов ВА, Смагина АН. (2012). Антигипоксанты в современной клинической практике. Клиническая медицина. 10: 63–68].
6. Pikul KV, Prilutsky KY, Sizova LM, Voitenko LL, Sosnovska NM. (2019). The incidence of ARVI in the territory of the Poltava region. Collection of abstracts of scientific works of participants of the international scientific — practical conference «Level of efficiency and necessity of influence of medical science on developmentof medical practice»: 46–51. [Пікул КВ, Прилутський КЮ, Сизова ЛМ. (2019). Захворюваність на ГРВІ на території Полтавської області. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково — практичної конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики»: 46–51].
7. Poslova LYu, Kovalishena OV, Sergeeva AV, Kvashnina DV. (2018). Epidemiological assessment of the incidence of acute respiratory viral infection

in children's multidisciplinary hospital. children infections. 17 (2): 21–28. [Послова ЛЮ, Ковалишена ОВ, Сергеева АВ, Квашнина ДВ. (2018). Эпидемиологическая оценка заболеваемости орви в детском многопрофильном стационаре. Детские инфекции. 17 (2): 21–28]. URL: https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-21-28.

8. Reznikov OG, Polumbrik OM, Balion YaG. (2014). The antioxidant system and pathological processes in the human body. Вісн. NAS of Ukraine. 10: 17–29. [Резніков ОГ, Полумбрик ОМ, Бальон ЯГ. (2014). Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини. Вісн. НАН України. 10: 17–29].
9. Tsvirenko SM, Artomova NS, Ananevich OI, Adrushchenko II, Bilan OV. (2019). The specialties of showing the hospitality of respiratory ailments among children of the early age. Newsletter Ukrainian Medical Dentistry Academy. 19 (4 (68) 39): 38–42. [Цвіренко СМ, Артьомова НС, Ананевич ОІ, Адрущенко ІІ, Білан ОВ. (2019). Особливості проявів гострих респіраторних захворювань у дітей раннього віку. Вісник Української медична стоматологічної академії. 19 (4 (68) 39): 38–42].
10. Zakarin NB, Zakarina AS, Bekzhanova ZM, Baltabaeva MSh, Dyusenova SB, Abisheva BI. (2018). The influence of background diseases on the development of pneumonia in early age children. International Student Scienticfic Bulletin. 1 (4): 132–134. [Закарин НБ, Закарина АС, Бекжанова ЗМ, Балтабаєва МШ. (2018). Влияние фоновых заболеваний в развитие пневмонии у детей раннего возраста. Международный студенческий научный вестник. 1 (4): 132–134].

Відомості про авторів:

Пилюк Ірина Ігорівна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел.: (0342) 53-32-95. https://orcid.org/0000-0001-8196-444X.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2021 р.; прийнята до друку 15.09.2021 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», «Quaterly summery», «Never»**. Необхідно поставити позначку в полі **«I'm not a robot»** (Я не робот).

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

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

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

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

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

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

УДК 616.5-004.1-053.2:616.15:577.161.2

Л.І. Омельченко, О.М. Муквіч, Д.Л. Ісмакаєва, О.А. Бельська, Т.А. Людвік

Концентрація 25(OH)D у сироватці крові та окремі аспекти клінічного перебігу ювенільної склеродермії

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 44-50; doi 10.15574/PP.2021.87.44

For citation: Omelchenko LI, Mukvich OM, Ismakaeva DL, Belskaya OA, Ludvik TA. (2021). Concentration of 25(OH)D in blood serum and certain aspects of the clinical course of juvenile scleroderma. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 44-50. doi 10.15574/PP.2021.87.44

Мета. Оцінити забезпеченість вітаміном D дітей і підлітків із системною склеродермією з урахуванням її дебюту та клінічного перебігу в різні періоди розвитку дитини.

Матеріали та методи. Обстежено 14 дітей віком 1 рік 3 місяці — 17 років із системною ювенільною склеродермією (ЮСД) і 10 здорових дітей контрольної групи. Концентрацію 25(OH)D визначено в сироватці крові з використанням комерційних наборів Vitamin D3 — Screeningkit, Швейцарія, відповідно до інструкції фірми виробника.

Результати. У всіх пацієнтів з ЮСД виявлено зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові — (24,55±9,32) нг/мл, порівняно з показниками здорових дітей (39,98±3,11) нг/мл. Найнижчі концентрації циркулюючої форми вітаміну D у сироватці крові визначено в пацієнтів з лімітованою формою системної ЮСД з геміатрофією за типом Паррі—Ромберга та «удару шаблею» (14,07±3,38) нг/мл, а також з дебютом генералізованої швидко прогресуючої склеродермії в дітей пубертатного віку — (16,31±4,6) нг/мл.

Висновки. Дітям з ЮСД слід проводити оцінку вітамін-D-статусу шляхом моніторування концентрації 25(OH)D у сироватці крові для вирішення питання щодо призначення їм препаратів вітаміну D.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, ювенільна склеродермія, вітамін D.

Concentration of 25(OH)D in blood serum and certain aspects of the clinical course of juvenile scleroderma

L.I. Omelchenko, O.M. Mukvich, D.L. Ismakaeva, O.A. Belskaya, T.A. Ludvik

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

Purpose — to assess the vitamin D supply in children and adolescents with systemic juvenile scleroderma (JS), taking into account its onset and clinical course at different periods of the child's development.

Materials and methods. 14 children of 1 year 3 months —17 years old with systemic JS and 10 healthy children of the control group were examined. The concentration of 25(OH)D was determined in blood serum using commercial kits Vitamin D3 — Screeningkit, Switzerland, according to the manufacturer's instructions.

Results. All patients with systemic JS showed a decrease in serum 25(OH)D levels — (24,55±9,32) ng/ml, compared to healthy children — (39,98±3,11) ng/ml. The lowest concentrations of the circulating form of vitamin D in the blood serum were in patients with limited form of systemic JS with Parry—Romberg hemiatrophy and «saber strike» — (14,07±3,38) ng/ml, as well as with the onset of generalized rapidly progressive JS in children at puberty — (16,31±4,6) ng/ml.

Conclusions. Children with JS are shown to assess their vitamin D status by monitoring the serum concentration of 25(OH)D in order to decide whether to prescribe vitamin D supplements.

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 the 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: children, juvenile scleroderma, vitamin D.

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови и отдельные аспекты клинического течения ювенильной склеродермии

Л.И. Омельченко, Е.Н. Муквич, Д.Л. Исмакаева, Е.А. Бельская, Т.А. Людвик

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

Цель — оценить обеспеченность витамином D детей и подростков с системной склеродермией с учетом ее дебюта и клинического течения в разные периоды развития ребенка.

Материалы и методы. Обследованы 14 детей в возрасте 1 год 3 месяца — 17 лет с системной ювенильной склеродермией (ЮСД) и 10 здоровых детей контрольной группы. Концентрация 25(OH)D определена в сыворотке крови с использованием коммерческих наборов Vitamin D3 — Screeningkit, Швейцария, согласно инструкции фирмы производителя.

Результаты. У всех пациентов с системной ЮСД выявлено снижение уровня 25(OH)D в сыворотке крови — (24,55±9,32) нг/мл, по сравнению с показателями здоровых детей — (39,98±3,11) нг/мл. Наиболее низкие концентрации циркулирующей формы витамина D в сыворотке крови определены у пациентов с лимитированной формой системной ЮСД с гемиатрофией по типу Парри–Ромберга и «удара саблей» — (14,07±3,38) нг/мл, а также с дебютом генерализированной быстро прогрессирующей ЮСД у детей в пубертатном возрасте — (16,31±4,6) нг/мл.

Выводы. Детям с ЮСД показано проводить оценку витамин-D-статуса путем мониторирования концентрации 25(OH)D в сыворотке крови для решения вопроса о назначении им препаратов витамина D.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, ювенильная склеродермия, витамин D.

Вступ

Ювенільна склеродермія (ЮСД) — гетерогенне системне захворювання сполучної тканини, для якого характерні васкулопатія малих судин, підвищена продукція аутоантитіл і дисфункція фібробластів з посиленим утворенням позаклітинного матриксу та відкладенням колагену.

Прогресуючий фіброз і поширена судинна патологія за типом облітеруючої мікроангіопатії призводять до розвитку генералізованого синдрому Рейно (СР), індуративних змін шкіри, уражень опорно-рухового апарату та внутрішніх органів (легень, серця, нирок, шлунково-кишкового тракту) [4,6].

Хворобу вперше описали в 1643 р. Zacutus Lusitanus і протягом тривалого часу, майже до середини XX ст., розглядали у вузькому розумінні, як патологію шкіри. У 1942 р. P. Klemperer, A.D. Pollock і G. Baehr виявили аналогічні зміни в колагенових волокнах при системному червоному вовчаку та склеродермії й об'єднали ці захворювання в одну групу, сформулювавши концепцію колагенових хвороб. У 1945 р. Goetz ввів у клінічну практику термін «системний прогресуючий склероз».

Рівень захворюваності на ЮСД у дітей становить 0,05 випадку на 100 тис. Частка дітей віком до 16 років серед загальної кількості хворих дорівнює 3%, а до 10 років — 2%. Середній вік дебюту захворювання в дітей — 8,1 року, найменший вік початку системного склерозу зареєстровано в дитини першого року життя. Дівчата до 16 років хворіють частіше за хлопчиків аналогічного віку (у співвідношенні 3,6:1), а представники негроїдної раси — частіше за представників європеоїдної.

Етіологія ЮСД залишається нез'ясованою. Припускають мультифакторний ґенез хвороби, який складається зі спадкової схильності та впливу на організм дитини несприятливих екзо- і ендогенних факторів: інфекційних агентів, хімічних токсичних речовин, окремих лікарських препаратів, стресу, охолодження, інсоляції, оперативних втручань, фізичної травми, вакцинації, ендокринних зсувів тощо.

Провідну роль у патогенезі захворювання відіграють три компоненти: імунна активація, ушкодження ендотелію судин, надмірний синтез позаклітинного матриксу з посиленим відкладенням структурно нормального колагену [3,4,6].

Серед порушень імунної системи виділяють: Т-клітинну активацію та дисрегуляцію процесів диференціації Т-хелперів у Th_1- і Th_2-клітини, дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій зі зниженням кількості Т-супресорів, сенсибілізацію лімфоцитів крові до аутоантигенів шкіри. Гіперпродукція активованими Т-лімфоцитами цитокінів (IL-1, IL-4, IL-6) стимулює проліферацію В-лімфоцитів з посиленням синтезу специфічних аутоантитіл. Активовані клітини імунної системи, ендотеліальні клітини і фібробласти продукують цитокіни та фактори росту, які можуть чинити паракринний або аутокринний вплив на інші клітини. Прозапальні цитокіни, своєю чергою, активують проліферацію фібробластів і пригнічують їх апоптоз.

Підвищене колагено- та фіброзоутворення посідає центральне місце в патогенезі й визначає нозологічну специфіку захворювання та його клінічних варіантів.

З відкриттям в останні десятиліття імуномодулюючих властивостей вітаміну D, його регулюючого впливу на стан вродженого й адаптивного імунітету, а також на функції різних органів і клітин в організмі у світовій медичній літературі значно збільшилася кількість публікацій щодо питань зв'язку ступеня забезпеченості організму людини цим вітаміном та розвитку аутоімунної патології, у тому числі ЮСД.

На сьогодні показником забезпеченості організму людини вітаміном D визнано рівень його циркулюючої форми 25-дигідрохолекальциферолу — 25(OH)D. Загального консенсусу щодо визначення оптимального рівня вітаміну D в сироватці крові немає, проте на засіданні експертів з країн Центральної Європи у 2013 р. прийнято такі граничні діагностичні рівні 25(OH)D в сироватці крові: рівень <20 нг/мл відповідає дефіциту, 21–30 нг/мл — недостатності, 30–50 нг/мл — оптимальній концентрації цього вітаміну [8].

За результатами досліджень 327 зразків сироваток європейських пацієнтів дорослого віку із системним склерозом встановлено значну поширеність серед них низьких рівнів вітаміну D в сироватці крові. Середня концентрація 25(OH)D в пацієнтів становила 13,5±9,0 нг/мл проти 21,6±9,7 нг/мл у контрольній групі. Виявлено також зворотну залежність між виразністю уражень шкіри та фіброзом підшкірної клітковини і концентрацією вітаміну D в сироватці крові хворих [1,5].

В інших дослідженнях відмічено в пацієнтів із системним склерозом знижену мінеральну

щільність кісткової тканини та високий ризик переломів кісток [7], а це опосередковано може свідчити про дефіцит вітаміну D в організмі.

Опубліковано дані, що в пацієнтів з раннім дебютом системної склеродермії майже у всіх випадках рівень 25(OH)D в сироватці крові становив <20 нг/мл, що відповідає дефіциту цього вітаміну в організмі людини [9].

За результатами досліджень *in vitro*, вітамін D зменшує експресію колагену та ключових профібротичних факторів, індукуючи антифібротичний фенотип у мультипотентних клітинах мезенхіми. Зокрема, додавання активної форми вітаміну D ($1,25(OH)_2D$) до мезинхімальних мультипотентних клітин сприяє: а) збільшенню експресії та ядерної транслокації рецептора вітаміну D; б) зниженню експресії трансформуючого фактора росту B1 (TGFB1) та інгібітору активатора плазміногену, двох добре відомих профібротичних факторів; в) зниженню експресії колагену I, III та інших ізоформ колагенів; г) підвищенню експресії декількох антифібротичних факторів, таких як кістковий морфогенетичний білок 7 (BMP7), антагоніст TGFB1, матриксна металопротеїназа 8 (MMP8), індуктор розпаду колагену та фолістатин, інгібітор профібротичного фактора міостатин. Тобто додавання 1,25 вітаміну D до диференційованих мультипотентних клітин викликає зменшення профібротичного сигнального шляху та експресії генів, а це призводить до зменшення відкладення колагену в позаклітинному матриксі [2].

Цікаві дані отримано в експериментальних дослідженнях щодо дії локального аналога вітаміну D (кальципотріолу) на розвиток фіброзу шкіри індукованого блеоміцином у мишей. Показано, що фіброз шкіри та вміст гідроксипроліну значно зменшується у тварин, яких лікували кальципотріолом, порівняно з показниками в тих, що отримували лише крем-носій без додавання вітаміну D. Автори припускають можливість терапевтичного застосування місцевих аналогів вітаміну D при фіброзі шкіри, у тому числі в пацієнтів зі склеродермією [10].

Таким чином, дані літератури останніх років свідчать, що у хворих із системним склерозом виявляється недостатня забезпеченість вітаміном D, однак це стосується переважно пацієнтів дорослого віку. Виявлено зворотний взаємозв'язок рівнів вітаміну D в сироватці крові з процесами фіброгенезу шкіри, обговорюються питання щодо застосування вітаміну D в комплексі лікування при цій патології.

Мета дослідження — оцінити забезпеченість вітаміном D дітей і підлітків із системною ЮСД з урахуванням її дебюту та клінічного перебігу в різні періоди розвитку дитини.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 14 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні в педіатричному відділенні для дітей старшого віку клініки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» у 2018–2021 рр., віком 1 рік 3 місяці — 17 років з ЮСД, серед яких було 9 (64,3%) дівчат і 5 (35,7%) хлопчиків. Дебют захворювання в переважній більшості хворих відбувся в пубертатному віці — 9 (64,3%) дітей. Середня тривалість захворювання становила 5,1±1,7 року. Пацієнтів госпіталізовано під час загострення або маніфестації захворювання.

У всіх хворих вивчено скарги, анамнез захворювання та анамнез життя; проведено оцінку «залучення шкіри» за шкалою Г.П. Роднана до патологічного процесу. Проведено верифікацію діагнозу ЮСД відповідно до діагностичних великих і малих критеріїв, запропонованих Американською асоціацією ревматологів (ACR-EULAR, 1980). Основний клінічний діагноз сформульовано за класифікацією Н.Г. Гусєвої (1975) та Консенсусними рекомендаціями щодо лікування системного ЮСД (Оксфорд, 2021).

Діагноз ЮСД підтверджено за результатами гістоморфологічного дослідження біоптату шкіри в 10 хворих. Біопсію у всіх випадках взято з уражених ділянок, і тільки в одному випадку — зі шкірно-м'язової ділянки внутрішньої поверхні стегна. У 4 пацієнтів не було змоги провести вказане дослідження у зв'язку з локалізацією патологічного процесу на обличчі.

Хворим проведено лабораторне обстеження з визначенням: антитіл (Scl-70, CENT A, CENT B, RP11, RP155, Fibrillarin, NOR90, Th/To, PM-Scl, Ku, PDGFR, Ro-52), титр ANA, ревматоїдний фактор, антистрептолізин-О (АСЛ-О), вміст IgG, IgM, IgA в сироватці крові. Усім дітям проведено цифрову капіляроскопію.

Концентрацію 25(OH)D визначено в сироватці крові з використанням комерційних наборів Vitamin D_3 — Screeningkit, Швейцарія, відповідно до інструкції фірми виробника.

Контрольними показниками під час оцінювання результатів лабораторних досліджень обрано дані, отримані за результатами обсте-

ження 10 здорових дітей того ж віку, що й хворі на ЮСД. Достовірність різниць оцінено за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю між порівнювальними величинами прийнято достовірною при $p<0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом інституту. Усі дослідження та лікування хворих проведено за згодою хворих дітей та/або їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

З урахуванням віку дебюту ЮСД у пацієнтів, початку клінічних проявів захворювання виділено такі групи: діти раннього віку (до 3 років) — 3 дитини; молодшого шкільного віку (6–9 років) — 2 дитини; пре- та пубертатного віку (10–17 років) — 9 пацієнтів.

Проаналізовано ймовірні фактори розвитку захворювання. В 1 дитини після щеплення виникли зміни підшкірної клітковини у вигляді підтвердженого морфологічно панікуліту, і тільки за 12 років потому її діагноз переглянули на користь ЮСД.

У сучасній медичній літературі є багато даних щодо інфекційних факторів як тригерів розвитку системних захворювань сполучної тканини. Не становить винятку і ЮСД. Серед пацієнтів інфекційні захворювання передували клінічним проявам системної ЮСД у 4 хворих, вітряна віспа — в 1 дитини, гострі кишкові інфекції (ротавірусна інфекція та ієрсініоз) — у 2 дітей, інфекція стрептококової етіології (лакунарна ангіна) — в 1 дитини. В останньому випадку при захворюванні стрептококової етіології мати відзначила довготривале застосування хворою парацетамолу у великих дозах, що також можна розцінити як токсичний фактор дебюту ЮСД.

Слід зазначити про надмірне переохолодження організму, зафіксоване у 2 дітей, як про ще один непрямий етіологічний фактор розвитку захворювання. Після переохолодження цих хворих батьки відзначили появу за короткий проміжок часу склеродермічних вогнищ і виражених ознак СР. Частіше, на противагу переохолодженню, до розвитку хвороби призводив надмірний рівень інсоляції — перебування на морському курорті, біля відкритих водоймищ під прямими сонячними променями, що спостерігалось у 4 хворих. У цілому надмірний негативний вплив різних фізичних факторів відмічався в 6 (майже половини) пацієнтів, що слід враховувати під час спостереження хворих на ЮСД та дітей із групи ризику її розвитку.

До можливих причин виникнення ЮСД у 2 пацієнтів можна віднести пережиті епізоди надмірного стресу, такі як укус собаки, часті агресивні сварки в сім'ї, булінг у школі тощо.

Під час аналізу сімейного анамнезу пацієнтів виявлено обтяжену спадковість у 8 дітей, з них у 2 пацієнтів у родичів 2 або 3-ї лінії встановлено діагноз склеродермії, у решти 6 дітей у сім'ї зареєстровано ревматичні захворювання, серед них у 3 дітей — обтяжений спадковий анамнез за ревматоїдним артритом, у 2 — за псоріазом, в 1 — за системним червоним вовчаком.

За даними перинатального анамнезу, у 2 дітей виявлено ознаки внутрішньоутробної гіпоксії, у 3 — внутрішньоутробні інфекції (такі як цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз та вірус простого герпесу), у 2 — перинатальне ураження центральної нервової системи (оцінка за шкалою Апгар — 2–5 балів).

Обтяжений алергологічний анамнез виявлено в 6 пацієнтів з ЮСД. Харчову алергію відмічено в 4 дітей, інсектну — у 3, поліваленту — у 5, на лікарські засоби та вакцини — у 3 пацієнтів. Клінічні прояви алергії пов'язані з місцевими реакціями до ангіоневротичних набряків. Під час аналізу календаря щеплень встановлено, що вакцинацію виконано в повному обсязі 88% пацієнтів, решті 12% дітей усі вакцинації не проведено у зв'язку з місцевими алергічними реакціями на первинне введення вакцини.

У клінічній картині дітей з ЮСД провідними були ураження шкіри та підшкірної клітковини, СР, які відмічалися у всіх пацієнтів. Вазоспастичні порушення у вигляді СР підтверджені даними капіляроскопії. При цьому I ступінь СР (зміна кольору шкіри і набряк пальців кистей та стоп без суб'єктивних і трофічних порушень) спостерігався у 9 дітей, II ступінь (характерні ще й оніміння, поколювання в пальцях, поодинокі дигітальні виразки та рубці) — у 2 пацієнтів.

Залежно від поширеності уражень шкіри і враховуючи зміни з боку внутрішніх органів та систем пацієнтів, відхилення в результатах лабораторних і інструментальних досліджень, проведено розподіл дітей із системною склеродермією за такими групами: з проявами класичної дифузної склеродермії з тотальним ураженням шкіри — 1 дитина; з поширеною склеродер-

мією з ураженням шкіри >20% та її підшкірної клітковини — 4 дитини; з поширенням на проксимальну частину тіла (ураження шкіри вище метакарпальних і метатарзальних суглобів) — 2 дитини; з гемісклеродермією — 5 дітей; з акросклеротичним варіантом (переважно ураження шкіри кистей, стоп та обличчя) — 2 дитини.

Суглобовий синдром у вигляді артралгій та окремих синовіїтів встановлено в 4 хворих, при цьому в 1 дитини він передував ураженню шкіри, які з'явилися тільки за 2 роки після дебюту суглобового синдрому. У 2 дітей виявлено виражені ознаки фіброзних змін періартикулярних тканин і суглобів кистей з формуванням контрактур у вигляді «пташиної лапки».

Ураження шлунково-кишкового тракту діагностовано в 6 дітей: у більшості з них — рефлюксну хворобу I–II ступеня; в 1 дитини — ураження слизової оболонки стравоходу у вигляді виразок та ерозій.

Серед обстежених пацієнтів у 2 дітей під час спіральної комп'ютерної томографії органів грудної порожнини та за результатами спірометрії виявлено початкові фіброзні зміни, які уразили близько 15% легень у базальних відділах. При цьому діти не мали явних клінічних симптомів ураження бронхолегеневої системи (кашлю, задишки), аускультативно хрипів не було, вислуховувалося везикулярне або жорстке дихання.

Ураження серця за типом ознак склеродермічного кардіосклерозу, який клінічно проявляється зниженням фракції викиду, порушенням ритму та провідності, виявлено у 2 дітей і підтверджено даними магнітно-резонансної томографії серця. В 1 дитини з раннім дебютом захворювання (1 рік 3 місяці), ураженням шкіри та СР діагностовано дилатаційну кардіоміопатію у стадії декомпенсації зі зниженням фракції викиду до 23%. Цій дитині проведено лікування глюкокортикоїдами, сечогінними препаратами та дезагрегантами. За 1,5 місяця на тлі проведеної терапії скоротливість міокарда підвищилася до 56%.

Поліневропатичний синдром визначено в 3 дітей, сенсорну невропатію — в 1 пацієнта. Аутоімунний тиреоїдит діагностовано в 4 пацієнтів, гіперплазію щитоподібної залози — у 2 дітей.

За результатами визначення 25(OH)D у сироватці крові в обстежених дітей виявлено недостатність або дефіцит цього вітаміну в організмі майже у всіх хворих на ЮСД (у 13 із 14). Середній показник вітаміну D в обстежених пацієнтів становив (24,55±9,32) нг/мл (від 10,69 нг/мл до 33,86 нг/мл) проти (39,98±3,11) нг/мл у здорових дітей контрольної групи. Концентрація 25(OH)D у нижній межі норми (33,86 нг/мл) відмічалася в дитини раннього віку (1 рік 3 міс), яка отримувала майже протягом 1 року курс вітаміну D для профілактики рахіту.

Гендерні відмінності в рівнях вітаміну D в сироватці крові обстежених дітей не виявлено. Середній показник 25(OH)D у дівчат становив (22,47±3,72) нг/мл (від 14,75 нг/мл до 32,16 нг/мл), у хлопців — (23,88±7,96) нг/мл (від 16,21 нг/мл до 31,12 нг/мл).

Найнижчі рівні вітаміну D при ЮСД визначено в дітей пре- і пубертатного віку. Середній показник у цій групі становив (16,34±4,6) нг/мл (від 10,69 нг/мл до 21,05 нг/мл), тоді як у дітей раннього віку — (25,76±3,7) нг/мл (від 22,07 нг/мл до 29,34 нг/мл), молодшого шкільного віку — (20,96±2,2) нг/мл (від 17,89 нг/мл до 23,05 нг/мл). Можна припустити, що нижчі показники забезпеченості вітаміном D у дітей з дебютом у пре- і пубертатному віці пов'язані з активним і прогресуючим перебігом хвороби та підвищеною потребою в цьому вітаміні в період статевого дозрівання. Окрім цього, низький рівень забезпеченості вітаміном D пов'язаний з неконтрольованим харчуванням, недостатнім вживанням молочних продуктів, яєць, риби, а також частими перекусами, вживанням фастфуду, солодощів тощо. При цьому діти цієї групи зазвичай ведуть малорухливий спосіб життя і більшість часу перебувають у закритих приміщеннях, а не на свіжому повітрі. У дітей раннього віку харчування більш збалансоване та якісне, до того ж вони періодично отримують вітамін D у профілактичних дозах.

Виражений дефіцит вітаміну D встановлено у дітей з тяжким ураженням шкіри, підшкірно-жирової клітковини та кісткової тканини (лінійна форма, у тому числі за типом синдрому Паррі—Ромберга та «удару шаблею») — 3 пацієнти. У цих дітей виявлено дефіцит вітаміну D, середній рівень 25(OH)D становив (14,07±3,38) нг/мл (від 10,69 нг/мл до 17,32 нг/мл). Тоді як у дітей з дифузним ураженням шкіри, незначним її фіброзом, у яких склеродермічні вогнища становили <20% усієї площі шкіри і кісткова тканина не залучена до патологічного процесу, визначено вищий середній рівень цього метаболіту — (23,67±4,18) нг/мл (від 18,45 нг/мл до 27,64 нг/мл).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що у хворих на системну склеродермію дітей та підлітків значно нижчий рівень забезпеченості організму вітаміном D порівняно зі здоровими дітьми контрольної групи, а це співпадає з даними про високий рівень поширеності знижених рівнів 25(OH)D у сироватці крові при системному склерозі в дорослих і наявністю в них зворотної залежності між ступенем ураження шкіри та рівнем 25(OH)D у сироватці крові [1].

Нижчі концентрації вітаміну D в дітей пубертатного віку, за даними авторів цієї статті, співпадають зі швидко прогресуючим перебігом ЮСД і поширеним ураженням шкіри тулуба у вигляді гіперпігментації, ущільнення окремих ділянок тканин та геміатрофії, наявністю ознак СР і суглобового синдрому. Можна припустити, що низькі рівні вітаміну D спричиняють тяжчий перебіг ЮСД та є предикторами формування поширеного ураження шкіри, а також залучення до патологічного процесу внутрішніх органів та систем.

Оцінюючи вплив вітамін-D-статусу хворих на клінічний перебіг ЮСД, слід враховувати також численні позаскелетні ефекти дії цього вітаміну, зокрема, здатність впливати на екскрецію великої кількості біологічно активних факторів, які продукуються кістковими клітинами [2,5]. Серед них — IGT (інсуліноподібний фактор росту), його рецептор і білки, які зв'язують TGFB1, фактор росту ендотелію судин (VEGF), рецептори ендотеліїну, що беруть участь у різних фізіологічних процесах організму людини. Зважаючи на ці дані, дефіцит вітаміну D при ЮСД може набувати значущості предиктора прогресування хвороби, залучення до патологічного процесу багатьох органів та систем, зокрема, формування ознак кардіосклерозу, фіброзних уражень легень, розвитку ендотеліальної дисфункції і судинної патології, що значно погіршує клінічний перебіг та прогноз хвороби.

Враховуючи багатогранну біологічну роль вітаміну D, його важливе значення в регуляції імунної відповіді та численних метаболічних процесів в організмі, можна припустити, що додаткове застосування препаратів цього вітаміну пацієнтами сприятиме зниженню активності ЮСД, зменшенню процесів фіброгенезу, відтермінуванню формування тяжких незворотних уражень внутрішніх органів та систем, а також інвалідності у хворих дітей.

На думку окремих зарубіжних авторів, для зменшення фіброзу шкіри у хворих на ЮСД перспективним може стати терапевтичне застосування вітаміну D у вигляді його локальних аналогів — кремів і мазей [10].

Висновки

Особливість клінічної картини ЮСД у дітей та підлітків полягає в наявності в них характерних вогнищевих уражень шкіри, проявів локального або генералізованого склерозу шкіри та підлеглих тканин, в окремих випадках залучення до патологічного процесу внутрішніх органів та систем унаслідок посиленого фіброзоутворення і мікроангіопатії.

Середні показники концентрації 25(OH)D у сироватці крові в групі хворих на ЮСД значно нижчі порівняно з такими в здорових дітей. Найнижчі рівні циркулюючої форми вітаміну D відмічаються у хворих з вираженим фіброзом шкіри, підшкірної клітковини та кісткової тканини при лімітованій формі системної ЮСД з розвитком геміатрофії за типом синдрому Паррі—Ромберга та «удару шаблею» і при генералізованій склеродермії в дітей з дебютом хвороби в пубертатному віці.

За сучасними даними літератури та результатами проведених досліджень, дітям з ЮСД слід проводити моніторинг рівня 25(OH)D у сироватці крові для оцінки забезпеченості вітаміном D.

Перспективними є подальші дослідження щодо питань впливу вітаміну D на клінічний перебіг ЮСД та стосовно необхідності його корекції шляхом саплементації і місцевої терапії із застосуванням локальних аналогів вітаміну D.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Arnson Y, Amital H, Agmon—Levin N, Alon D, Sanchez—Castanon M, Lopez—Hoyos M et al. (2011). Serum 25-OH vitamin D concentration are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. Autoimmun Rev. 10: 490–494. doi: 10.1016/j.autrev.2011.02.002.
2. Artaza JN, Norris KC. (2009). Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. J Endocrinol. 200: 207–221. doi: 10.1677/JOE-08-0241. Epub 2008 Nov 26.
3. Baranov AA, Alekseyeva IA. (2011). Detskaya revmatologiya. Klinicheskiye rekomendatsii dlya pediatrov. Moskva: Soyuz pediatrov: 112. Rukovodstvo dlya vrachey. Pod redaktsiyey LK Bazhenovoy (2002). Moskva: Meditsina: 336. R. 4.2: 138–178. [Баранов АА, Алексеева ИА. (2011). Детская ревматология. Клинические рекомендации для педиатров. Москва: Союз педиатров: 112. Руководство для врачей. Под редакцией ЛК Баженовой. (2002). Москва: Медицина: 336. Р. 4.2: 138–178].
4. Berezhnyy VV, Marushko TV, Marushko YV. (2013). Klinichna revmatolohiya dytyachoho viku: Navchal'nyy posibnyk. Kyiv: R. 13. Yuvenil'na systemna sklerodermiya: 266. [Бережний ВВ, Марушко ТВ, Марушко ЮВ. (2013). Клінічна ревматологія дитячого віку: Навчальний посібник. Київ: Р. 13. Ювенільна системна склеродермія: 266].
5. Bikle DD. (2012). Vitamin D and bone. Curr Osteoporos Rep. 10 (2): 151–159. doi: 10.1007/s11914-012-0098-z.
6. Mukvich OM. (2020). Yuvenil'na systemna sklerodermiya: diahnostyka, likuvannya, profilaktyka. Akademichni lektsiyi z pediatriyi. Za red YH Antypkina. Kyiv: TOV «RA-HARMONIYA». 624: 545–571. [Муквіч ОМ. (2020). Ювенільна системна склеродермія: діагностика, лікування, профілактика. Академічні лекції з педіатрії. За ред ЮГ Антипкіна. Київ: ТОВ «РА-ГАРМОНІЯ». 624: 545–571].
7. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. (2013). Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. J Rheumatol. 40: 1881–1890.
8. Povoroznyuk VV, Pludovs'ki P. (2014). Defitsyt ta nedostatnist' vitaminu D: epidemiolohiya, diahnostyka, profilaktyka ta likuvannya, Donets'k: Vydavets' Zaslavs'kyy OYU: 262. [Поворознюк ВВ, Плудовські П. (2014). Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування, Донецьк: Видавець Заславський ОЮ: 262].
9. Shinjo SK, Bonfa E, de Falco Caparbo V, Pereira RM. (2011). Low bone mass in juvenile onset sclerosis systemic: the possible role for 25-hydroxyvitamin D insufficiency. Rheumatol Int. 31: 1075–1080.
10. Usategui A, Criado G, Del Rey MJ, Far? R, Pablos JL. (2014). Topical vitamin D analogue calcipotriol reduces skin fibrosis in experimental scleroderma. Arch Dermatol Res. 306: 757–761. doi: 10.1007/s00403-014-1466-6.

Відомості про авторів:

Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., проф., Засл. діяч науки і техніки України, гол.н.с. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0003-2989-9278.
Муквіч Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0001-6405-4997.
Ісмакаєва Дарина Леонідівна — лікар-педіатр відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.
Бельська Олена Альбертівна — к.мед.н., доц., ст.н.с. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.
Людвік Тетяна Анатоліївна — к.мед.н., ст.н.с. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 22.06.2021 р.; прийнята до друку 15.09.2021 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 кирилічних 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). Titile of the book. Sity: Publisher: 256.

Розділ у книжці
Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Titile of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Titile of the book. Eds. Name. Sity: Publisher: 256.

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

http://med-expert.com.ua

УДК 616.31-083+613.96+613.84

І.С. Лісецька, М.М. Рожко

Рівень санітарно-гігієнічних знань щодо гігієни ротової порожнини в осіб підліткового та юнацького віку, які палять

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 51-55; doi 10.15574/PP.2021.87.51

For citation: Lisecka IS, Rozhko MM. (2021). The level of sanitary and hygienic knowledge on oral hygiene in teenagers and young adults who smoke. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 51-55. doi 10.15574/PP.2021.87.51

Численні дослідження останніх років свідчать, що поширеність захворювань зубів, тканин пародонту і зубощелепних аномалій залишається на високому рівні серед дитячого населення, незважаючи на розроблені й впроваджені у практичну охорону здоров'я нові схеми профілактики та лікування. Так, поширеність карієсу зубів у дітей в період тимчасового прикусу становить близько 80–90%, а постійного — 70–80%. Поширеність хронічного катарального гінгівіту в дітей 12–15-річного віку дорівнює 70–80%, досягаючи в окремих регіонах 95–98%, а локалізованого та генералізованого пародонтиту — 4,1–16,4%. Відомо, що патогенез стоматологічних захворювань тісно пов'язаний зі шкідливою звичкою — палінням. Переважно виявляється строга кореляційна залежність між інтенсивністю, стажем паління та виникненням і розвитком патологічних змін у різних органах та системах, у тому числі в ротовій порожнині (РП). Дотримання на належному рівні гігієни РП є важливим фактором, який впливає на виникнення захворювань пародонту. Відомо, що формування навичок догляду за РП формується саме в дитячому віці, тому питання щодо вивчення стану гігієни РП та рівня гігієнічних знань у підлітків зі здоровим пародонтом і катаральним гінгівітом для подальшого розроблення схеми профілактичних заходів залишається одним з актуальних напрямів стоматології дитячого віку.

Мета — вивчити рівень гігієнічного догляду за РП і знань щодо цього догляду в осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

Матеріали та методи. Вивчено рівень знань щодо дотримання індивідуальної гігієни РП у 87 осіб віком від 15 до 24 років. До основної групи ввійшло 40 осіб підліткового та юнацького віку, які палять, до групи порівняння — 47 осіб аналогічного віку без шкідливої звички паління.

Результати. Встановлено, що більшість респондентів володіють інформацією стосовно правильного догляду за гігієною РП, відповідно 67,54±3,75% — в основній групі, 72,78±4,81% — у групі порівняння. Однак не всі опитані володіють повним обсягом інформації. Про це вказали 23,43±7,51% підлітків та юнаків основної групи і 17,86±6,42% респондентів групи порівняння. Крім того, індивідуальна оцінка власних навичок догляду за РП за даними анкетування в респондентів виявила, що не всі опитані регулярно доглядають за РП. В основній групі тільки 59,56±4,61% зазначили про регулярний догляд за РП, а це в 1,4 раза менше, ніж у групі порівняння — 81,42±5,73% (p<0,001).

Висновки. Слід проводити додаткове гігієнічне навчання, обов'язкове повторне інформування щодо ризиків виникнення стоматологічних захворювань для формування системи стійкого розуміння й усвідомлення необхідності дотримання особами підліткового та юнацького віку індивідуальної гігієни РП. Особливу увагу потрібно приділяти аспектам виникнення та укорінення шкідливих звичок, зокрема паління, як традиційних, так і альтернативних його видів, що негативно впливає на соматичне і стоматологічне здоров'я, адже відомо, що без припинення паління неможливо досягти стійких та довготривалих результатів лікувально-профілактичних заходів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підлітки, юнаки, гігієна ротової порожнини, паління.

The level of sanitary and hygienic knowledge on oral hygiene in teenagers and young adults who smoke

I.S. Lisecka, M.M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Numerous studies in recent years have shown that the prevalence of dental disease, periodontal tissue and dental anomalies remains high among children, despite the development and implementation of new prevention and treatment regimens. Thus, the prevalence of dental caries in children in the period of temporary occlusion reaches 80–90%, in the period of permanent occlusion — 70–80%. The prevalence of chronic catarrhal gingivitis in children 12–15 years of age is 70–80%, reaching 95–98% in some regions, and localized and generalized periodontitis – 4.1–16.4%. It is known that the pathogenesis of dental diseases is closely related to the presence of a bad habit — smoking, mostly there is a strict correlation between the intensity and experience of smoking and the emergence and development of pathological changes in various organs and systems, including the oral cavity. Maintaining proper oral hygiene is an important factor influencing the occurrence of periodontal disease. It is known that the formation of oral care skills is formed in childhood, so the study of oral hygiene and the level of hygienic knowledge in adolescents with healthy periodontitis and catarrhal gingivitis in order to further develop a scheme of preventive measures remains one of the most important areas of pediatric dentistry.

Purpose — to study the level of hygienic oral care and knowledge in teenagers and young adults who smoke.

Materials and methods. The level of knowledge on the observance of individual oral hygiene in 87 people aged 15 to 24 years was studied. The main group included 40 adolescents and young people who smoked, in the comparison group we included 47 people of the same age without a bad habit of smoking.

Results. It was found that the majority of all respondents have information on how to properly care for the hygiene of RP, respectively 67.54±3.75% — in the main group, 72.78±4.81% — in the comparison group. However, not all respondents have the full amount of information, as indicated by 23.43±7.51% of adolescents and young people in the main group and 17.86±6.42%. In addition, the individual assessment of their own oral care skills according to the respondents revealed that not all respondents regularly oral care. In the main group only 59.56±4.61% indicated regular oral care, which was 1.4 times less than in the comparison group 81.42±5.73% (p<0,001).

Conclusions. It is necessary to conduct additional hygienic training, mandatory reinformation on the risks of dental diseases, in order to form a system of sustainable understanding and awareness of the need for adolescents and young people to observe individual oral hygiene. Particular attention should be paid to aspects of the emergence and rooting of bad habits, namely the bad habit of smoking, both traditional and alternative types of smoking, which adversely affects somatic and dental health, because it is known that without smoking it is impossible to achieve sustainable and long-term results of treatment and prevention measures.

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: teenager, young adult, oral hygiene, smoking.

Уровень санитарно-гигиенических знаний по гигиене ротовой полости у курящих лиц подросткового и юношеского возраста

И.С. Лисецкая, Н.М. Рожко

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют, что распространенность заболеваний твердых тканей зубов, пародонта и зубочелюстных аномалий остается на высоком уровне среди детского населения, несмотря на разработанные и внедренные в практическое здравоохранение новые схемы профилактики и лечения. Так, распространенность кариеса зубов у детей в период временного прикуса достигает 80–90%, постоянного — 70–80%. Распространенность хронического катарального гингивита у детей 12–15-летнего возраста составляет 70–80%, достигая в отдельных регионах 95–98%, а локализованного и генерализованного пародонтита — 4,1–16,4%. Известно, что патогенез стоматологических заболеваний тесно связан с наличием вредной привычки — курением. Преимущественно выявляется строгая корреляционная зависимость между интенсивностью, стажем курения, возникновением и развитием патологических изменений в различных органах и системах, в том числе в ротовой полости (РП). Соблюдение на должном уровне гигиены полости рта является важным фактором, влияющим на возникновение заболеваний пародонта. Известно, что формирование навыков ухода за РП формируется именно в детском возрасте, поэтому вопрос изучения состояния гигиены РП и уровня гигиенических знаний у подростков со здоровым пародонтом и катаральным гингивитом для дальнейшей разработки схемы профилактики остается одним из актуальных направлений стоматологии детского возраста.

Цель — изучить уровень гигиенического ухода за РП и знаний по этому уходу у курящих лиц подросткового и юношеского возраста.

Материалы и методы. Изучен уровень знаний по соблюдению индивидуальной гигиены РП у 87 человек в возрасте от 15 до 24 лет. В основную группу вошли 40 курящих человек подросткового и юношеского возраста, в группу сравнения — 47 человек аналогичного возраста без вредной привычки курения.

Результаты. Установлено, что большинство респондентов владеют информацией, как правильно ухаживать за гигиеной РП, соответственно 67,54±3,75% — в основной группе, 72,78±4,81% — в группе сравнения. Однако не все опрошенные обладают полным объемом информации. Об этом сообщили 23,43±7,51% подростков и юношей основной группы и 17,86±6,42% респондентов группы сравнения. Кроме того, индивидуальная оценка собственных навыков ухода за РП по данным анкетирования у респондентов обнаружила, что не все опрошенные регулярно ухаживают за РП. В основной группе только 59,56±4,61% указали на регулярный уход за РП, а это в 1,4 раза меньше, чем в группе сравнения — 81,42±5,73% ($p<0,001$).

Выводы. Необходимо проводить дополнительное гигиеническое обучение, обязательное повторное информирование о рисках возникновения стоматологических заболеваний, чтобы сформировать устойчивое понимание и осознание важности соблюдения лицами подросткового и юношеского возраста индивидуальной гигиены РП. Особое внимание нужно уделять аспектам возникновения и укоренения вредных привычек, а именно курения, как традиционных, так и альтернативных его видов, что негативно влияет на соматическое и стоматологическое здоровье, ведь известно, что без прекращения курения невозможно достичь устойчивых и долговременных результатов лечебно-профилактических мероприятий.

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: подростки, юноши, гигиена полости рта, курение.

Відомо, що стоматологічне здоров'я населення, насамперед дітей та підлітків, є важливою і невід'ємною складовою загального здоров'я, а також одним із вагомих показників, який визначає рівень здоров'я нації. Оскільки фундамент здоров'я дорослої людини закладається саме в дитячому віці, турбота про здоров'я підростаючого покоління, у тому числі здоров'я ротової порожнини (РП), є одним із пріоритетних напрямів як медицини загалом, так і сучасної стоматології зокрема [6,11,13,16,22].

Численні дослідження останніх років свідчать, що поширеність захворювань зубів, тканин пародонту і зубощелепних аномалій залишається на високому рівні серед дитячого населення, незважаючи на розроблені й впроваджені у практичну охорону здоров'я нові схеми профілактики та лікування. Так, поширеність карієсу зубів у дітей в період тимчасового прикусу становить 80–90%, а постійного — 70–80%. Поширеність хронічного катарального гінгівіту в дітей 12–15-річного віку дорівнює 70–80%, досягаючи в окремих регіонах 95–98%, а локалізованого та генералізованого пародонтиту — 4,1–16,4% [7,10,14,15,17,20,21]. Встановлено, що у віці 12 років 3% дітей страждають на пародонтит середнього ступеня тяжкості; у 15–16 років уже в 12–18% дітей виявляють пародонтальні кишені глибиною 4–5 мм, у 16–19 років у 76,6% населення реєструють захворювання тканин пародонту, у 20 років — у 90%, а в 33–34 роки — практично у 100% населення. Доведено, що нелікований катаральний гінгівіт без своєчасного адекватного лікування дітей може спричинити формування тяжких форм пародонтиту в дорослих [1,6–8,14].

Окрім цього, сьогодні стан стоматологічного здоров'я в осіб підліткового віку характеризується зростанням питомої ваги факторів ризику формування і прогресування основних стоматологічних захворювань. Важливу роль відіграє вплив модифікованого фактора — паління, що особливо актуально у зв'язку з вагомим поширенням цієї шкідливої звички серед дітей підліткового та юнацького віку, масовим захопленням сучасними альтернативними видами паління [2,7,8,12,14]. Відомо, що патогенез захворювань тканин пародонту тісно пов'язаний з наявністю шкідливої звички — паління. Переважно виявляється строга кореляційна залежність між інтенсивністю, стажем паління та виникненням і розвитком патологічних змін у різних органах та системах, у тому числі в РП [12].

Сучасні погляди на розвиток карієсу та захворювань тканин пародонту вказують на провідні позиції мікрофлори РП, що реалізується за рахунок зменшення кількості нормофлори, збільшення умовно патогенних мікроорганізмів, надмірне обсіменіння та інфікування пародонтопатогенами з одночасним погіршенням гігієни РП, зниження місцевого та загального імунітету за наявності соматичних захворювань. Сучасні погляди є основними ланками етіології та патогенезу захворювання [8,9,18]. Дотримання на належному рівні гігієни РП є одним із вагомих факторів, який впливає на формування стоматологічного здоров'я загалом і пародонту зокрема серед дитячого контингенту, враховуючи, що навички з догляду за РП формуються саме в дитячому віці й закріплюються на все життя [5,10,13,19]. Отже, питання щодо вивчення рівня гігієнічних знань в осіб підліткового та юнацького віку, які палять, для подальшої розробки схеми лікувально-профілактичних заходів є актуальним.

Мета дослідження — вивчити рівень гігієнічного догляду за РП і знань щодо цього догляду в осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено оцінку рівня гігієнічних знань і навичок осіб підліткового та юнацького віку традиційним анкетно-опитувальним методом серед організованих популяцій, рекомендованих ВООЗ для епідеміологічних досліджень [23]. За допомогою спеціально розробленої анкети опитано 87 осіб підліткового (від 15 до 18 років) та юнацького (від 18 до 24 років) віку (класифікація вікової періодизації запропонована ООН у 1982 р. — Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications). До основної групи ввійшло 40 осіб підліткового та юнацького віку, які палять, до групи порівняння — 47 осіб аналогічного віку без шкідливої звички паління. Усі учасники спостереження на період обстеження не скаржилися на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів. Групи були однорідними за показниками та репрезентативними. Розподіл по групах відбувався шляхом рандомізації. За основу анкети-опитувальника, яка включала 15 запитань, що характеризують різні аспекти інформування, суб'єктивної оцінки стоматологічного статусу (окремо для оцінки стану зубів і тканин пародонту), розуміння й усвідомлення необхідності дотримання індивідуальної гігієни та базових понять гігієни РП, взято запропонований ВООЗ перелік запитань (для встановлення рівня стоматологічної культури населення) і додатки.

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», в якій згруповано матеріали за контингентом вивчення (розрахунок відносних та середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частину завдань щодо розробки даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» та «Statistica 12.0», зокрема програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення [3,4].

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказів МОЗ України від 23.09.2009 № 690, від 03.08.2012 № 616. Протокол клініко-лабораторних досліджень схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021).

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами анкетування, респонденти в обох групах на запитання «Чи турбують Вас хворі зуби?» скаржилися на хворі зуби, однак позитивну відповідь дещо більше дали підлітки та юнаки основної групи — 51,46±4,82%, а це в 1,1 раза більше, ніж у групі порівняння — 47,23±5,33% ($p<0,001$). Стосовно скарг на кровоточивість ясен 36,75±4,51% респондентів основної групи дали позитивну відповідь, що в 1,6 раза більше, ніж серед опитаних групи порівняння — 23,26±4,32% ($p<0,05$).

Проведене анкетування дало змогу встановити, що 74,61% опитаних обох груп спостереження не турбує неприємний запах з рота, при цьому на наявність галітозу переважно вказали респонденти, які палять традиційні сигарети. Аналіз анкет показав, що серед 25,39% опитаних, які зазначили про наявність галітозу, тільки 8 осіб зверталися до стоматолога для вирішення цієї проблеми. Решта вирішували цю проблему самостійно, використовуючи освіжаючі ополіскувачі, спреї, жувальні гумки, збільшуючи кількість чищень зубів тощо, замість того, щоб звернутися до спеціаліста. Такі заходи забезпечували свіжий подих протягом нетривалого періоду —

від 1 до 4 год. Усі опитані вказали, що хочуть отримати вичерпну медичну інформацію щодо причин виникнення та боротьби з галітозом.

Також встановлено, що більшість респондентів володіють інформацією стосовно правильного догляду за гігієною РП: 67,54±3,75% — в основній групі, 72,78±4,81% — у групі порівняння. Однак не всі опитані володіють повним обсягом інформації. На це вказали 23,43±7,51% підлітків та юнаків основної групи і 17,86±6,42% респондентів групи порівняння.

Більшість респондентів зазначили, що доглядати за РП їх навчили батьки, — 53,24±2,7% — в основній групі та 47,75±3,42% — у групі порівняння. Також значна частка респондентів відповіли, що знання стосовно правильного догляду за РП отримали від лікаря-стоматолога, при цьому підлітки та юнаки групи порівняння відмічали це в 1,6 раза частіше за опитаних основної групи — відповідно 49,78±6,37% і 31,54±7,25% ($p<0,05$).

Однак індивідуальна оцінка власних навичок із догляду за РП за даними анкетування в респондентів виявила, що не всі опитані регулярно доглядають за РП. В основній групі тільки 59,56±4,61% вказали на регулярний догляд за РП, а це в 1,4 раза менше, ніж у групі порівняння — 81,42±5,73% ($p<0,001$).

Вивчення кратності чистки зубів показало, що недостатня кількість респондентів чистять зуби двічі на добу. Найкращий показник — серед опитаних групи порівняння, які чистять зуби двічі на добу: 51,23±6,34% — після сніданку та ввечері, а 45,64±7,13% — до сніданку та ввечері; тоді як в основній групі ці показники нижчі — відповідно 42,75±3,25% і 40,72±3,63%. Однак, порівнюючи відповіді підлітків між групами спостереження на це запитання, достовірної різниці не виявлено.

Стосовно запитання щодо тривалості чищення зубів простежується аналогічна ситуація — достатньо часу (>3 хв) приділяють респонденти групи порівняння (47,48±7,35%), що в 1,3 раза вище, ніж в основній групі — 35,76±5,53% ($p<0,05$).

Результати порівняльного аналізу використання додаткових засобів гігієни РП засвідчили достовірно вищі показники в респондентів групи порівняння (29,16±6,24%), ніж в основної — 17,28±4,87%, ($p<0,05$), а цього недостатньо для ретельного догляду за РП.

Стосовно запитання щодо додаткового очищення язика більшість позитивних відповідей отримали серед респондентів групи порівняння (24,28±4,15%), що в 1,8 раза більше порівняно з основною групою — 13,46±4,32% ($p<0,05$).

Встановлено, що більшість респондентів обох груп звертають увагу на стан РП, незважаючи на недостатній рівень розуміння й усвідомлення та якість догляду за РП. Про це повідомили 78,34±3,26% опитаних основної групи і 85,62±2,34% осіб групи порівняння.

Висновки

Аналіз результатів дослідження свідчить про необхідність розвивати і закріпляти в осіб підліткового та юнацького віку позитивне ставлення до здорового способу життя й збереження стоматологічного здоров'я. Отримані результати показують, що невід'ємною складовою роботи лікаря-стоматолога має бути проведення просвітницької роботи стосовно мотивації щодо дотримання індивідуальної гігієни РП. Особливу увагу слід приділяти аспектам виникнення та укорінення шкідливих звичок, зокрема паління, як традиційних, так і альтернативних його видів, що негативно впливає на соматичне і стоматологічне здоров'я, адже відомо, що без припинення паління неможливо досягти стійких та довготривалих результатів лікувально-профілактичних заходів. Тому обов'язково потрібно звертати увагу та включати в алгоритм надання лікувально-профілактичної допомоги гігієнічне навчання та виховання.

Перспективи подальших досліджень полягають у науковому обґрунтуванні підходів до розроблення та впровадження в подальшому програми профілактичних заходів для формування стійкої мотивації відмови від паління, збереження й зміцнення стоматологічного здоров'я серед осіб підліткового та юнацького віку.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Це дослідження є фрагментом планової НДР: «Комплексне морфофункціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0121U109242.

Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Al—Ghutaimel H, Riba H, Al—Kahtani S, Al-Duhaimi S. (2014). Common Periodontal Diseases of Children and Adolescents. Int J Dent. 6: 1–11.
2. Borisova IV. (2016). Promoting the health and hygiene activity of young people is an important area of improvement in dental health. Ukraine. The nation's health. 3 (39): 70–75. [Борисова ІВ. (2016). Стимулювання медико-гігієнічної активності молоді — важливий напрямок поліпшення стоматологічного здоров'я. Україна. Здоров'я нації. 3 (39): 70–75].
3. Decik OZ. (2011). Methodical approaches to generalization of scientific research results. Galician Medical Bulletin. 18 (2): 5–8. [Децик ОЗ. (2011). Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень. Галицький лікарський вісник. 18 (2): 5–8].
4. Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. (2007). Biostatistics: A Guide to Design, Biostatistics. Analysis and Discovery. Amsterdam, etc.: Elsevier Academic Press: 502.
5. Gorau OV. (2009). Features of sanitary and hygienic education and preventive work among adolescents. Scientific works. Series: Pedagogy, psychology and sociology. Donetsk: DonNTU. 5 (155), 1: 345–350. [Горай ОВ. (2009). Особливості санітарно-гігієнічного виховання та профілактичної роботи серед підлітків. Наукові праці. Серія: Педагогіка, психологія і соціологія. Донецьк: ДВНЗ «ДонНТУ». 5 (155), 1: 345–350].
6. Kaskova LF, Batig VM, Abramchuk II. (2017). The condition of the oral cavity and the prevention of dental diseases in adolescents who study in different educational institutions in different forms of education (literature review). Bukovynian Medical Bulletin. 2 (82), 21/2: 137–143. [Каськова ЛФ, Батіг ВМ, Абрамчук ІІ. (2017). Стан ротової порожнини та профілактика стоматологічних захворювань у підлітків, які навчаються у різних закладах освіти за різними формами навчання (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2 (82), 21/2: 137–143].
7. Khomenko LO, Bidenko NV, Ostapko OI, Golubeva IM. (2016). Pediatric periodontology: the state of problems in the world and in Ukraine. Dentistry news. 3 (88): 67–71. [Хоменко ЛО, Біденко НВ, Остапко ОІ, Голубєва ІМ. (2016). Дитяча пародонтологія: стан проблем у світі та Україні. Новини стоматології. 3 (88): 67–71].
8. Khomenko LO. (2015). Therapeutic dentistry for children. Kiev: Bookplus. 2: 328. [Хоменко ЛО. (2015). Терапевтична стоматологія дитячого віку. Київ: Книга-плюс. 2: 328].
9. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF. (2014). Oral microbiology and immunology. United Kingdom: 531.
10. Likhota AM, Borisova IV, Murlanova TP. (2015). Ways to increase the medical and hygienic activity of the mobilization reserve as a strategy to improve dental health. Military health issues. 43: 204–211. [Лихота АМ, Борисова ІВ, Мурланова ТП. (2015). Шляхи підвищення медико-гігієнічної активності осіб мобілізаційного резерву як стратегія покращення стоматологічного здоров'я. Проблеми військової охорони здоров'я. 43: 204–211].
11. Lukyanova OM, Antipkin YUG, Omelchenko LI, Kvashnina LV. (2009). Medical and social aspects of adolescent health in Ukraine. 5 (71): 50–51. [Лук'янова ОМ, Антипкін ЮГ, Омельченко ЛІ, Квашніна ЛВ. (2009). Медико-соціальні аспекти здоров'я підлітків в Україні. 5 (71): 50–51].
12. Mamadov FYU, Safarov DA, Alekserova SM. (2017). Pathogenetic aspects of the influence of smoking on the condition of organs and tissues of the oral cavity. 2 (136): 367–372. [Мамедов ФЮ, Сафаров ДА, Алексерова СМ Патогенетические аспекты влияния курения на состояние органов и тканей полости рта. 2 (136): 367–372].
13. Mandzyuk TV. (2016). Formation of oral hygiene skills in middle school children. Clinical dentistry. 2: 39–42. [Мандзюк ТБ. (2016). Формування навичок гігієни ротової порожнини у дітей середнього шкільного віку. Клінічна стоматологія. 2: 39–42].
14. Marchenko OA. (2009). Risk factors for the formation of chronic catarrhal gingivitis in children. Dental technologies. 2–3 (41–42): 28–30. [Марченко ОА. (2009). Фактори ризику формування хронічного катарального гінгівіту у дітей. Дентальні технології. 2–3 (41–42): 28–30].
15. Ministry of Health of Ukraine. (2019). Diseases of the oral cavity: what to know and how to protect yourself. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. [МОЗ України. (2019). Захворювання ротової порожнини: що варто знати і як уберегтися. Центр громадського здоров'я МОЗ України]. URL: https://phc.org.ua/en/node/1373.
16. Peresypkina TV. (2014). Health status and prognosis of disease prevalence among adolescents in Ukraine. Child health. 8 (59): 12–15. [Пересипкіна ТВ. (2014). Стан здоров'я та прогноз поширеності захворювань серед підлітків України. Здоровье ребенка. 8 (59): 12–15].
17. Savichuk NO. (2013). Innovative approaches to the prevention of dental caries in children and pregnant women. Modern dentistry. 5: 46–50. [Савичук НО. (2013). Інноваційні підходи до профілактики карієсу зубів у дітей і вагітних жінок. Современная стоматология. 5: 46–50].
18. Savichuk NO. (2021). Oral microbiome and its role in maintaining general and dental health. Medical newspaper «Health of Ukraine of the 21st century». 4: 497. [Савичук НО. (2021). Мікробіом порожнини рота та його роль у підтриманні загального й стоматологічного здоров'я. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 4: 497]. URL: http://health-ua.com/article/64438-mkrobom-porozhnini-rota--tajogo-rol-updtrimann-zagalnogo-jstomatologchnogo-.
19. Sidelnikova LF, Revenok BA, Myalkivsky KO. (2016). Hygienic and psychological aspects of improving the effectiveness of treatment of inflammatory periodontal diseases in young people. Preventive and pediatric dentistry. 2 (15): 5–9. [Сідельникова ЛФ, Ревенок БА, Мялківський КО. (2016). Гігієнічні і психологічні аспекти підвищення ефективності лікування запальних захворювань пародонта у молоді. Профілактична та дитяча стоматологія. 2 (15): 5–9].
20. Sukhabogi Jr, Shekar C, Hameed IA, I Venkat Ramana, Gurneet Sandhu. (2014). Oral Health status among 12- and 15-year-old children from Government and Private Schools in Hyderabad, Andhra Pradesh, India. Ann Med Health Sci Res. 4 (3): 272–277.
21. Tsypan SB, Yakubova II. (2014). The level of sanitary and hygienic knowledge and the quality of oral hygiene in children with autism spectrum disorders. Modern dentistry. 4: 67–70. [Ципан СБ, Якубова ІІ. (2014). Рівень санітарно-гігієнічних знань та якість гігієни порожнини рота в дітей з розладами аутистичного спектра. Современная стоматология. 4: 67–70].
22. Vasilik VS. (2013). The use of modern preventive technologies as a necessary element in the formation of a healthy lifestyle. Scientific Bulletin of NMU named after OO Worshipers. 1: 25–28. [Василик ВС. (2013). Використання сучасних профілактичних технологій як необхідний елемент формування здорового способу життя. Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. 1: 25–28].
23. World Health Organization. (2013). Oral health surveys: basic methods. 5: 125.

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к.мед.н., доцент каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. https://orcid.org/0000-0001-9152-6857.
Рожко Микола Михайлович — д.мед.н., професор кафедри стоматології ПО, Заслужений діяч науки і техніки України. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. https://orcid.org/0000-0002-6876-2533.

Стаття надійшла до редакції 07.07.2021 р.; прийнята до друку 15.09.2021 р.

УДК 618.3:616.8-009.24:616-07:616-08:615

Г.І. Іщенко

Альтернативні методи у веденні прееклампсії. Аналітичний огляд

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 56-63; doi 10.15574/PP.2021.87.56

For citation: Ischenko GI. (2021). Alternative methods in the management of preeclampsia. Analytical inspection. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 56-63. doi 10.15574/PP.2021.87.56

Зростає обсяг досліджень щодо виявлення нових терапевтичних засобів для профілактики та лікування прееклампсії — препаратів, які можуть впливати на основну патофізіологію захворювання. Ці препарати діють на окислювальний стрес, антиангіогенні фактори, а також ангіотензин, оксид азоту й різноманітні ланки запального процесу. Таким чином, вони впливають на захворювання плаценти або ендотелію. Запропоновані методи лікування наразі проходять доклінічні та клінічні випробування. Серед них найбільший інтерес викликав правастатин. Існують доклінічні дослідження, які свідчать про його плейотропну дію — вплив на множинні молекулярні мішені, завдяки чому доведено на тваринних моделях його ефективність щодо прееклампсії. Інгібітори протонної помпи, метформін та сульфасалазин — це інші препарати, що мають доклінічні докази множинних молекулярних дій, які можуть вирішити патофізіологію прееклампсії. Нещодавно проведено багато доклінічних досліджень, що виявляють потенціал численних природних сполук для лікування прееклампсії, таких як рослинні екстракти та мікроелементи, що мають потужну протизапальну або антиоксидантну активність. Іншим напрямом стали нові молекулярно-орієнтовані стратегії — моноклональні антитіла, спрямовані на фактор некрозу пухлини альфа, фактор росту плаценти і технологію коротких інтерференційних РНК, щоб загальмувати експресію генів розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 або ангіотензиногену. Інші підходи до лікування, які перейшли на випробування на людях (починаючи від досліджень з однією групою до випробувань фази III, які завершені або тривають), включають фолієву кислоту, донори оксиду азоту (такі як L-аргінін), рекомбінантний антитромбін III, імуногенний антиген дигоксину і мелатонін. Були серії випадків, які показують, що видалення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 може допомогти стабілізувати захворювання та продовжити вагітність. Є повідомлення про випадки, які вказують на те, що моноклональні антитіла, такі як екулізумаб (інгібітор комплементу) можуть мати терапевтичний потенціал. Отже, виявлені альтернативні препарати у лікуванні та профілактиці прееклампсії створюють потенціал для поліпшення здоров'я матері та перебігу вагітності.
Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.
Ключові слова: прееклампсія, вагітність, правастатин, метформин, сульфалазин.

Alternative methods in the management of preeclampsia. Analytical inspection

G.I. Ischenko
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named by academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

There are many alternative drugs for the prevention and treatment of preeclampsia in the new research. This drugs can effect on the underlying pathophysiology of the disease: oxidative stress, antiangiogenic factors, as well as angiotensin, nitric oxide and various parts of the inflammatory process. Thus, they affect the disease of the placenta or endothelium. The proposed treatments are currently undergoing preclinical and clinical trials. Pravastatin was of the greatest interest among all the proposed therapeutic agents. It has pleiotropic effect, i.e. affects multiple molecular targets against preeclampsia. Proton pump inhibitors, metformin, and sulfasalazine are other drugs that have preclinical evidence of multiple molecular actions that may address the pathophysiology of preeclampsia. Currently, these molecules are also in clinical trials. Many natural compounds for the treatment of preeclampsia, such as plant extracts and trace elements, are being researched to identify the potential in anti-inflammatory or antioxidant activity. Monoclonal antibodies are another direction is new molecular-oriented strategies. They are targeting tumor necrosis factor alpha, placental growth factor and short interfering RNA technology to inhibit the expression of soluble fms-like tyrosine kinase-1 or angiotensinogen. Folic acid, nitric oxide donors (such as L-arginine), recombinant antithrombin III, and immunogenic digoxin antigen and melatonin are other treatment approaches that have been tested in humans (ranging from single-group studies to phase III trials that have been completed or are ongoing). The series of cases demonstrated that removal of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 can help stabilize the disease and prolong pregnancy. Monoclonal antibodies such as eculizumab (a complement inhibitor) may have therapeutic potential. Thus, the identified alternative drugs in the treatment and prevention of preeclampsia create the potential to improve maternal health and pregnancy.
No conflict of interests was declared by the author.
Key words: preeclampsia, pregnancy, pravastatin, metformin, sulfalazine.

Альтернативные методы в ведении преэклампсии. Аналитический обзор

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

Увеличивается объем исследований по выявлению новых терапевтических средств для профилактики или лечения преэклампсии — препаратов, которые могут влиять на основу патофизиологии заболевания. Эти препараты действуют на окислительный стресс, антиангиогенные факторы, а также ангиотензин, оксид азота и различные звенья воспалительного процесса. Таким образом, они влияют на заболевания плаценты или эндотелия. Предложенные методы лечения в настоящее время проходят доклинические и клинические испытания. Среди всех предложенных терапевтических средств наибольший интерес вызвал правастатин. Существуют доклинические исследования, подтверждающие его плейотропное действие — влияние на множественные молекулярные мишени, благодаря чему доказано на животных моделях его эффективность при преэклампсии. Другими препаратами с аналогичным действием в патофизиологии преэклампсии являются ингибиторы протонной помпы, метформин и сульфасалазин. Недавно проведено много доклинических исследований, выявляющих потенциал многочисленных природных соединений для лечения преэклампсии, таких как растительные экстракты и микроэлементы, обладающие мощной противовоспалительной или антиоксидантной активностью. Также новым направлением стали молекулярно-ориентированные стратегии — моноклональные антитела, направленные на фактор некроза опухоли альфа, фактор роста плаценты и технологию коротких интерферирующих РНК, чтобы затормозить экспрессию генов растворимого fms-образной тирозинкиназы-1 или ангиотензиногена. На этап клинических исследований перешли другие подходы к лечению, включающие фолиевую кислоту, доноры оксида азота (такие как L-аргинин), рекомбинантный антитромбин III, иммуногенный антиген дигоксина и мелатонин. Были серии случаев, демонстрирующих, что удаление циркулирующей растворимого fms-образной тирозинкиназы-1 может помочь стабилизировать заболевание и продлить беременность. Также ученые сообщают о терапевтическом потенциале моноклональных антител, таких как экулизумаб (ингибитор комплемента). Таким образом, в лечении и профилактике преэклампсии обнаружены альтернативные препараты, представляющие потенциал для улучшения здоровья матери и течения беременности.
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Ключевые слова: преэклампсия, беременность, правастатин, метформин, сульфалазин.

http://med-expert.com.ua

Вступ

Зростає обсяг досліджень щодо виявлення нових терапевтичних засобів для профілактики або лікування прееклампсії — препаратів, які можуть впливати на основну патофізіологію захворювання. Ці препарати діють на окислювальний стрес, антиангіогенні фактори, а також ангіотензин, оксид азоту і різноманітні ланки запального процесу. Таким чином, вони впливають на захворювання плаценти або ендотелію. Запропоновані методи лікування наразі проходять доклінічні та клінічні випробування. Серед запропонованих терапевтичних засобів найбільший інтерес викликав правастатин. Існують доклінічні дослідження, які свідчать про його плейотропну дію, тобто вплив на множинні молекулярні мішені, завдяки чому доведено на тваринних моделях його ефективність щодо прееклампсії. Інгібітори протонної помпи, метформін та сульфасалазин — це інші препарати, що мають доклінічні докази множинних молекулярних дій, які можуть вирішити патофізіологію прееклампсії. На сьогодні ці молекули також оцінюються в клінічних випробуваннях. Нещодавно проведено багато доклінічних досліджень, що виявляють потенціал численних природних сполук для лікування прееклампсії, таких як рослинні екстракти та мікроелементи, які мають потужну протизапальну або антиоксидантну активність. Іншим напрямом стали нові молекулярно-орієнтовані стратегії — моноклональні антитіла, спрямовані на фактор некрозу пухлини альфа, фактор росту плаценти та технологію коротких інтерференційних РНК, щоб загальмувати експресію генів розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 або ангіотензиногену. Інші підходи до лікування, що перейшли на випробування на людях (починаючи від досліджень з однією групою до випробувань фази III, які завершені або тривають), включають фолієву кислоту, донори оксиду азоту (такі як L-аргінін), рекомбінантний антитромбін III, імуногенний антиген дигоксину і мелатонін. Були серії випадків, які свідчать, що видалення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 може допомогти стабілізувати захворювання та продовжити вагітність. Існують повідомлення про випадки, які вказують на те, що моноклональні антитіла, такі як екулізумаб (інгібітор комплементу), можуть мати терапевтичний потенціал. Отже, виявлено альтернативні препарати в лікуванні та профілактиці прееклампсії, що створюють потенціал для поліпшення здоров'я матері та перебігу вагітності. Прееклампсія є складним розладом вагітності, який спостерігається приблизно від 3% до 5% вагітностей [1,4]. На відміну від більшості основних ускладнень вагітності, вона становить загрозу як жінці, так і плоду [27], а її наслідки в матері можуть тривати протягом десятків років (підвищення ризику серйозних серцево-судинних захворювань [42,23] та дитини (підвищення ризику хронічних вад та відставання в розвитку внаслідок обмеження росту плода та недоношеності).

Однозначно ефективним препаратом є аспірин. Однак навіть він не може дати гарантованих результатів для повного лікування захворювання. Під час аналізу 60 досліджень за участю 36 716 учасників зроблено висновок, що аспірин зменшує протеїнурію приблизно на 18% (відносний ризик [RR] = 0,82; 95% довірчий інтервал [CI] = 0,77–0,88). Також досить ефективним є профілактичне призначення кальцію при прееклампсії [9,10]. Окрім цього, в лікарській практиці ефективним виявилося призначення низькомолекулярних гепаринів. Водночас постає нагальна потреба визначити нові терапевтичні засоби для допомоги вагітним з прееклампсією.

Патогенез прееклампсії

Прееклампсія перебігає у два етапи. На першій стадії погана плацентація призводить до плацентарної гіпоксії, ішемічно-реперфузійної травми, плацентарного окислювального стресу та прозапальної реакції. Наступним етапом плацента реагує, виділяючи надмірну кількість розчинних факторів (особливо антиангіогенних факторів), які потрапляють у материнський кровообіг і спричиняють дисфункцію ендотелію та судинні травми. Потім це викликає гіпертонію і системне ураження органів матері. У судинах спостерігається прозапальна реакція та системний окислювальний стрес, зменшення вивільнення оксиду азоту та посилення активації ренін-ангіотензинового шляху. Новим поглядом стало виявлення білків як патологічних ланок розвитку прееклампсії [45], які стали новими маркерами її розвитку. Причиною ендотеліальної дисфункції при гестації є порушення балансу про- та антиангіогенних індукторів, відповідальних за формування плаценти та процесу імплантації. Проангіогенні індуктори представлені судинним ендотеліальним фактором зростання (VEGF) й індуктором зростання плаценти (PlGF), антиангіогенні індуктори — розчиною fms-подібною тирозинкіназою;

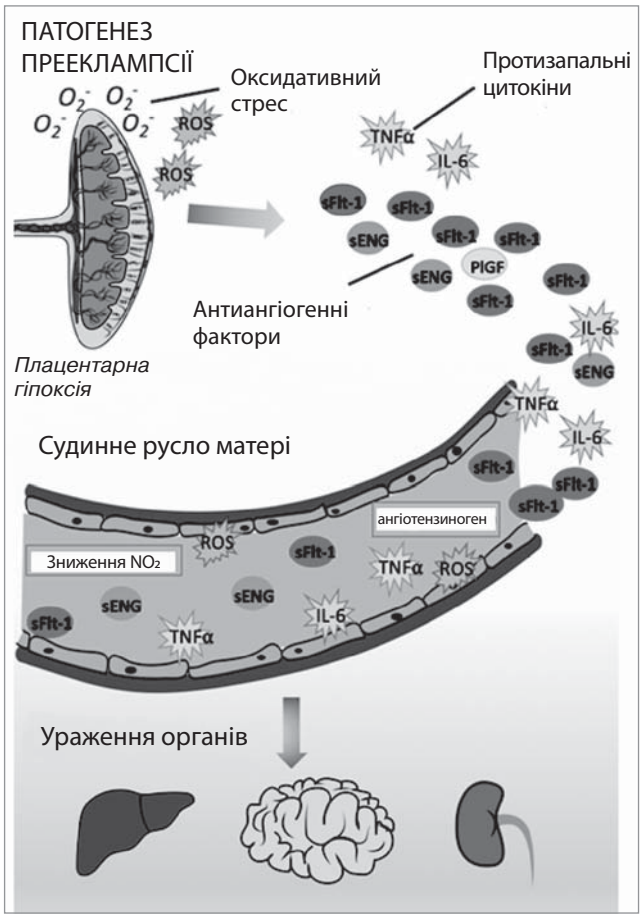

Рис. Патогенез прееклампсії (Tong et al., AMJOG, 2020)

1 (sFlt; 1) і ендогліном (sEng) [4]. З усіх розчинних факторів антиангіогенний фактор sFlt-1, імовірно, є основним фактором порушення функції ендотелію та пошкодження судин (рис.).

Правастатин

Правастатин — це ліпідознижувальний препарат, який широко застосовують для зменшення ризику серцево-судинних подій [44]. За останнє десятиліття йому надавали значної уваги в лікуванні прееклампсії після традиційних препаратів.

In vitro введення правастатину в тканини або клітини плаценти регулює антиоксидантні шляхи й може сприяти розвитку сприятливого ангіогенного профілю, зменшуючи секрецію sFlt-1 та sEng. Існують також експериментальні докази *in vitro*, що він усуває дисфункцію ендотелію, зокрема, зменшує експресію молекул адгезії судинних клітин першого типу (VCAM-1) і ET-1 та адгезію лейкоцитів на ендотеліальних клітинах, а також збільшує міграцію й адгезію ендотеліальних клітин [9]. Це означає, що правастатин сприятливо діє на судини як плаценти, так і матері.

У багатьох дослідженнях доведено, що правастатин усуває гіпертонію та протеїнурію при прееклампсії [28]. Правастатин знижує рівень sFlt-1, зменшуючи запалення і підвищуючи регуляцію синтази оксиду азоту (фермент в ендотелії, що утворює оксид азоту).

Лікування за допомогою правастатину під час вагітності потенційно може поліпшити віддалені результати після вагітності. Правастатин, призначений під час вагітності, зупиняє розвиток гіпертонії, забезпечує ремоделювання лівого шлуночка та усуває ураження нирок у матері [12].

Введення правастатиту під час вагітності та за 28 діб після пологів усуває серцево-судинну дисфункцію. Це підтверджено на тваринних моделях ехокардіографічно та гістологічно — зменшилися гіпертрофія серця та інтерстиціальний фіброз [18].

Також провели випробування правастатину на ранніх стадіях [8]: 20 учасникам з передчасним гестозом в анамнезі вводили 10 мг правастатину або плацебо (на 12–16-му тижнях вагітності). У 4 з 10 учасників, які отримували плацебо, розвинулася прееклампсія, проте її не виявили серед тих, хто отримував правастатин. Правастатин є досить безпечним через короткий період напіввиведення, який становить 2–3 години.

Вчені [22] провели дослідження серед 11 учасників з антифосфоліпідним синдромом, які отримували 20 мг правастатину щодня, і порівняли їх з 10 учасниками, які не отримували препарату. Різниця в клінічних результатах була разючою — лише 6 з 11 новонароджених, які отримували плацебо, вижили, тоді як усі 11 учасників з групи правастатину народилися живими в термін. Також отримали дані ультразвукового дослідження (УЗД), які показують, що правастатин поліпшує матковий кровотік (серійні УЗД, виконані принаймні за тиждень, показали покращення середнього індексу пульсації маткових артерій для всіх 11 учасників, які отримували правастатин). Попри суттєву ефективність, ці дані потребують ґрунтовніших підтверджень.

Щодо правастатину провели 1 рандомізоване дослідження. Статистичне дослідження для полегшення раннього початку прееклампсії (StAmP) було багатоцентровим випробуванням у Великій Британії, де 40 мг щоденного правастатину або плацебо вводили 62 учасникам з прееклампсією, діагностованою на 24–31-му тижнях вагітності. У первинних даних виявили зниження sFlt-1 у плазмі крові

за 3 доби після рандомізації. Правастатин не впливав на перинатальні результати. У серії з 4 жінок з передчасною прееклампсією правастатин (40 мг/добу) стабілізував рівень циркулюючого рівня sFlt-1 [9].

Спочатку правастатину присвоїли категорію X. Це передбачає, що його слід уникати під час вагітності. Однак пізніше вчені дійшли висновку, що не існує зв'язку між аномаліями плода та пренатальним введенням правастатину, хоча кількість вагітностей у жінок, яким вводили правастатин, становила лише 500–600, а це означає, що досі дослідження можуть бути недостатніми для виявлення підвищеного ризику структурних аномалій. Токсикологічні дослідження на тваринах показали, що препарат безпечний: правастатин не виявляється [8]. а якщо виявляється, то в дуже низьких концентраціях [2] у пуповині при народженні. А дослідження перфузії плаценти засвідчили, що може відбуватися активний відтік препарату назад. Однак, враховуючи, що мозок плода розвивається, дитячий організм може бути чутливим до препаратів, спрямованих на метаболізм ліпідів. Існують дослідження *in vitro*, які свідчать, що правастатин може збільшити загибель у нервових стовбурових клітинах плода миші [6]. На основі цього очевидно, що метою подальших досліджень правастатину має стати здоров'я новонароджених.

Інгібітори протонної помпи (ІПП)

ІПП широко застосовують для полегшення симптоматичного рефлюксу шлункової кислоти шляхом зменшення секреції кислоти, у тому числі під час вагітності. У доклінічних дослідженнях доведено [29], що, подібно до правастатину, ІПП (лансопразол, рабепразол та езомепразол) можуть зменшувати вивільнення sFlt-1 та sEng у плаценті *in vitro* (у разі менших концентрацій, ніж правастатин). Вони також зменшують вироблення плацентарних і судинних запальних цитокінів та пом'якшують дисфункцію ендотелію (зменшення експресії VCAM-1 та ET-1, зменшення адгезії лейкоцитів та посилення проліферації ендотеліальних клітин і формування ендотеліальної трубки). Езомепразол може поліпшувати судинну динаміку, оскільки каталізує фосфорильовану синтазу оксиду азоту в ендотеліальних клітинах (фермент, що продукує потужний оксид азоту), а також чинить судинорозширювальну дію на кровоносні судини черевної порожнини людини *ex vivo* (отримані дані при кесаревому розтині).

ІПП добре переносяться. Окрім цього, є масштабні дані, що підтверджують відсутність тератогенного ризику навіть у разі застосування в першому триместрі [26]. Дослідники [19] виявили взаємозв'язок між пренатальним впливом та астмою в дітей, але незрозуміло, чи він причинно-наслідковий, чи причиною можуть бути зовсім інші фактори.

Жінки з підтвердженою або підозрюваною прееклампсією, які застосовували інгібітори протонної помпи, мали сприятливий ангіогенний профіль (зниження sFlt-1, sEng та ET-1) порівняно з тими, хто не отримував цих препаратів [35]. В епідеміологічному дослідженні з 157 720 вагітностей [15] жінки застосовували ІПП з інших, відмінних від прееклампсії показань. Дані шведської когорти дали неоднозначну картину: 55 жінок, які випадково отримували ІПП, насправді мали підвищений ризик гестозу (скоригований коефіцієнт шансів, але знижений ризик передчасної прееклампсії, діагностованої в терміні гестації <37 тижнів (aOR = 0,63; 95% CI = 0,41–0,96) або гестації <34 тижні (aOR = 0,41; 95% CI = 0,20–0,82).

У дослідженні, в якому рандомізували 120 жінок з діагнозом раннього гестозу в термін вагітності від 26 до 32 тижнів до 40 мг щодобового застосування езомепразолу або плацебо, середнє продовження гестації становило 11,4 доби (інтерквартильний діапазон [IQR] — 3,6–19,7) у групі езомепразолу та 8,3 доби (IQR — 2,8–19,6) серед тих, хто отримував плацебо. Таким чином, різниця між плацебо та емепразолом була незначною і становила 3 доби (95% CI = 2,9–8,8; P=0,31). Вчені роблять висновок, що 40 мг езомепразолу не усуває раннього гестозу, проте його застосування для профілактики потребує вивчення. Також у фармакокінетичному дослідженні встановлено, що за 7 годин після введення концентрації езомепразолу були мінімальними [7]. Отже, вища ефективність могла б бути за умови вищого дозування чи внутрішньовенного введення. У пуповині при народженні не виявлено езомепразолу. Це свідчить про те, що при цій пероральній дозі немає значного трансплацентарного пасажу.

Дослідження ІПП продовжуються, оскільки не отримано однозначних даних щодо ефективності застосування цих препаратів при прееклампсії, проте одержані дані вселяють надію на їх ефективність.

Метформін та сульфасалазин

Метформін — це пероральний гіпоглікемічний засіб, що застосовують для лікування діа-

бету II типу та гестаційного діабету. Подібно до правастатину та ІПП, він також дозозалежно зменшує секрецію антиангіогенних факторів з плаценти. Він може пом'якшити дисфункцію ендотелію (зменшує експресію VCAM-1) і сприяти розширенню судин у маткових кровоносних судинах матері.

У рандомізованому дослідженні, проведеному [36], в якому вивчали потенціал метформіну в зменшенні приросту ваги матері та плода в жінок з ожирінням повідомили про зменшення частоти гестозів на 76% (OR = 0,24; 95% CI = 0,10–0,61; P<0,001). Порівнюючи метформін та інсулін, вчені дійшли висновку, що показники гіпертонічних розладів знижуються серед тих, хто отримував метформін (n=836; RR = 0,68; 95% CI = 0,48–0,95). Проте в іншому дослідженні, в якому порівнювали метформін з плацебо [3], не виявили різниці в гіпертонічних розладах (n=609; RR = 0,86; 95% CI = 0,33–2,26; P=0,76). Слід зазначити, що в жодному дослідженні з профілактики метформіну не оцінювали ризик розвитку прееклампсії як основний результат.

У великому когортному дослідженні, в якому оцінювали вплив, розвиток та емоційну сферу в дітей, довели безпечність метформіну для дитячого організму [21]. Недоліком застосування метформіну є високий рівень поширеності шлунково-кишкових побічних ефектів.

Також встановили, що сульфасалазин, протизапальний препарат для лікування запальних захворювань кишечника, зменшує плацентарну секрецію sFlt-1, збільшує фактор росту плаценти (PlGF) і зменшує дисфункцію ендотелію [5]. Потенційна перевага препарату полягає в тому, що його потужна протизапальна дія може допомогти вирішити плацентарне та системне запалення при прееклампсії. Однак досі проводять фармакокінетичні дослідження сульфасалазину серед жінок з передчасною прееклампсією. Існують інші малі молекули, щодо яких повідомляли про зменшення секреції sFlt-1 (такі як софалькон, YC1 та уабаїн) [30], проте профіль їх безпечності потребує поглибленого вивчення.

Антиоксиданти, рослинні екстракти та мікроелементи

Враховуючи роль окисного стресу в патогенезі прееклампсії, багато препаратів, які мають антиоксидантну дію, дослідники оцінювали щодо потенціалу цих засобів для профілактики або лікування прееклампсії. Дуже велике клінічне випробування [34] (n=10,154; RR прееклампсії у групі, в якій застосовували вітаміни, = 1,07; 95% CI = 0,93–1,24; P=0,33) розвіяло надію, викликану попереднім випробуванням, що антиоксиданти, вітамін С та Е запобігають прееклампсії.

Мелатонін — це природна сполука, що виділяється епіфізом, яка регулює циркадний ритм. Добре відомий антиоксидантними властивостями. У доклінічних дослідженнях встановили, що мелатонін знижує плацентарний окислювальний стрес і регулює молекули, які беруть участь в антиоксидантній реакції [16]. У невеликому дослідженні виявили, що застосування 10 мг орального мелатоніну (поділене на 3 рази на добу) 20 жінкам із передчасним гестозом продовжувало період гестації на 6±2,3 доби та зменшувало потребу в антигіпертензивних препаратах [16]. Проте дослідження мелатоніну є нечисленними.

MitoQ — це невелика молекула, що випускається як харчова добавка, спрямована на окислювальний стрес у мітохондріях (основне джерело активних форм кисню, які спричинюють внутрішньоклітинний окислювальний стрес). На тваринних моделях встановили [26], що MitoQ зменшує окислювальний стрес плаценти та усуває гестоз на пізніх термінах вагітності. Цікаво, що його введення на ранніх термінах вагітності посилило фенотип прееклампсії. Це пов'язують з тим, що окислювальний стрес стимулює ранній розвиток плаценти.

Поліфеноли — це мікроелементи з антиоксидантними властивостями, що містяться в ягодах, квасолі, овочах, чаї, горіхах та червоному вині. Флавоноїди — це антиоксиданти, які надають фруктам та овочам яскравих кольорів. Додавання поліфенолу ресвератролу до плацентарного цитотрофобласту збільшує внутрішньоклітинні молекули, що беруть участь в антиоксидантній реакції, і зменшує секрецію sFlt-1 [14]. У багатьох дослідженнях на тваринних моделях довели, що численні мікроелементи та рослинні екстракти (включаючи поліфеноли та флавоноїди) також усувають прееклампсію [11,17,41].

Що стосується інших мікроелементів, то для профілактичного лікування пропонували добавки з високими дозами фолієвої кислоти, проте надалі ефективність цього методу спростували (n=2464; RR прееклампсії серед жінок, яким давали 4 мг фолієвої кислоти, = 1,10; 95% CI = 0,90–1,34; P=0,37) [40]. Встановили, що нікотинамід (вітамін B_3) зменшує вазокон-

стрикцію та усуває прееклампсію [24]. Клінічні дослідження його ефективності досі проводяться.

Отже, мікроелементи та рослинні екстракти можуть стати предметом клінічних випробувань завдяки широкому застосуванню та високому профілю безпеки.

Аферез

Спочатку аферез запропонували як лікування прееклампсії у 2003 та 2006 роках з урахуванням того, що він виводив ліпіди, які викликають серцево-судинні захворювання. Починаючи з цих періодів, фокус лікування прееклампсії аферезом змістився до потенціалу виведення sFlt-1 з кровообігу. Після одноразового лікування за допомогою аферезу спостерігалося зниження рівня sFlt-1 у циркуляції на 15–28% [37]. Крім того, ще 3 жінки проходили серійне лікування аферезу: циркуляція sFlt-1 тимчасово зменшувалася після кожного лікування, а вагітність тривала від 15 до 23 днів.

Аферез є інвазивним, тому досить складно провести великі клінічні випробування. Проте за відсутності інших ефективних методів цей може застосовуватися та знайти роль у лікуванні захворювань, які перебігають у дуже ранніх гестаціях, де можливості вкрай обмежені, а прогноз несприятливий [104].

Моноклональні антитіла

Моноклональні антитіла є досить ефективним класом препаратів для лікування гестозу, оскільки вони дуже специфічні та теоретично можуть зовсім не проникати крізь плаценту. Фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α) — це цитокін, що підвищується при прееклампсії [26]. Вважають, що він відіграє важливу роль у прозапальній відповіді при прееклампсії. Етанерцепт — це злитий білок (застосовується клінічно для лікування ревматоїдного артриту), де частина рецептора ФНП-α зливається з постійною (Fc) частиною антитіла імуноглобуліну G. Рецептор ФНП-α на етанерцепті зв'язується з циркулюючим ФНП-α і нейтралізує його активність. У двох дослідженнях довели, що етанерцепт зменшує прояви прееклампсії [39].

Прееклампсія асоціюється з активацією комплементу, тому порушення цієї системи в моделях на мишах викликало клінічні ознаки прееклампсії [33]. Повідомляють про випадок, коли серійні дози інгібітора комплементу екулізумабу (рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла (МВ), що призначають для гемолітично-уремічного синдрому) використовували для лікування пацієнтки на терміні вагітності 26 тижнів із синдромом HELLP. Після лікування її біохімічні показники (включаючи значно погіршену функцію печінки та низьку кількість тромбоцитів), вагітність продовжено до 29 тижня. Ефективним також виявилося застосування препарату у разі відсутньої відповіді на лікування діалізом при гострій травмі нирок з порушенням функції [25]. Тому екулізумаб заслуговує на подальші дослідження в лікуванні прееклампсії, проте його мінусом є висока вартість.

Як альтернативний метод лікування запропонували фрагмент імунного антигензв'язуючого антигену (Fab), фрагменти імуноглобуліну, отримані від овець, застосовують для купірування токсичної дії дигоксину. Обґрунтування полягає в тому, що ендогенні глікозидні фактори блокують внутрішньоклітинні натрієві насоси в ендотелії, а це призводить до звуження судин. Імунний Fab до дигоксину блокує ці фактори. Ці дослідження виконуються поки на доклінічному етапі [20].

Антитромбін III

Рекомбінантний антитромбін III запропонували для лікування прееклампсії завдяки його протизапальним та антикоагулянтним властивостям. Проте багатоцентрове плацебо контрольоване дослідження у Сполучених Штатах Америки жінок з передчасним гестозом не виявило різниці в середньому збільшенні терміну вагітності (5,0 доби в досліджуваній групі та 6,0 доби в групі плацебо; P=0.95) [31]. Проте вчені продовжують дослідження в цьому напрямі, наразі в Японії зареєстровано нове рандомізоване дослідження іншого рекомбінантного препарату антитромбіну III.

Фактор росту плаценти

Введення плацентарного фактора росту (PlGF) може допомогти подолати втрату фактор росту ендотелію судин VEGF, яка нейтралізується циркулюючим sFlt-1. Це може відновити гомеостаз судин і стати способом лікування хвороби. Вчені створили тваринну модель прееклампсії, перев'язавши маткові артерії, таким чином викликавши плацентарну гіпоксію. Після введення PlGF зникла гіпертензія. Ці дослідження покладають велику надію, проте є надзвичайно високовартісними, адже досить складно збільшити виробництво цілих білків, таких як PlGF для застосування у людей.

Короткі інтерференційні РНК

Вчені почали застосовувати новітні технології короткої інтерференційної РНК (siRNA),

спрямованої на sFlt-1. Метод полягає в тому, що ключовими молекулами в РНК є малі інтерференційні РНК та мікроРНК. Ці молекули можуть вступати у взаємодію із комплементарними послідовностями в інших молекулах РНК, наприклад у матричних РНК, і підвищувати або пригнічувати їхню активність. Фактично siRNA — це короткі ланцюги РНК, які використовують чинний внутрішньоклітинний механізм для зменшення експресії білків. Спеціально хімічно модифікували siRNA, націлені на sFlt-1. У дослідженнях на тваринах підтвердили зменшення експресії sFlt-1, зниження артеріального тиску та протеїнурію [38].

В іншому дослідженні інтерференційної РНК [13] вчені помітили, що шляхом зменшення ангіотензиногену зменшуються прояви прееклампсії, такі як протеїнурія, гіпертензія та затримки росту плода. Очевидно, що висока ефективність інтерференційної РНК пояснюється й тим, що при введенні в кровообіг вона поглинається печінкою, де і відбувається синтез ангіотензиноген. Це означає, що її можна просто ввести внутрішньовенно, і більша частка потрапить до печінки. Тому застосування малих ядерних РНК може стати перспективним напрямом у клінічних випробуваннях.

Інші новітні методи

Альтернативними методами лікування прееклампсії є застосування стовбурових клітин, проте дослідження в цьому напрямі перебувають лише на доклінічному етапі. [13]. Новітнім методом лікування прееклампсії може стати застосування біополімеру, що транспортує діючі речовини у судинах матері для інгібування системного запалення. Йдеться про пептидний фрагмент, який може утримувати активний препарат. Він інгібує NF-κB — так званий ядерний фактор «капа-бі», універсальний фактор транскрипції, який контролює експресію генів імунної відповіді та відіграє роль головного регулятора прозапальної реакції [10].

Таким чином, під час аналізу наявних альтернативних способів лікування та профілактики прееклампсії встановлено, що є ряд препаратів, які виявляють свою ефективність щодо патогенезу захворювання. Однак ці методи потребують подальших підтверджень.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL et al. (2013). Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 170: 1–7.
2. Ahmed A, Williams DJ, Cheed V et al. (2020). Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. BJOG: 127: 478–488.
3. Alqudah A, McKinley MC, McNally R et al. (2018). Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 35: 160–172.
4. Ananth CV, Keye S KM, Wapner RJ. (2013). Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. BMJ. 347: f6564. Antioxid Redox Signal: (Epub ahead of print).
5. Brownfoot FC, Hannan NJ, Cannon P et al. (2019). Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction. EBioMedicine. 41: 636–648.
6. Carson RA, Rudine AC, Tally SJ et al. (2018). Statins impact primary embryonic mouse neural stem cell survival, cell death, and fate through distinct mechanisms. PLoS One: 13e0196387.
7. Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E et al. (2018). Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 219: 388.e1-388.e17.
8. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF et al. (2016). Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 214: 720.e1-720.e17.
9. De Alwis N, Beard S, Mangwiro YT et al. (2020). Pravastatin as the statin of choice for reducing pre-eclampsia-associated endothelial dysfunction. Pregnancy Hypertens: 20: 83–91.
10. Eddy AC, Howell JA, Chapman H et al. (2020). Biopolymer-delivered, maternally sequestered NF-κB (nuclear factor-κB) inhibitory peptide for treatment of preeclampsia. Hypertension. 75: 193–201.
11. Fushima T, Sekimoto A, Oe Y et al. (2020). Nicotinamide ameliorates a preeclampsia-like condition in mice with reduced uterine perfusion pressure. Am J Physiol Renal Physiol. 312: F366-F372.
12. Garrett N, Pombo J, Umpierrez M et al. (2018). Pravastatin therapy during preeclampsia prevents long-term adverse health effects in mice. JCI Insight: 3e120147.
13. Haase N, Foster DJ, Cunningham MW et al. (2020). RNA interference therapeutics targeting angiotensinogen ameliorate preeclamptic phenotype in rodent models. J Clin Invest. 130: 2928–2942.
14. Hannan NJ, Brownfoot FC, Cannon P et al. (2017). Resveratrol inhibits release of soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) and soluble endoglin and improves vascular dysfunction — implications as a preeclampsia treatment. Sci Rep. 7: 1819.
15. Hastie R, Bergman L, Cluver CA et al. (2019). Proton pump inhibitors and preeclampsia risk among 157 720 women. Hypertension. 73: 1097–1103.
16. Hobson SR, Gurusinghe S, Lim R et al. (2018). Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. J Pineal Res: 65e12508.
17. Huang J, Zheng L, Wang F et al. (2020). Mangiferin ameliorates placental oxidative stress and activates PI3K/Akt/mTOR pathway in mouse model of

preeclampsia. Arch Pharm Res. 43: 233–241. Hypertension. 69: 457–468.
18. Kraker K, O'Driscoll JM, Schutte T et al. (2020). Statins reverse postpartum cardiovascular dysfunction in a rat model of preeclampsia. Hypertension. 75: 202–210.
19. Lai T, Wu M, Liu J et al. (2018). Acid-suppressive drug use during pregnancy and the risk of childhood asthma: a meta-analysis. Pediatrics: 141e20170889.
20. Lam GK, Hopate-Sitake M, Adair D et al. (2013). Digoxin antibody fragment, antigen binding (Fab), treatment of preeclampsia in women with endogenous digitals-like factor: a secondary analysis of the DEEP Trial. Am J Obstet Gynecol. 209: 119.e1-119.e.
21. Landi SN, Radke S, Engel SM et al. (2019). Association of long-term child growth and developmental outcomes with metformin vs insulin treatment for gestational diabetes. JAMA Pediatr. 173: 160–168.
22. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T et al. (2016). Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. J Clin Invest. 126: 2933–2940.
23. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K et al. (2019). Preeclampsia and Cardiovascular Disease in a Large UK Pregnancy Cohort of Linked Electronic Health Records: A CALIBER Study. Circulation. 140: 1050–1060.
24. Li F, Fushima T, Oyanagi G et al. (2016). Nicotinamide benefits both mothers and pups in two contrasting mouse models of preeclampsia. Proc Natl Acad Sci USA. 113: 13450–13455.
25. Lokki AI, Haapio M, Heikkinen—Eloranta J. (2020). Eculizumab treatment for postpartum HELLP syndrome and aHUS-case report. Front Immunol. 11: 548.
26. Matok I, Levy A, Wiznitzer A et al. (2012). The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. Dig Dis Sci. 57: 699–705.
27. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S et al. (2016). Preeclampsia. Lancet. 387: 999–1011.
28. Onda K, Tong S, Beard S et al. (2017). Proton Pump Inhibitors Decrease Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endoglin Secretion, Decrease Hypertension, and Rescue Endothelial Dysfunction. Hypertension. 69: 457–468.
29. Onda K, Tong S, Beard S et al. (2017). Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction.
30. Onda K, Tong S, Nakahara A et al. (2015). Sofalcone upregulates the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/heme oxygenase-1 pathway, reduces soluble fms-like tyrosine kinase-1, and quenches endothelial dysfunction: potential therapeutic for preeclampsia. Hypertension. 65: 855–862.
31. Paidas MJ, Tita ATN, Macones GA et al. (2020). Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the pharmacokinetics, safety and efficacy of recombinant antithrombin versus placebo in preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol: ([Epub ahead of print]).
32. Polsani S, Phipps E, Jim B. (2020). Emerging new biomarkers of preeclampsia. Adv Chronic Kidney Dis. 20 (3): 271–279.
33. Regal JF, Burwick RM, Fleming SD. (2017). The complement system and preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 19: 87.
34. Roberts JM, Myatt L, Spong CY et al. (2010). Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. N Engl J Med. 362: 1282–1291.
35. Saleh L, Samantar R, Garrelds IM et al. (2017). Low soluble fms-like tyrosine kinase-1, endoglin, and endothelin-1 levels in women with confirmed or suspected preeclampsia using proton pump inhibitors. Hypertension. 70: 594–600.
36. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J et al. (2016). Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. N Engl J Med. 374: 434–443.
37. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W et al. (2016). Removal of soluble fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. J Am Soc Nephrol. 27: 903–913.
38. Turanov AA, Lo A, Hassler MR et al. (2018). RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia. Nat Biotechnol: ([Epub ahead of print]).
39. Warrington JP, Drummond HA, Granger JP, Ryan MJ. (2015). Placental ischemia-induced increases in brain water content and cerebrovascular permeability: role of TNF-α. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 309: R1425-R1431.
40. Wen SW, White RR, Rybak N et al. (2018). Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. BMJ. 362: k3478.
41. Williamson RD, McCarthy FP, Manna S et al. (2020). L-(+)-ergothioneine significantly improves the clinical characteristics of preeclampsia in the reduced uterine perfusion pressure rat model. Hypertension. 75: 561–568.
42. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS et al. (2017). Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes: 10.
43. Yang Y, Xu P, Zhu F et al. (2020). The potent antioxidant MitoQ protects against preeclampsia during late gestation but increases the risk of preeclampsia when administered in early pregnancy.
44. Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. (2019). Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with. 94, 283 participants. Am Heart J. 210: 18–28.
45. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F et al. (2016). Predictive value of the sFlt1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. N Engl J Med. 374 (1): 13–22.

Відомості про авторів:

Іщенко Ганна Іванівна — к.мед.н., н.с. відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71. http://orcid.org/0000-0003-0700-4517.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2021 р.; прийнята до друку 15.09.2021 р.

УДК 618.3+616-053.1:616.155.294

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

Сучасні підходи до перинатального менеджменту при тромбоцитопенії під час вагітності

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 64-69; doi 10.15574/PP.2021.87.64

For citation: Naumchik OM, Davydova IuV, Limanska AYu. (2021). Modern approaches for perinatal management in thrombocytopenia during pregnancy. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 64-69. doi 10.15574/PP.2021.87.64

Найчастішими захворюваннями системи крові у вагітних є анемія та тромбоцитопенія (ТП). Виявлено загальну тенденцію до суттєвого зниження кількості тромбоцитів під час вагітності, починаючи з першого триместру з мінімальною їх кількістю в терміні пологів.
Мета — визначити особливості перебігу вагітності, діагностичних та лікувальних тактик при ТП під час вагітності.
Причинами ТП під час вагітності є три групи станів — ті, для яких ТП характерна поза вагітністю та стани, асоційовані з вагітністю: гестаційна тромбоцитопенія (ГТП), специфічні для вагітності ускладнення, прояв захворювань, для яких характерна ТП, серед яких за частотою перше місце посідає імунна тромбоцитопенія (ІТП). Найчастіша причина ТП під час вагітності — ГТП, що, як ІТП, є діагнозом виключення і потребує диференційної діагностики. Мета лікування ТП під час вагітності полягає в досягненні безпечного рівня тромбоцитів (який є різним для кожного триместру), а не цільових значень. У разі необхідності лікування при ІТП послідовно застосовуються лінії терапії з контролем ефективності. Вагітні з ТП середнього і тяжкого ступеня становлять групу високого перинатального ризику, яка потребує ретельної диференційної діагностики щодо причин ТП, розрахунку материнських та фетальних ризиків, обрання тактики ведення вагітності, методу та часу розродження, формування плану постнатального спостереження.
Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.
Ключові слова: вагітність, тромбоцитопенія, імунна тромбоцитопенія, гестаційна тромбоцитопенія.

Modern approaches for perinatal management in thrombocytopenia during pregnancy

O.M. Naumchik, Iu.V. Davydova, A.Yu. Limanska
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The most common diseases of the blood system in pregnant women are anemia and thrombocytopenia (TP). There is a general tendency to significantly reducing of the number of platelets during pregnancy, starting from the first trimester with a minimum number of them during childbirth.
Purpose — to learn the features of motion of pregnancy, diagnostic and curative tactician at the thrombocytopenia during pregnancy.
The causes of TP during pregnancy are three groups of conditions — conditions for which TP is characteristic outside of pregnancy and conditions associated with pregnancy: gestational thrombocytopenia (GTP), pregnancy-specific complications, manifestations of diseases characterized by TP, with the chief reason among them — immune thrombocytopenia (ITP). The most common cause of TP during pregnancy is GTP, which, like ITP, is diagnose of exclusion that require differential diagnosis. The goal of treating TP during pregnancy is to achieve a safe platelet count that is different for each trimester, not target values. If the treatment of ITP is need lines of therapy with control of efficiency are consistently applied. Pregnant women with moderate and severe TP are a group of high perinatal risk, requiring careful differential diagnosis of the causes of TP, calculation of maternal and fetal risks, choice of tactics of such pregnancy, method and time of delivery, formation of postnatal care plan.
No conflict of interest was declared by the authors.
Key words: pregnancy, thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, gestational thromocytopenia.

Современные подходы к перинатальному менеджменту тромбоцитопении во время беременности

А.Н. Наумчик, Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Наиболее частыми заболеваниями системы крови у беременных являются анемия и тромбоцитопения (ТП). Выявлена общая тенденция к существенному снижению количества тромбоцитов во время беременности, начиная с первого триместра с минимальным их количеством в сроке родов.
Цель — изучить особенности течения беременности, диагностических и лечебных тактик при ТП во время беременности.
Причинами ТП во время беременности являются три группы состояний — те, для которых ТП характерна вне беременности, а также состояния, ассоциированные с беременностью: гестационная тромбоцитопения (ГТП), специфические для беременности осложнения, проявление заболеваний, для которых характерна ТП, среди них по частоте первое место занимает иммунная тромбоцитопения (ИТП). Частая причина ТП при беременности — ГТП, являющаяся, как и ИТ, диагнозом исключения, требующим дифференциальной диагностики. Целью лечения ТП при беременности является достижение безопасного уровня тромбоцитов (являющего разным для каждого триместра), а не целевых значений. В случае необходимости лечения при ИТП последовательно применяются линии терапии с контролем эффективности. Беременные с ТП средней и тяжелой степени составляют группу высокого перинатального риска, требующую тщательной дифференциальной диагностики причин ТП, расчета материнских и фетальных рисков, выбора тактики ведения беременности, метода и времени родоразрешения, формирования плана постнатального наблюдения.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Ключевые слова: беременность, тромбоцитопения, иммунная тромбоцитопения, гестационная тромбоцитопения.

Найчастішими захворюваннями системи крові у вагітних є анемія та тромбоцитопенія (ТП). Загальновизнано, що ТП передбачає зменшення кількості тромбоцитів $<150x10^9$/л. Частота ТП під час гестації становить 5–12% [4,10,12]. На сьогодні в умовах реформування галузі охорони здоров'я та перинатальної служби обов'язки антенатального спостереження частково делеговані лікарям загальної практики — сімейної медицини. Тому з питаннями первинної та диференційної діагностики у вагітних з ТП можуть стикатися як акушер-гінекологи, так і сімейні лікарі. Вагітні з ТП становлять групу високого акушерського та перинатального ризику.

Мета дослідження — вивчити особливості перебігу вагітності, діагностичних та лікувальних тактик при ТП під час вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано дані світової літератури з баз даних «PubMed», «UpToDate», рекоменда-

http://med-expert.com.ua

Таблиця 1

Причини тромбоцитопенії під час вагітності

ТП	Специфічні для вагітності ускладнення	Захворювання, що передували вагітності
Ізольована ТП	ГТП	ІТП (1–4%) Індукована медикаментами* (гепарин, антибіотики, антиконвульсанти тощо) Тип IIb хвороби Вілебранда Спадкова ТП (<1%)
ТП, поєднана із системними проявами	Прееклампсія (15–20%) HELLP-синдром (<1%) Гостра жирова дистрофія печінки (<1%) ДВЗ-синдром (унаслідок відшарування плаценти, затримки мертвого плода)	Системний червоний вовчак* Антифосфоліпідний синдром* Інфекції* (гепатити B, C, ВІЛ, цитомегаловірус, *Helicobacter pylori* тощо) Тромботична тромбоцитопенічна пурпура / гемолітико-уремічний синдром Селезінкова секвестрація (хвороби печінки, тромбоз портальної вени, хвороби накопичення тощо) Харчові недостатності (фолатів, вітаміну B_{12}, міді) Патологія кісткового мозку Онкогематологічні захворювання ДВЗ-синдром з неакушерських причин (онкологічні захворювання, позаматкова інфекція)

Примітки: * — вторинна ІТП; ДВЗ — дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові.

ції «American Society of Hematology», «The American College of Obstetricians and Gynecologists», «Royal College of Obstetricians and Gynaecologists».

Результати дослідження та їх обговорення

За даними дослідження J.A. Reese et al. (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 першого триместру з мінімальною їх кількістю в терміні пологів.

Під час багатоплідної вагітності кількість тромбоцитів була суттєво нижчою 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 вірогідність розвитку ТП під час гестації.

Причинами ТП під час вагітності є три групи станів — ті, для яких ТП характерна поза вагітністю, та стани, асоційовані з вагітністю. Перша — наслідок фізіологічних змін під час вагітності, які призводять до гестаційної тромбоцитопенії (ГТП), — 70–85% усіх ТП [4,10,12]. Друга — прояви ускладнень, специфічних для вагітності, — 20–21% [4,10,12]. Третя — прояви захворювань, ізольованих у складі комплексу, що передували вагітності або виникли поза нею, — до 7% [3,12]. У таблиці 1 наведено розподіл причин за описаними групами з виокремленням станів з ізольованою ТП.

Найчастішою причиною ТП серед захворювань, що передували вагітності, є 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 слід повторити дослідження з використанням вакутайнера з гепарином або цитратом та обов'язковим дослідженням мазку крові з підрахунком тромбоцитів [3,10].

За рівнем тромбоцитів виділяють легку ($100–150x10^9$/л), помірну ($50–100x10^9$/л) і тяжку ТП ($<50x10^9$/л) [9].

Легка ТП не передбачає материнських або перинатальних ризиків [6,9]. Число тромбоцитів $<100x10^9$/л зустрічається в <1% випадків [6,12]. Потенційно небезпечним з огляду на геморагічні ускладнення є рівень тромбоцитів $<30x10^9$/л, при $<10x10^9$/л є ризик спонтанних кровотеч [8]. При помірній і тяжкій ТП зменшується вірогідність потенційно доброякісного стану — ГТП, особливо при рівні $<70x10^9$/л [9]. У разі виявлення тромбоцитів $<100x10^9$/л необхідно з'ясувати першопричину для вирішення питання щодо призначення етіопатогенетичного лікування, прорахунку материнських та перинатальних ризиків, часу та виду розродження.

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

Таблиця 2

Перелік лабораторних обстежень при тромбоцитопенії у вагітної

Рекомендація	Найменування обстежень
Рекомендовані	Кількісний аналіз крові Число ретикулоцитів Дослідження мазка 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 клінічною потребою	Антифосфоліпідні антитіла Антинуклеарні антитіла Тестування на *H. pylory* Пряма проба Кумбса Кількісний рівень Ig Тестування на хворобу Вілебранда II типу
Не рекомендовані в рутинній практиці	Антитромбоцитарні антитіла Дослідження кісткового мозку Рівень тромбопоетину 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, не рекомендованих у рутинній практиці).

Найчастішою причиною ТП під час вагітності є ГТП (70–85% випадків), патогенез якої ще не з'ясований [10,12]. Частково пояснюють ГТП фізіологічні зміни, притаманні вагітності, — гемодилюція, підвищене руйнування тромбоцитів [1,10]. За умов фізіологічного метаболізму до 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 з селезінковим, що обумовлює можливість накопичення тромбоцитів у тканині плаценти [3]. Це підтверджено патогістологічним дослідженням плацентарної тканини, що виявило скупчення тромбоцитів у перивільозному фібриноїді [15].

Характеристики ГТП:

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

2. Кількість тромбоцитів зазвичай >70–80x10^9/л (в окремих випадках виявляють ГТП із числом тромбоцитів <33x10^9/л). У такому разі діагноз встановлюють за умови виключення інших причин ТП та підтверджують 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 в нормальні межі протягом 1–2 місяців після пологів [1,4,10] до 12 тижнів [8,9].

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

7. Не відповідає на терапію кортикостероїдами або в/в імуноглобулінами (Ig) при спробі лікування тяжкої ТП.

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

Другою найчастішою причиною ТП під час гестації, яка обумовлює 21% ТП у терміні пологів, є прееклампсія (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) — доволі рідкісна, однак агресивна патологія зі спадковим дефектом мітохондріального β-окислення жирних кислот з аутосомно-рецисивним типом успадкування. Маючи спільні риси клінічних проявів з ПЕ та HELLP-синдромом, ГЖДП потребує ретельної диференційної діагностики, оскільки передбачає радикально різні підходи до лікування та має вкрай негативні наслідки для новонародженого.

ТТП, ГУС та атиповий ГУС (аГУС) належать до тромботичних мікроангіопатій, які не асоціюються з вагітністю.

У таблиці 3 наведено диференційну діагностику станів, що характеризуються проявами мікроангіопатій [2,4].

http://med-expert.com.ua

Таблиця 3

Диференційна діагностика асоційованих з вагітністю станів з ознаками мікроангіопатій

Ознака	ПЕ	HELLP	ГЖДП	аГУС	ТТП
Гіпертензія	+++	+++	+	++	+
Протеїнурія	+++	++	+/-	+++	+/-
Нудота / блювання	+	+	++	+/-	+/-
Біль у животі	+/-	++ (у правому підребер'ї)	++	+/-	+/-
Жовтуха	+/-	+/-	++	+/-	+/-
Неврологічна симптоматика	+ (головний біль)	+ (головний біль)	+	+/-	++ (слабкість, афазія)
Тромбоцитопенія	+	+++ (>50x10^9/л)	+	+++ (<100x10^9/л)	+++ (<20x10^9/л)
Гемоліз	+/-	+++	+	+++	+++
Гіпербілірубінемія	+/-	+++	+++	+++	+++
Ураження нирок	+/-	+	++	+++	+
ДВЗ-синдром	+/-	++	+++	+/-	+/-
Гіпоглікемія	-	-	+++	-	-
Підвищення трансаміназ	+	+++	+++	+/-	+/-
Лактатдегідрогеназа	+	+	+++	+/++	+/+++
Активність ADAMTS 13	нормальна	нормальна	>30%	>20–30%	<10%
Початок 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 <100x10^9/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 на 1000 вагітних [1,10,11]. До третини випадків ІТП діагностується 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 — IIb/IIIa та Ib/IX 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 пункцію кісткового мозку не рекомендують за відсутності клініко-лабораторних ознак інфільтрації [10,11]. Дослідження на антитромбоцитарні антитіла не є специфічним, тому його не рекомендують. Значення тромбоеластографії та ротаційної тромбоеластометрії досліджують, тому однозначних рекомендацій для діагностики при ІТП на цей час немає [11]. Для ІТП не існує «золотого» стандарту діагностики, оскільки ІТП (як і ГТП) є діагнозом виключення [10]. Найчастіше постає питання диференційної діагностики між ГТП та ІТП, доброякісним станом із позитивним материнським та перинатальним прогнозом і захворюванням із підвищеними геморагічними ризиками як з боку матері, так і з боку плода.

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

Рівень тромбоцитів при ІТП рекомендують визначати 1 раз на місяць у II та III триместрах, що два тижні — у III триместрі, обов'язково — у 36–37 тижнів і щотижня — у терміні пологів [10]. ІТП не є показанням для переривання вагітності [10], однак необхідно ретельно прораховувати та обговорювати ризики для матері

Таблиця 4

Критерії диференційної діагностики між гестаційною та імунною тромбоцитопеніями під час вагітності

Ознака	Гестаційна тромбоцитопенія	Імунна тромбоцитопенія
Початок виникнення	II, III триместр зі збільшенням частоти при наближенні терміну пологів	Будь-який триместр, діагноз найімовірніший при виникненні в I, II триместрах
Мазок крові	морфологічно незмінені елементи	
Тяжкість ТП за кількістю тромбоцитів	≥70x10^9/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

та плода / новонародженого, можливі протягом вагітності, пологів, післяпологового періоду.

За даними доступних досліджень, прогнозування ризиків геморагічних ускладнень з боку матері та плода не однозначні. Достовірні фактори ризику їх виникнення не визначені. У деяких дослідженнях встановлено, що спеленектомія в матері є фактором ризику тяжчого перебігу ІТП у матері та ТП у новонародженого [7]. Кореляційний зв'язок між кількістю тромбоцитів на момент пологів у вагітної та кількістю тромбоцитів у новонародженого не виявлений [18].

Мета лікування ІТП під час вагітності полягає в досягненні безпечного рівня тромбоцитів, а не референтних значень [1,10]. У I, II триместрах за відсутності геморагічного синдрому та запланованих інвазійних процедур цільовим рівнем є 20–30x10^9/л. У III триместрі при збільшенні ймовірності настання пологів — 50x10^9/л, що прийнято безпечним як для вагінальних, так і для інструментальних пологів або кесаревого розтину [1,4,10]. Для безпечного проведення регіонарної анестезії допустимим є рівень 70x10^9/л [1,11]. За наявності показань до застосування антикоагулянтної терапії під час вагітності безпечним є рівень 50x10^9/л [11].

І лінія терапії під час вагітності — оральні кортикостероїди. В/в Ig застосовують за наявності протипоказань до вживання кортикостероїдів. 46–65% пацієнтів чутливі до препаратів І лінії [10,18]. У разі нечутливості до І лінії терапії застосовують ІІ лінію — високі дози метилпреднізолону з в/в Ig. За відсутності ефекту до препаратів ІІІ лінії (препарати резерву) відносять азатіоприн, циклоспорин, моноклональне антитіло анти-CD20 (ритуксимаб), агоністи тромбопоетинових рецепторів, рекомбінантний людський тромбопоетин [1,10–12]. На сьогодні наявна невелика кількість досліджень стосовно застосування препаратів резерву, але існуючі дані свідчать про невисокі ризики для плода та новонародженого [11]. Застосування тромбоконцентрату 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, належать мікофенолат мофетил, алкалоїди барвінку, даназол, циклофосфамід.

Метод розродження в жінок з ТП обирають 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 або взяття зразка з передлеглої частини) не рекомендують, оскільки ризик маніпуляції вищий за ризик геморагічних ускладнень у новонародженого від матері з ТП [4,10]. Після народження пропонують визначати рівень тромбоцитів із пуповинної крові, при виявленні ТП — повторно визначати з венозної крові новонародженого [17]. При ТП новонародженого <50x10^9/л рекомендують проводити транскраніальне ультразвукове дослідження та виключати внутрішньом'язові ін'єкції [4,11,17], а також щоденно моніторити рівень тромбоцитів, враховуючи, що мінімальне значення можливе на 2–5-ту добу [1,3,4,11]. У разі кількості тромбоцитів <30x10^9/л рекомендують розпочинати терапію в/в Ig та трансфузію тромбоцитів, 30–50x10^9/л без геморагічного синдрому — виключно в/в Ig [4,11].

На особливу увагу заслуговують жінки із захворюваннями, що мають проявом ТП. Для таких жінок проводять преконцепційне консультування з розробленням прегравідарної підготовки та індивідуального плану спостереження [10,11].

Висновки

1. 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.

2. Виділяють три основні групи причин ТП під час вагітності — гестаційна ТП, прояви ускладнень вагітності, ізольовані або в складі комплексу проявів захворювань, що передували вагітності чи виникли поза нею.

3. ІТП є однією з основних причин ТП під час вагітності.

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

5. Алгоритм обстеження, вирішення питання щодо ініціації або посилення лікування, обрання тактики спостереження при ТП під час вагітності, прорахунок акушерських та перинатальних ризиків, підготовка до розродження та обрання методу залежать від причини ТП і суттєво різняться.

6. Вагітні з тяжкими ТП становлять групу високого перинатального ризику, тому ведення вагітності та розродження таких жінок слід проводити в родопомічному закладі III рівня із залученням мультидисциплінарної команди.

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). Sovremennyie podhodyi k korrektsii trombotsitopenii vo vremya gestatsii i v poslerodovom periode. Zdorovia Ukrainy 21 storichchia. 11–12: 408–409. [Давыдова ЮВ, Лиманская АЮ, Огородник АО, Бутенко ЛП, Байдер АК. (2017). Современные подходы к коррекции тромбоцитопении во время гестации и в послеродовом периоде. Здоров'я України 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. URL: 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. URL: 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. URL: 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. URL: 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, Kelton 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:

Наумчик Олена Миколаївна — лікар акушер-гінеколог, аспірант відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.
Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., проф., керівник відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-90-69. https://orcid.org/0000-0001-9747-1738.
Лиманська Аліса Юріївна — к.мед.н., пров.с. відділу 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 07.06.2021 р.; прийнята до друку 15.09.2021 р.

ОГЛЯДИ

УДК 618.15-002+616.992.282:616-056.52-02-092-07-08

К.А. Гаспарян

Бактеріальний вагіноз та вульвовагінальний кандидоз у жінок репродуктивного віку з надлишковою масою тіла та ожирінням (огляд літератури)

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 70-76; doi 10.15574/PP.2021.87.70

For citation: Gasparyan KA. (2021). Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in women of reproductive age with overweight and obesity. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 70-76. doi 10.15574/PP.2021.87.70

В оглядовій статті літературних джерел, вітчизняних, зарубіжних авторів і власних досліджень висвітлено сучасні погляди (нерідко проблемні й дискусійні) на поширеність бактеріального вагінозу (БВ) і вульвовагінального кандидозу (ВВК) серед жінок репродуктивного віку з надлишковою масою тіла та ожирінням. Вульвовагінальний кандидоз посідає 2-ге місце серед усіх інфекцій піхви і є однією з найпоширеніших психічних причин звернення жінок до гінеколога. Важливу негативну роль ожиріння та надлишкова вага відіграють у гінекологічній та акушерській практиці. Відзначається значне зростання *Candida albicans non-albicans* у жінок репродуктивного віку із зайвою вагою, яке чинить негативний вплив на репродуктивне здоров'я жінок. У статті наведено результати порівняльного дослідження, присвяченого вивченню клінічної та лабораторної ефективності місцевої терапії БВ і ВВК у жінок із зайвою вагою. На тлі метаболічних розладів зростає частота інфекційної патології урогенітального тракту. Чисельні літературні дані свідчать, що гриби роду *Candida* входять до складу різних мікробних асоціацій, а важливим фактором їх активного росту є дефіцит лактобактерій, які продукують H_2O_2. Наведено дані про БВ і ВВК, розвиток і роль метаболічних порушень у патогенезі БВ і ВВК. Підвищення ефективності місцевого лікування порушень біоценозу піхви в жінок з надлишковою масою тіла та ожирінням шляхом залучення індивідуалізованого дієтичного харчування з коригуванням біоценозу кишечника і метаболічної терапії, а також комплексний підхід до терапії жінок репродуктивного віку є результативними. Установлено, що надлишкова вага та ожиріння негативно впливають і на репродуктивну систему жінок. Нерегулярні менструальні цикли, вторинна аменорея, неплідді, гіперпластичні процеси ендометрію часто є супутниками надлишкової ваги та ожиріння. У багатьох випадках БВ поєднується з дисбактеріозом кишечника. У такому разі вагіноз можна розглядати як прояв системного дисбіотичного процесу, що зачіпає не тільки мікробіоту сечостатевої системи, але й ендогенну мікрофлору в різних порожнинах макроорганізму за умови впливу на нього будь-яких екзогенних і ендогенних факторів.
Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз, надлишкова вага, ожиріння.

Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in women of reproductive age with overweight and obesity

K.A. Gasparyan
SI «Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

In a review article of literary sources, domestic, foreign authors and their own research, modern views are highlighted, often problems and debatable, the prevalence of bacterial vaginosis (BV) and vulvovaginal candidiasis (VVC) among women with overweight and obesity, women of reproductive age. Vulvovaginal candidiasis (VVC) It ranks second among all vaginal infections and is one of the most common mental reasons for women to visit a gynecologist. Obesity and overweight play an important negative role in gynecological and obstetric practice. There has been a significant increase in C. albicans non-albicans in overweight women of reproductive age, and has a negative effect on the reproductive health of women. The article presents the results of a comparative study on the clinical and laboratory effectiveness of local therapy for bacterial vaginosis and IHC in overweight women. Against the background of metabolic disorders, there is an increase in the frequency of infectious pathology of the urogenital tract. Numerous literature data indicate that fungi of the city of Candida are part of various microbial associations and an important factor in their active growth is the deficiency of lactobacilli that produce H_2O_2. Data on bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis, development and role of metabolic disorders in the pathogenesis of BV and VVC are presented. Increasing the effectiveness of local treatment of disorders of the vaginal biocenosis in women with overweight and obesity by using individualized dietary nutrition, means of correcting the intestinal biocenosis and metabolic therapy, an integrated approach to the therapy of women of reproductive age showed more effective results. It has been found that overweight and obesity negatively affect the reproductive system of women. Irregular menstrual cycles, secondary amenorrhea, infertility, endometrial hyperplastic processes are often associated with overweight and obesity. In many cases, BV is combined with intestinal dysbiosis. In this case, vaginosis can be considered as a manifestation of a systemic dysbiotic process, affects not only the microbiota of the genitourinary system, but also the endogenous microflora in various cavities of the macroorganism, provided that it is influenced by any exogenous and endogenous factors.

Key words: bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, overweight, obesity.

Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением (обзор литературы)

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

В обзорной статье литературных источников, отечественных, зарубежных авторов и собственных исследований освещены современные взгляды (нередко проблемные и дискуссионные) о распространенности бактериального вагиноза (БВ) и вульвовагинального кандидоза (ВВК) среди женщин с избыточной массой тела и ожирением, женщин репродуктивного возраста. Вульвовагинальный кандидоз занимает второе место среди всех инфекций влагалища и является одной из самых распространенных психических причин обращения женщин к гинекологу. Важную негативную роль ожирение и избыточный вес играют в гинекологической и акушерской практике. Отмечается значительный рост *Candida albicans non-albicans* у женщин репродуктивного возраста с лишним весом, что оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщин. В статье представлены результаты сравнительного исследования, посвященного изучению клинической и лабораторной эффективности местной терапии БВ и ВВК у женщин с лишним весом. На фоне метаболических расстройств отмечается рост частоты инфекционной патологии урогенитального тракта. Многочисленные литературные данные свидетельствуют, что грибы рода *Candida* входят в состав различных микробных ассоциаций, и важным фактором их активного роста является дефицит лактобактерий, продуцирующих H_2O_2. Приведены данные о БВ и ВВК, развитии и роли метаболических нарушений в патогенезе БВ и ВВК. Повышение эффективности местного лечения нарушений биоценоза влагалища у женщин

http://med-expert.com.ua

с избыточной массой тела и ожирением путем индивидуализированного диетического питания с коррекцией биоценоза кишечника и метаболической терапии, а также комплексный подход к терапии женщин репродуктивного возраста являются результативными. Установлено, что избыточный вес и ожирение негативно влияют и на репродуктивную систему женщин. Нерегулярные менструальные циклы, вторичная аменорея, бесплодие, гиперпластические процессы эндометрия часто являются спутниками избыточного веса и ожирения. Во многих случаях БВ сочетается с дисбактериозом кишечника. В таком случае вагиноз можно рассматривать как проявление системного дисбиотического процесса, затрагивает не только микробиоту мочеполовой системы, но и эндогенную микрофлору в различных полостях макроорганизма при условии влияния на него каких-либо экзогенных и эндогенных факторов.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, избыточный вес, ожирение.

Початком статевого життя значною мірою зростає частота гінекологічних захворювань, серед яких переважають запальні захворювання сечостатевих органів, спричинені патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами [2,14,15,41,42]. Важливість проблеми полягає в можливих наслідках захворювань, що призводять до ускладнень, пов'язаних із репродуктивною функцією, зниження фертильності та якості життя хворих у цілому [3,6,12,33,38].

Серед запальних захворювань жіночої статевої системи вагініти посідають одне з провідних місць, і їхнє число неухильно збільшується. За даними статистичного підрахунку, вагініти діагностуються в кожної третьої жінки репродуктивного віку [9,10,14,35,40]. Поширеність вагінітів пов'язана зі зростанням числа статевих інфекцій, недотриманням гігієни інтимного життя, екологічними проблемами, зниженням імунної реактивності.

Мікробіота людини — це сукупність мікроорганізмів, які живуть у тілі і на його поверхні, а мікробом — сукупність їх генів і продуктів [4,28]. Термін «мікробіота» запропонований для позначення екологічного співтовариства коменсальних, симбіотичних і патогенних мікроорганізмів [21]. Як відомо, організм людини містить різні види мікроорганізмів, їх кількість у 3 рази перевищує клітинний склад тіла [34].

Склад мікробіоти піхви є динамічним і зазнає змін під дією гормональних коливань протягом усього життя жінки. Статеві стероїди регулюють баланс мікробіоценозу статевих шляхів, а також низку імунологічних процесів [4,35].

В основі зниження колонізаційної резистентності лежить порушення мікрофлори (нормофлори), яка запобігає заселенню відповідного тракту патогенними мікроорганізмами, або надмірне розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, що входять до складу нормального мікроценозу, і поширення їх за межі екологічної ніші [11].

Основними захворюваннями, що призводять до появи патологічних виділень зі статевих шляхів жінки, є бактеріальний вагіноз (БВ), вульвовагінальний кандидоз (ВВК) і аеробний вагініт, а також поєднання цих станів [4,17,24,32,36,39,40]. Крім інфекційного агента, у патогенезі цих процесів бере участь гормональний дисбаланс, здатний підтримувати хронічне запалення і перешкоджати повному одужанню пацієнтки.

Бактеріальний вагіноз — це одне з найпоширеніших вульвовагінальних захворювань у вигляді дисбіотичних порушень у піхвовому біотопі [5,25,26,44]. Захворювання супроводжується різким зниженням концентрації захисної лактофлори, насамперед лактобацил і біфідобактерій, та надмірним збільшенням багатокомпонентної умовно-патогенної і патогенної, переважно анаеробної, бактеріальної флори. Частота БВ у популяції коливається від 12% до 80% і залежить від контингенту обстежених жінок [7,8,14,20,37]. БВ виявляють у 80–87% жінок із патологічними вагінальними виділеннями.

Наявність БВ пов'язана з розвитком інфекційно-запальних захворювань в акушерсько-гінекологічній практиці [26,29]. Виникнення ендометриту, параметриту після інвазивних маніпуляцій і хірургічних втручань (гістеросальпінгографія, біопсія ендометрію, введення внутрішньоматкового контрацептиву, вишкрібання стінок порожнини матки, гістеректомія, кесарів розтин), а також підвищена сприйнятливість до інфекцій, що передаються статевим шляхом, особливо ВІЛ і генітального герпесу, можуть асоціюватися з БВ [26]. Останніми роками в літературі з'явилися повідомлення про епідеміологічний зв'язок БВ із неопластичними процесами шийки матки [6].

Значну роль у дисбіотичних порушеннях піхви відіграють гормональні зміни. Дослідження з використанням вагінальних мазків засвідчили, що існує тенденція до змін вагінальної флори у фолікулярну фазу, перші 14 днів менструального циклу, коли рівень естрогену високий. Жінки з ановуляторним менструальним циклом, з хронічним аномальним рівнем естрогенів і прогестерону мають підвищений ризик виникнення БВ.

Розвиток БВ може відбуватися за наявності запальних захворювань сечовивідного тракту,

патології, зумовленої дисбіозом кишечника, захворювань жовчовивідних шляхів, цукрового діабету, гельмінтозу, виразкової хвороби, патології вен малого таза, хронічної артеріальної гіпертензії, а також шкідливих умов праці, дії радіації, невиправданого тривалого знаходження у матці внутрішньоматкових контрацептивів та застосування комбінованих оральних контрацептивів, наявності хронічної персистуючої інфекції в організмі.

Вульвовагінальний кандидоз — це інфекційне ураження слизової оболонки вульви і піхви, яке спричиняють дріжджеподібні гриби роду *Candida*. Захворюваність на вагінальний кандидоз за останні 20 років значно зросла. Це одна з найчастіших причин симптомів вагініту в жінок репродуктивного віку, частота якого становить 20–25%, при цьому 70–75% жінок хворіють на ВВК хоча б 1 раз у житті, 45–50% – двічі і більше, у 14–28% відзначається рецидивний перебіг захворювання [32]. ВВК часто призводить до зниження якості життя, невротизації, спричиняє виникнення дизімунних станів, ендокринопатій і навіть розвиток неопластичних процесів.

За даними вітчизняних і зарубіжних авторів, у загальній видовій структурі ВВК домінує *Candida albicans,* яка ідентифікується у 80–90% пацієнтів [4,25]. Однак останніми роками спостерігається виражена тенденція до збільшення виявлення *non-albicans* видів *Candida* при вульвовагінітах грибкової етіології.

Патогенез ВВК складний і недостатньо вивчений. Установлено, що штами *Candida albicans*, виділені у хворих на кандидозний вульвовагініт і носіїв, істотно не різняться за низкою біохімічних характеристик, тому можна зробити висновок про провідну роль не властивостей збудника, а саме стану макроорганізму в розвитку ВВК.

Для клінічних проявів гострого ВВК характерним є рясні виділення з піхви, що мають сірувато-білий колір, творогоподібну консистенцію, кислуватий запах, відчуття свербіння та печіння в ділянці зовнішніх статевих органів і піхви. Під час гінекологічного огляду відмічається набряк і гіперемія слизової оболонки піхви і вульви. За відсутності лікування симптоми можуть тривати протягом 1,5–2 місяців.

Одним із факторів ризику порушення вагінального мікробіоценозу є висока частота обмінних порушень, зокрема, ожиріння [36]. Однак роботи, присвячені зміні нормоценозу піхви в жінок із надмірною масою тіла та ожирінням, нечисленні і суперечливі.

Недавні дослідження повідомили про змінене співвідношення різних вагінальних *Lactobacillus spp*. у жінок із надлишковою масою тіла, припускаючи, що ожиріння може впливати на стан вагінальної мікробіоти [23,31]. Частка *Lactobacillus iners* зростала, а *Lactobacillus crispatus* зменшувалася відповідно до категорій індексу маси тіла [23]. Домінуючий тип *L. iners* має значну асоціацію з ожирінням (відношення шансів (ВШ) 7,55 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,18 до 48,2)) порівняно з домінуючим типом *L. crispatus*. Таким чином, ожиріння в жінок репродуктивного віку асоціювалося з мікрофлорою шийки матки, в якій переважає *L. iners*.

У багатьох випадках БВ поєднується з дисбактеріозом кишечника. У такому разі вагіноз можна розглядати як прояв системного дисбіотичного процесу, що зачіпає не тільки мікробіоту сечостатевої системи, але й ендогенну мікрофлору в різних порожнинах макроорганізму за умови впливу на нього будь-яких екзогенних і ендогенних факторів. У разі переважання анаеробів у різних біотопах це порушення загалом можна назвати «анаеробіозом» і розцінювати як один із варіантів ендогенної інфекції з формуванням дисбіотичних вогнищ не тільки в урогенітальному тракті, але й у травній системі.

Дослідження Л.Ю. Карахалис та ін. (2016) показали відмінності у 2 рази в частоті виникнення ВВК у жінок із надмірною масою тіла (14,58%) порівняно з жінками з ожирінням (29,73%) віком 18–35 років. У 1,5 раза частіше в групі жінок з ожирінням спостерігався БВ (35,14% проти 20,83% у жінок із надмірною масою тіла). Під час обстеження жінок віком 36–49 років відмінність у частоті розвитку ВВК становила 6 разів (3,37% — у жінок із надмірною масою тіла, 20,29% — у жінок з ожирінням), а БВ — 3 рази (10,11% і 30,43% відповідно). Таким чином, автори наголошують, що зі збільшенням маси тіла зростає частота виникнення ВВК і БВ.

У цей час існують європейські та американські рекомендації з лікування пацієнток із БВ, розроблені відповідно IUSTI та Центрами з контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США [43]. Експертна рада Європейського керівництва з лікування вагінальних виділень (2018) (IUSTI/BOOЗ) рекомендує 5–7-добовий курс місцевого або перорального метронідазолу або 7-добовий курс інтравагінального кліндаміцину як першу лінію терапії неускладненого БВ у жінок залежно від особистого вибору і обставин.

У клінічній практиці відмічаються рецидивні форми БВ, пов'язані з розвитком резистентності до загальновживаних препаратів, у зв'язку з чим збільшується кількість випадків невдалого лікування [1,13,16,18,19]. Зокрема, щодо представників полімікробної ассоціації БВ відомий розвиток резистентності до метронідазолу в *Mobiluncus spp., Atopobium vaginae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma fermentans*, до метронідазолу і кліндаміцину — в *Mycoplasma genitalium, Leptotrichia spp*. Науковці відзначають, що на тлі монотерапії препаратами групи 5-нітроімідазолу частота рецидивів БВ досягає 40–65%, а у 20% розвивається кандидозний вульвовагініт. Системне застосування кліндаміцину ускладнюється діареєю, а місцеве — часто призводить до повної елімінації лактобактерій. Ряд досліджень засвідчують, що поєднання «ципрофлоксацин-тинідазол» є ефективним і оптимальним засобом антибактеріальної терапії БВ і неспецифічного вагініту. Комбінований лікарський засіб, який поєднує фторхінолон і нітроімідазол у дозах, оптимальних для використання як в амбулаторній, так і у стаціонарній практиці, спрямований на досягнення більш стійкого терапевтичного ефекту при добрій переносимості препарату та зручності його використання.

Лікування БВ антибактеріальними препаратами швидко усуває симптоми. Однак антибактеріальна терапія приводить до зниження колонізаційної резистентності вагінального біотопу та чутливості до антибіотиків, а також до пригнічення лактобацил. Це призводить до потенціювання загальних процесів дисбактеріозу (рецидиву) і підтримує лужне середовище. Лужне середовище пригнічує ріст лактобактерій, у результаті формується накопичення штамів, що не продукують пероксиди. У разі застосування антимікробних препаратів не відновлюється кисле середовище піхви — найважливіший фактор протиінфекційного захисту [16].

У зв'язку з вираженою тенденцією до поширення ВВК актуальною є проблема його лікування. Основною метою лікування ВВК є ерадикація збудника за допомогою місцевих і системних антимікотичних засобів. Згідно з вітчизняними і зарубіжними інструкціями з ведення пацієнток із ВКК, пріоритетним у терапії захворювання є застосування топічних форм антимікотичних засобів азолового ряду. Так, в Європейських клінічних рекомендаціях (European International Union against sexually transmitted infections guideline on the management of vaginal discharge, 2018) для лікування гострих форм кандидозу рекомендують клотримазол, міконазол і еконазол. Незважаючи на згадку в тексті рекомендацій поліенових макролідів (ністатин), група європейських експертів вважає, що перевагу в терапії гострих форм ВВК слід надавати азолям як найбільш ефективним і безпечним лікарським засобам. Американські та канадські експерти (CDC, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 і Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections, 2016) при гострих формах захворювання також рекомендують одноразові або нетривалі (2–3-добові) схеми терапії препаратами азолового ряду, вважаючи їх ефективнішими зв поліенові макроліди (ністатин) [43].

В останньому перегляді рекомендацій Міжнародної спілки для боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом, (IUSTI) наведено декілька можливих варіантів лікування ВВК, що включають системну та місцеву терапію [30]. Перевагами застосування місцевих антимікотиків є відсутність системного впливу на організм, що особливо важливо під час вагітності; відносно невелика кількість побічних ефектів і можливість створення високої концентрації лікарського засобу в зоні ураження. Водночас досить часто пацієнтки надають перевагу системній пероральній терапії порівняно з вагінальним застосуванням. За результатами порівняльних досліджень, лікування антимікотиками місцевої дії не сприяє зменшенню числа рецидивів захворювання, оскільки в разі їх застосування не виключається можливість існування джерела реінфекції в кишечнику. Лікування топічними протигрибковими засобами може ускладнитися виникненням контактного дерматиту.

Аналізуючи рекомендовані IUSTI схеми лікування ВВК, слід відмітити наявність двох препаратів для системної терапії: ітраконазолу та флуконазолу. Обидва мають ступінь рекомендацій 1А. Водночас варто зазначити, що останніми роками спостерігається певне зниження чутливості *Candida spp.* до флуконазолу. Дослідження видового складу та резистентності клінічних ізолятів *Candida spp.* до сучасних антимікотиків, проведені В.В. Новиковою та ін. (2017), показали, що чутливість *C. albicans* до деяких представників групи азолів становить: до клотримазолу — 33,3%, до кетоконазолу — 11,1%, до флуконазолу — 9,3%.

Ітраконазол — це один із препаратів триазолового ряду, який почали застосовувати для лікування ВВК дещо пізніше порівняно з флу-

коназолом. Ітраконазол є досить привабливою альтернативою, тому що має високу активність проти всіх штамів роду *Candida* і низьку частоту реінфікування. Ефективність його доведена в багатьох дослідженнях.

Дослідження останніх років показали високу ефективність ітраконазолу в лікуванні хворих на рецидивний ВВК. Так, у дослідженні А.О. Огородника та ін. (2017) доведена висока ефективність і безпечність ітраконазолу (Фуніту) для лікування рецидивного ВВК (при доведеній чутливості виділених штамів *Candida*) [22]. Жінкам основної групи призначали Фуніт по 0,1 г 2 рази на добу протягом 7 діб, а потім протягом 6 менструальних циклів по 0,1 г у першу добу циклу в періоді преконцепційної підготовки. Групу порівняння становили жінки, які отримували місцеве лікування антимікотиком (похідним імідазолу) 0,1 г по 1 вагінальній таблетці протягом 6 діб. Після лікування в групі застосування Фуніту позитивна динаміка відзначена у 100% пацієнток, а клінічне і лабораторне одужання — у 90% випадків. У групі порівняння позитивна динаміка виявлена у 80% пацієнток, а показник клінічного та лабораторного одужання становив 69% випадків. Прихильність до лікування при системній терапії інтраконазолом дорівнювала 97,2% проти 82,3% у групі порівняння.

Через 3 місяці під час контрольного дослідження у 95% жінок, які застосовували Фуніт, та у 65% пацієнток із групи, що приймали препарат порівняння, не виявлено клінічних і лабораторних ознак рецидиву ВВК. Схожі дані отримані і за результатами досліджень С.А. Рябова та ін. (2017) [27]. Порівнювали ефективність 3-, 4-, 5-добових схем призначення ітраконазолу у хворих із рецидивним характером процесу і виявили, що застосування препарату в дозі 200 мг протягом 4 діб є найоптимальнішим.

Отже, на сьогодні важливим аспектом успішності призначеної терапії є її відповідність терапевтичним режимам, зазначеним в авторитетних європейських керівництвах, таких як IUSTI. При цьому слід враховувати локальні дані стосовно антимікотикорезистентності і призначати рекомендовані препарати після підтвердження чутливості до них виділених у пацієнток штамів *Candida*. Системне застосування ітраконазолу є ефективним методом лікування гострого і рецидивного ВВК у разі призначення його в режимах, підтверджених результатами клінічних досліджень.

З метою підвищення ефективності лікування поєднання ВВК і БВ у роботі С.А. Пандей (2020) запропоновано додаткове застосування за 1–2 год до комбінованої терапії (міконазол і метронідазол) місцевої корекції 0,01% розчину препарату мірамістину.

Таким чином, огляд літературних джерел свідчить, що БВ і ВВК залишаються одними з найпоширеніших гінекологічних патологій, і до сьогодні не існує єдиного погляду на те, чи є ці інфекції ендогенними чи екзогенними, остаточно не визначені підходи до лікування, критерії виліковності, профілактичні заходи рецидивування. Головною проблемою в лікуванні БВ і ВВК на сучасному етапі залишається відсутність тривалого ефекту від проведеної терапії та часті рецидиви захворювання.

У науковій літературі зустрічаються поодинокі роботи з дослідження мікробіоценозу та його корекції в жінок із надмірною масою тіла та ожирінням, а наведені дані є суперечливими. Пошук нових ефективних підходів до лікування жінок із порушеннями біоценозу піхви та надлишковою масою тіла чи ожирінням є актуальним і практично значущим.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abashova EI, Shalina MA, Yarmolinskaya MI, Misharina EV. (2017). Optimizatsiya kompleksnoy terapii bakterialnogo vaginoza u zhenschin reproduktivnogo vozrasta. Akusherstvo i ginekologiya. 11: 134–140. [Абашова ЕИ, Шалина МА, Ярмолинская МИ, Мишарина ЕВ. (2017). Оптимизация комплексной терапии бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 11: 134–140]. URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.11.134-140.
2. Alyautdina OS, Esina EV. (2019, Oct-Dec). Immunological Methods for Treatment of Vulvovaginal Infections in the Preconception Period. J Med Life. 12 (4): 368–373. doi: 10.25122/jml-2019-0068. PMID: 32025255; PMCID: PMC6993294.
3. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. (2018, Feb 14). Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. CellHostMicrobe. 23 (2): 159–168. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.013. PMID: 29447695.
4. Andreeva EN, Absatarova YuS. (2019). Endokrinnyie aspektyi vedeniya patsientok s vaginalnyimi infektsiyami. Akusherstvo i ginekologiya. 3: 141–146. [Андреева ЕН, Абсатарова ЮС. (2019). Эндокринные аспекты ведения пациенток с вагинальными инфекциями. Акушерство и гинекология. 3: 141–146]. URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.141-146.
5. Apolihina IA, Efendieva ZN. (2019). Sovremennyie napravleniya v lechenii bakterialnogo vaginoza. Akusherstvo i ginekologiya. 12: 193–196. [Аполихина ИА, Эфендиева ЗН. (2019). Современные направления в лечении бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 12: 193–196]. URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12: 193-196.
6. Champer M, Wong AM, Champer J, Brito IL, Messer PW, Hou JY, Wright JD. (2018, Feb). The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. BJOG. 125 (3): 309–315. doi: 10.1111/1471-0528.14631. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28278350.

7. Chilova RA, Proklova GF, Goncharenko NV. (2020). Problemyi differentsialnoy diagnostiki i lecheniya bakterialnogo vaginoza. RMZh. Mat i ditya. 3 (1): 39–43. [Чилова РА, Проклова ГФ, Гончаренко НВ. (2020). Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза. РМЖ. Мать и дитя. 3 (1): 39–43]. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-39-43.
8. Coudray MS, Madhivanan P. (2020). Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 245: 143–148.
9. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. (2017, Nov-Dec). Aerobic vaginitis: no longer a stranger. Res Microbiol. 168 (9–10): 845–858. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.004. Epub 2017 May 11. PMID: 28502874.
10. Giovanini AF, Lobas A, Reisdoerfer G. (2019). Bacterial Vaginosis and Desquamative Inflammatory Vaginitis. N. Engl J Med. 380: 1088–1089. doi: 10.1056/NEJMc1900134.
11. Gruzevskiy AA. (2017). Kolonizatsionnaya rezistentnost pri vaginalnom disbioze: sostoyanie gumoralnogo i kletochnogo zvenev. Vestnik morskoy meditsinyi. 4 (77): 103–107. [Грузевский АА. (2017). Колонизационная резистентность при вагинальном дисбиозе: состояние гуморального и клеточного звеньев. Вестник морской медицины. 4 (77): 103–107].
12. Gupta S, Kakkar V, Bhushan I. (2019, Nov). Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. Microb Pathog. 136: 103696. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103696. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31449855.
13. Hilbert DW, Smith WL, Paulish—Miller TE, Chadwick SG, Toner G, Mordechai E et al. (2016). Utilization of molecular methods to identify prognostic markers for recurrent bacterial vaginosis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 86 (2): 231–242. URL: http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.003.
14. Holianovskyi OV, Mekhedko VV, Budchenko MA. (2017). Suchasni pidkhody do likuvannia bakterialnoho vahinozu ta zmishanykh nespetsyfichnykh vahinitiv. Zdorove zhenshchyny. 8: 89–95. [Голяновський ОВ, Мехедко ВВ, Будченко МА. (2017). Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів. Здоровье женщины. 8: 89–95].
15. Kalia N, Singh J, Kaur M. (2020, Jan 28). Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. Ann ClinMicrobiolAntimicrob. 19 (1): 5. doi: 10.1186/s12941-020-0347-4. PMID: 31992328; PMCID: PMC6986042.
16. Kira EF, Rastorgueva LI, Halturina YuV, Pushkina VV. (2020). Infektsii vlagalischa. Dvuhetapnyiy metod lecheniya. Akusherstvo i ginekologiya. 4: 201–208. [Кира ЕФ, Расторгуева ЛИ, Халтурина ЮВ, Пушкина ВВ. (2020). Инфекции влагалища. Двухэтапный метод лечения. Акушерство и гинекология. 4: 201–208]. URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.201-208.
17. Kovalyik VP, Matushevskaya EV, Vladimirova EV. (2018). Vaginalnyie vyideleniya u zhenschin bez riska infektsiy, peredavaemyih polovyih putem. Akusherstvo i ginekologiya. 12: 171–176. [Ковалык ВП, Матушевская ЕВ, Владимирова ЕВ. (2018). Вагинальные выделения у женщин без риска инфекций, передаваемых половых путем. Акушерство и гинекология. 12: 171–176]. URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.12.171-176.
18. Lee CY, Cheu RK, Lemke MM, Gustin AT, France MT, Hampel B, Thurman AR, Doncel GF, Ravel J, Klatt NR, Arnold KB. (2020, Dec 1). Quantitative modeling predicts mechanistic links between pre-treatment microbiome composition and metronidazole efficacy in bacterial vaginosis. Nat Commun. 11 (1): 6147. doi: 10.1038/s41467-020-19880-w.
19. Luchiari HR, Ferreira CS, Golim MA, Silva MG, Marconi C. (2016, Mar). Cervicovaginal bacterial count and failure of metronidazole therapy for bacterial vaginosis. Int J Gynaecol Obstet. 132 (3): 297–301. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.08.003. Epub 2015 Nov 29. PMID: 26674316.
20. Nasioudis D, Linhares I, Ledger W, Witkin S. (2016). Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 124 (1): 61–69. URL: http://doi.org/10.1111/1471–0528.14209.
21. Nikonov EL, Gurevich KG. (2017). Mikrobiota razlichnyih lokusov organizma. Nauchnyiy doklad. M: Rossiyskaya akademiya nauk. [Никонов ЕЛ, Гуревич КГ. (2017). Микробиота различных локусов организма. Научный доклад. М: Российская академия наук].
22. Ogorodnik AA, Davyidova YuV. (2017). Effektivnost itrakonazola v prekontseptsionnoy profilaktike retsidiviruyuschego vulvovaginalnogo kandidoza. Perinatologiya i pediatriya. 2 (70): 74–78. [Огородник АА, Давыдова ЮВ. (2017). Эффективность итраконазола в преконцепционной профилактике рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Перинатология и педиатрия. 2 (70): 74–78].
23. Oh HY, Seo S-S, Kong J-S, Lee J-K, Kim MK. (2015). Association between obesity and cervical microflora dominated by Lactobacillus iners in Korean women. J Clin Microbiol. 53: 3304—3309. doi: 10.1128/JCM.01387–15.
24. Pustotina OA, Ostromenskiy VV. (2019). Obzor sovremennyih rekomendatsiy vedeniya zhenschin s vyideleniyami iz polovyih putey. Akusherstvo i ginekologiya. 5: 180–184. [Пустотина ОА, Остроменский ВВ. (2019). Обзор современных рекомендаций ведения женщин с выделениями из половых путей. Акушерство и гинекология. 5: 180–184]. URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.180-184.
25. Recine N, Palma E, Domenici L, Giorgini M, Imperiale L, Sassu C, Musella A, Marchetti C, Muzii L, Benedetti Panici P. (2016, Jan). Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using Lactobacillus rhamnosus BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. ArchGynecolObstet. 293 (1): 101–107. doi: 10.1007/s00404-015-3810-2. Epub 2015 Jul 5. PMID: 26142892.
26. Redelinghuys MJ, Geldenhuys J, Jung H, Kock MM. (2020, Aug 11). Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. Front Cell Infect Microbiol. 10: 354. doi: 10.3389/fcimb.2020.00354. PMID: 32850469; PMCID: PMC7431474.
27. Ryabova SA, Prihodko AV, Tezikov YuV, Lipatov IS, Krasnova NA, Kalinkina OB, Hudyakova LN. (2017). Novyiy prakticheskiy vzglyad na terapiyu vulvoginalnogo kandidoza. Prakticheskaya meditsina. 7 (108): 134–137. [Рябова СА, Приходько АВ, Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Краснова НА, Калинкина ОБ, Худякова ЛН. (2017). Новый практический взгляд на терапию вульвогинального кандидоза. Практическая медицина. 7 (108): 134–137].
28. Schooley RT. (2018). The human microbiome: implications for health and disease, including HIV infection. Top Antivir Med. 26 (3): 75–78.
29. Serov VN. (2016). Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pomoschi v akusherstve i ginekologii. Pod red. VN Serova, GT Suhih, VN Prilepskoy, VE Radzinskogo. M: GEOTAR-Media: 1136. [Серов ВН. (2016). Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. ВН Серова, ГТ Сухих, ВН Прилепской, ВЕ Радзинского. М: ГЭОТАР-Медиа: 1136].
30. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. (2018, Nov). 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 29 (13): 1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451.
31. Si J, You HJ, Yu J, Sung J, Ko G. (2017, Jan 11). Prevotella as a Hub for Vaginal Microbiota under the Influence of Host Genetics and Their Association with Obesity. Cell Host Microbe. 21 (1): 97–105. doi: 10.1016/j.chom.2016.11.010.
32. Sobel JD. (2016, Jan). Recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol. 214 (1): 15–21. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
33. Stapleton AE. (2016, Dec). The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. Microbiol Spectr. 4 (6): 10. 1128/microbiolspec.UTI-0025–2016. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016. PMID: 28087949; PMCID: PMC5746606.
34. Tabeeva GI, Dumanovskaya MR, Chernuha GE, Priputnevich TV. (2020). Sovremennyie predstavleniya o mikrobiote v ginekologii.Akusherstvo i ginekologiya. 2: 38–44. [Табеева ГИ, Думановская МР, Чернуха ГЕ, Припутневич ТВ. (2020). Современные представления о микробиоте

в гинекологии.Акушерство и гинекология. 2: 38–44]. URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.

35. Tkachenko LV, Uglova ND, Sviridova NI, Skladanovskaya TV. (2018). Sovremennyiy podhod k lecheniyu vulvovaginalnyih infektsiy. Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya. 4 (22): 52–58. [Ткаченко ЛВ, Углова НД, Свиридова НИ, Складановская ТВ. (2018). Современный подход к лечению вульвовагинальных инфекций. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 4 (22): 52–58]. doi: 10.24411/2303-9698-2018-14006.
36. Tsimaris P, Giannouli A, Tzouma C, Athanasopoulos N, Creatsas G, Deligeoroglou E. (2019, Dec 9). Alleviation of vulvovaginitis symptoms: can probiotics lead the treatment plan? Benef Microbes. 10 (8): 867–872. doi: 10.3920/BM2019.0048. PMID: 31965832.
37. Ulyanova IO, Makarenko TA, Kuznetsova DE. (2020). Opyit primeneniya kombinirovannogo preparata mestnogo deystviya, soderzhaschego ternidazol, v lechenii bakterialnogo vaginoza. Akusherstvo i ginekologiya. 2: 174–177. [Ульянова ИО, Макаренко ТА, Кузнецова ДЕ. (2020). Опыт применения комбинированного препарата местного действия, содержащего тернидазол, в лечении бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2: 174–177]. URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.174–177.
38. van de Wijgert JHHM, Jespers V. (2017 Nov-Dec). The global health impact of vaginal dysbiosis. Res Microbiol. 168 (9–10): 859–864. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28257809.
39. Vazquez F, Fernandez-Blazquez A, Garcia B. Vaginosis. (2019, Nov). Vaginal microbiota. Enferm Infecc Microbiol Clin. 37 (9): 592–601. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2018.11.009. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30594321.
40. Wang ZL, Fu LY, Xiong ZA, Qin Q, Yu TH, Wu YT, Hua YY, Zhang YH. (2016, Feb). Diagnosis and microecological characteristics of aerobic vaginitis in outpatients based on preformed enzymes. Taiwan J Obstet Gynecol. 55 (1): 40–44. doi: 10.1016/j.tjog.2015.06.012. PMID: 26927246.
41. WHO. (2020). Sexually Transmitted and Other Reproductive Tract Infections. URL: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9241592656/en/.
42. Wojkowska-Mach J, Pomorska-Wesolowska M, Romanik M, Romaniszyn D. (2021, Jan 5). Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Profiles of Microorganisms Associated with Lower Reproductive Tract Infections in Women from Southern Poland-Retrospective Laboratory-Based Study. Int J Environ Res Public Health. 18 (1): 335. doi: 10.3390/ijerph18010335. PMID: 33466345; PMCID: PMC7794702.
43. Workowski KA, Bolan GA. (2015). Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm. 64 (RR-03): 1–137.
44. Xiao B, Wu C, Song W, Niu X, Qin N, Liu Z, Xu Q. (2019, Jun 11). Association Analysis on Recurrence of Bacterial Vaginosis Revealed Microbes and Clinical Variables Important for Treatment Outcome. Front Cell Infect Microbiol. 9: 189. doi: 10.3389/fcimb.2019.00189.

Відомості про авторів:

Гаспарян Каріне Артурівна – аспірант ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка НАМН України О.М. Лук'янової НАМН України» м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0003-2894-1411.

Стаття надійшла до редакції 13.07.2021 р.; прийнята до друку 15.09.2021 р.

19th International Conference on

paediatrics and Pediatric Cardiology

Pediatric meetings consistently been at the unmistakable quality to help and support the logical and techno analysts. After a fruitful occasion during 2021 we are special to report **Pediatric Cardiology 2022 named 19th International Conference on paediatrics and Pediatric Cardiology** which is booked on May 18–9, 2022 **online course/virtual occasion.**

Online occasion plans to help all researchers and researchers from everywhere the world in conveying their thoughts by a protected and effective occasion. The objective of online occasion is to make global online occasions as protected as conceivable from general wellbeing dangers of the Covid-19 with specialized help to have for occasions. Gathering Series consistently been at the bleeding edge to help and support the logical and techno analysts and will be in future as well. We invite the support of Directors, Presidents, CEOs, delegates and modern chiefs from Pediatric Pharmaceutical and Healthcare areas making it a stage for worldwide systems administration advancing business connections, trading thoughts, energizes the impending explores and scientists

An online course is a drawing in online occasion where a speaker or little gathering of speakers, conveys a show to an enormous crowd where in the crowd who join in live can type questions/leave criticism utilizing the accessible intelligent apparatuses. It considers live association among moderator and the online participants. Participants can collaborate by means of talk and informing and utilize their receivers to talk during the Q&A segment. Once enrolled for the online class you get an email (typically 2 days before the occasion) with a web address, from PC or PC click on the web address of the online course.

More information: https://pediatriccardiology.conferenceseries.com/europe/

УДК 618.3-089.888.11+57.16:616.34-007.272-002.6

В.Л. Дронова[1], О.І. Дронов[1,2,3], О.М. Мокрик[1], П.П. Бакунець[1,2,3], Ю.П. Бакунець[1,2,3]

Клінічний випадок гострої кишкової непрохідності під час вагітності в пацієнтки з ектракорпоральним заплідненням та великим інтергенетичним інтервалом

[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
[3]Київська міська клінічна лікарня № 10, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 77-82; doi 10.15574/PP.2021.87.77

For citation: Dronova VL, Dronov OI, Mokrik OM, Bakunets PP, Bakunets YuP. (2021). Clinical case of sharp bowel obstruction during pregnancy for a patient with an extracorporal impregnation and large intergenic interval. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(87): 77-82. doi 10.15574/PP.2021.87.77

Велике значення в розвитку гострої кишкової непрохідності (ГКН) має зміна кінетики кишечника в період вагітності. У вагітних сповільнюється ритмічна функція кишечника внаслідок підвищення порогу збудливості його рецепторів до біологічно активних речовин.

Наведено огляд сучасних літературних джерел з проблеми гострої кишкової непрохідності у вагітних.

За даними зарубіжних літературних джерел, частота кишкової непрохідності у вагітних становить 1:3600–1:66000, а ускладнення хвороб органів травлення посідають 4-те місце серед причин материнської смертності під час вагітності — 9%.

За даними вітчизняних наукових джерел, частота, з якою кишкова непрохідність зустрічається у вагітних, дорівнює 1:40000–1:50000 пологів, летальність досягає 35–50%, мертвонароджуваність — 60–75%.

Розвиток захворювання спричиняють фізіологічні зміни в організмі вагітної жінки. Зі збільшенням терміну вагітності відбуваються зміни анатомічних взаєморозташувань органів черевної порожнини. Починаючи з II триместру вагітності, матка виходить за межі малого тазу та поступово займає всю черевну порожнину. Збільшення розміру матки, обумовлене гіпертрофією та гіперплазією м'язових волокон, навколоплодовими водами, ростом плода, призводить до підвищення внутрішньочеревного тиску, зміщення тонкого кишечника та поперечково-ободової кишки доверху, тим самим створюючи умови для здавлювання петель кишечника, вузлоутворення, розвитку закрепів.

Представлено сучасну класифікацію, клініку, діагностику та методи лікування цієї хірургічної патології.

Описано **клінічний випадок** гострої кишкової непрохідності у 51-річної вагітної з шостою бажаною вагітністю, яка настала в результаті допоміжних репродуктивних технологій та великим інтергенетичним інтервалом.

Лікування кишкової непрохідності у вагітних здійснюють і хірург, і акушер-гінеколог. Консервативні лікувальні заходи проводяться одночасно з діагностичними процедурами. Відсутність ефекту від консервативної терапії протягом 2 год є показанням для оперативного втручання. Основна мета хірургічного втручання — усунути причини кишкової непрохідності та відновити функцію кишечника. Обсяг оперативного втручання визначається в кожному конкретному випадку індивідуально та залежить від виду ГКН й давності захворювання.

Обрана тактика ведення передопераційного періоду, обсяг виконаного оперативного втручання, анестезіологічне забезпечення та адекватне ведення післяопераційного періоду дають змогу вилікувати гостру хірургічну патологію, зберегти бажану вагітність, уникнути розвитку акушерських і хірургічних гнійно-септичних ускладнень.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гостра кишкова непрохідність, вагітність, екстракорпоральне запліднення, великий інтергенетичний інтервал.

Clinical case of sharp bowel obstruction during pregnancy for a patient with an extracorporal impregnation and large intergenic interval

V.L. Dronova[1], O.I. Dronov[1,2,3], O.M. Mokrik[1], P.P. Bakunets[1,2,3], Yu.P. Bakunets[1,2,3]

[1]SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
[2]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[3]Kyiv regional clinical hospital No.10, Ukraine

The great importance in the development of acute intestinal obstruction (AIO) is the change in intestinal kinetics during pregnancy. In pregnant women, the rhythmic function of the intestine slows down due to an increase in the threshold of excitability of its receptors to biologically active substances.

The article provides an overview of modern literary sources on the problem of acute intestinal obstruction in pregnant women.

According to foreign literature sources, the incidence of intestinal obstruction in pregnant women is 1:3600–1:66000, and complications of diseases of the digestive system rank 4th among the causes of maternal mortality during pregnancy — 9%.

According to domestic scientific sources, the frequency with which intestinal obstruction occurs in pregnant women is 1:40000–1:50000 births, mortality reaches 35–50%, stillbirth — 60–75%.

The development of the disease is caused by physiological changes in the body of a pregnant woman. With increasing gestational age there are changes in the anatomical arrangement of the abdominal organs. From the second trimester of pregnancy, the uterus extends beyond the pelvis and gradually occupies the entire abdominal cavity. The increase in the size of the uterus due to hypertrophy and hyperplasia of muscle fibers, amniotic fluid, fetal growth, leads to increased intra-abdominal pressure, displacement of the small intestine and lumbar colon up, thereby creating conditions for compression of intestinal loops, nodules, development.

The modern classification, clinic, diagnostics and methods of treatment of this surgical pathology are presented.

The author presents his own clinical case of acute intestinal obstruction in a 51-year-old pregnant woman with the sixth desired pregnancy, which occurred as a result of assisted reproductive technologies and a large intergenetic interval.

Both surgeon and obstetrician-gynecologist treat intestinal obstruction in pregnant women. Conservative treatment is carried out simultaneously with diagnostic procedures. No effect of conservative therapy for 2 hours is an indication for surgery. The main purpose of surgery is to eliminate the causes of intestinal obstruction and restore bowel function. The scope of surgery is determined in each case individually and depends on the type of AIO and the age of the disease.
The chosen tactics of the preoperative period, the volume of surgery, anesthesia and adequate management of the postoperative period can cure acute surgical pathology, maintain the desired pregnancy, avoid the development of obstetric and surgical purulent-septic complications.
The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.
No conflict of interest was declared by the authors.
Key words: sharp bowel obstruction, pregnancy, extracorporal impregnation, large intergenic interval.

Клинический случай острой кишечной непроходимости во время беременности у пациентки с экстракорпоральным оплодотворением и большим интергенетическим интервалом

В.Л. Дронова[1], О.И. Дронов[1,2,3], А.М. Мокрик[1], А.Н. Бакунец[1,2,3], Ю.П. Бакунец[1,2,3]

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

[2]Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

[3]Киевская областная клиническая больница № 10, Украина

Большое значение в развитии острой кишечной непроходимости (ОКН) имеет изменение кинетики кишечника в период беременности. У беременных замедляется ритмическая функция кишечника вследствие повышения порога возбудимости его рецепторов к биологически активным веществам.
Приведен обзор современных литературных источников по проблеме острой кишечной непроходимости у беременных.
По данным зарубежных литературных источников, частота кишечной непроходимости у беременных составляет 1:3600–1:66000, а осложнения болезней органов пищеварения занимают 4-е место среди причин материнской смертности во время беременности — 9%.
По данным отечественных научных источников, частота, с которой кишечная непроходимость встречается у беременных, равно 1:40000–1:50000 родов, летальность достигает 35–50%, мертворождаемость — 60–75%.
Развитие заболевания вызывают физиологические изменения в организме беременной женщины. С увеличением срока беременности происходят изменения анатомического взаиморасположения органов брюшной полости. Начиная со II триместра беременности, матка выходит за пределы малого таза и постепенно занимает всю брюшную полость. Увеличение размера матки, обусловленное гипертрофией и гиперплазией мышечных волокон, околоплодными водами, ростом плода, приводит к повышению внутрибрюшного давления, смещение тонкого кишечника и пояснично-ободочной кишки вверх, тем самым создавая условия для сдавливания петель кишечника, узлообразования, развития запоров.
Представлена современная классификация, клиника, диагностика и методы лечения этой хирургической патологии.
Описан клинический случай острой кишечной непроходимости у 51-летней беременной с шестой желанной беременностью, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий и большим интергенетическим интервалом.
Лечение кишечной непроходимости у беременных осуществляют и хирург, и акушер-гинеколог. Консервативные лечебные мероприятия проводятся одновременно с диагностическими процедурами. Отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 2 ч является показанием для оперативного вмешательства. Основная цель хирургического вмешательства — устранить причины кишечной непроходимости и восстановить функцию кишечника. Объем оперативного вмешательства определяется в каждом конкретном случае индивидуально и зависит от вида ОКН и давности заболевания.
Выбранная тактика ведения предоперационного периода, объем выполненного оперативного вмешательства, анестезиологическое обеспечение и адекватное ведение послеоперационного периода позволяют вылечить острую хирургическую патологию, сохранить желаемую беременность, избежать развития акушерских и хирургических гнойно-септических осложнений.
Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие женщины.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, беременность, экстракорпоральное оплодотворение, большой интергенетический интервал.

Гостра кишкова непрохідність (ГКН) — це патологічний синдром, що об'єднує різні захворювання, які призводять до порушення пассажу по кишці внаслідок механічної перепони або недостатньої рухової функціїї кишки.

За даними зарубіжних літературних джерел, частота кишкової непрохідності у вагітних становить 1:3600–1:66000, а ускладнення хвороб органів травлення посідають 4-те місце серед причин материнської смертності під час вагітності — 9%.

За даними вітчизняних наукових джерел, частота, з якою кишкова непрохідність зустрічається у вагітних, дорівнює 1:40000–1:50000 пологів, летальність досягає 35–50%, мертвонароджуваність — 60–75% [1].

У 70% жінок ця патологія реєструється в II–III триместрі вагітності, рідше — у I триместрі (15,5%), значно рідше – у пологах і післяпологовому періоді.

Розвиток захворювання спричиняють фізіологічні зміни в організмі вагітної жінки. Зі збільшенням терміну вагітності відбуваються зміни анатомічних взаєморозташувань органів черевної порожнини. Починаючи з II триместру вагітності, матка виходить за межі малого тазу та поступово займає всю черевну порожнину. Збільшення розміру матки, обумовлене гіпертрофією та гіперплазією м'язових волокон, навколоплодовими водами, ростом плода, призводить до підвищення внутрішньочеревного тиску, зміщення тонкого кишечника та поперековоободової кишки доверху, тим самим створюючи умови для здавлювання петель кишечника, вузлоутворення, розвитку закрепів.

З іншого боку, опускання голівки плода в малий таз наприкінці вагітності, вилив навко-

лоплодових вод обумовлюють зменшення об'єму матки та внутрішньочеревного тиску після пологів. Різке зниження внутрішньочеревного тиску призводить до раптового переміщення тонкого кишечника, підвищення рухомості петель кишечника, що також може спричинити вузлоутворення, заворот, тобто розвиток странгуляційної кишкової непрохідності.

Велике значення в розвитку ГКН має зміна кінетики кишечника в період вагітності. У вагітних сповільнюється ритмічна функція кишечника внаслідок підвищення порогу збудливості його рецепторів до біологічно активних речовин. Простагландини підвищують тонус гладкої мускулатури та здатні активізувати кишечник, але під час вагітності він стає несприйнятливим до фізіологічних подразників, тому що надмірне підвищення перистальтики кишечника внаслідок загальної з маткою іннервації може активізувати її скоротливу діяльність. Отже, зниження тонусу кишечника під час вагітності є захисною реакцією. Підвищення концентрації прогестерону та його метаболітів за фізіологічного перебігу вагітності викликає активацію інгібуючого гастроінтестінального гормону, який також викликає розслаблення гладких м'язів, у тому числі кишечника [3].

Здавлювання кишечника маткою в другій половині вагітності призводить до венозного стазу, часткового порушення кровопостачання кишечника, а це відображається на його перистальтиці та евакуаторній функції. Під час вагітності характерним є гіпокінетичний тип моторики товстого кишечника зі зменшенням амплітуди перистальтичних і тонічних скорочень у разі нормальних показників частоти скорочень [3]. Гіпотонія кишечника призводить до розвитку дискінезії та закрепів, що можна віднести до факторів розвитку ГКН.

Порушення рухової активності кишечника значною мірою визначається психогенними факторами. За літературними даними, майже у всіх вагітних, які страждають на закрепи, спостерігаються явища неврозу: тривожність, емоційна лабільність, безпричинні страхи [3]. До інших факторів ризику виникнення ГКН належать хронічні запальні процеси, злуки, зрощення, ускладнений перебіг післяопераційного періоду в минулому.

Класифікація ГКН (за морфофункціональним принципом):

1. Динамічна (функціональна) непрохідність:

— спастична;

— паралітична;

2. Механічна непрохідність:

— странгуляційна:

а) защемлення в грижових воротах;

б) заворот;

в) вузлоутворення.

— обтураційна:

а) обтурація кишки ззовні (пухлиною, запальним інфільтратом);

б) обтурація просвіту стороннім тілом (каловим або жовчним конкрементом; безоаром);

в) обтурація внаслідок патологічних процесів у стінці кишки (пухлина, рубцева стриктура, запальні зміни стінки);

— змішана:

а) інвагінація;

б) спайкова.

За рівнем обструкції виділяють тонкокишкову (високу та низьку) і товстокишкову непрохідність. За розвитком патологічного процесу виділяють три стадії:

— гостре порушення кишкового пасажу;

— розлад внутрішньостінкової кишкової гемоциркуляції;

— перитоніт.

Клініка

Клінічні прояви захворювання у вагітних залежать від варіанта та рівня кишкової непрохідності й терміну вагітності. Біль, як правило, є передвісником початку захворювання. Біль носить сильний характер. На початковому етапі розвитку ГКН має відмежований характер, потім стає розлитим, поширюється по всьому животу, а також може мати і нападоподібний характер. З часом напади болю (перистальтика кишечника) припиняються, що свідчить про розвиток паралічу кишечника та є несприятливою прогностичною ознакою.

Блювання виникає майже одночасно з больовим синдромом. На початку захворювання блювотні маси містять залишки їжі, у подальшому стають жовчними, зеленуватими, потім приєднується «калове» блювання, що також є несприятливою прогностичною ознакою. Блювання може бути безперервним за високої кишкової непрохідності та носити одноразовий, рідкий характер за низької кишкової непрохідності. Досить часто блювання супроводжується гикавкою та відрижкою.

Патогномонічні симптоми, такі як припинення відходження газів та калових мас, розвиток метеоризму, на жаль, не є абсолютними за поєднання кишкової непрохідності та вагітності. У разі високої кишкової непрохідності у

вагітних можливе випорожнення з відходженням газів із нижніх відділів кишечника, однак воно не несе відчуття спорожнення кишечника та полегшення. Затримка газів супроводжується метеоризмом — здуттям кишечника та припиненням його перистальтики.

Діагностика

Специфічні симптоми ГКН виявляються під час огляду живота, пальпації, перкусії та аускультації кишечника [4]. Під час вагітності збільшений у розмірах за рахунок вагітної матки живіт приховує свою асиметрію та метеоризм.

При пальпації живіт м'який, болісний, може спостерігатися підвищення тонусу матки. За перкусії характерною ознакою є тимпаніт з металічним відтінком (симптом Ківуля), ділянки здуття кишечника та інколи накопичення рідини в петлях кишечника та черевній порожнині. Під час аускультації можна почути високотональні звуки внаслідок переміщення рідини і газів, «шум падаючої краплі» — переміщення рідини в сильно роздутих петлях кишечника (симптом Спасокукоцького—Вільмса). «Шум плеску» визначається при струсу черевної стінки (симптом Склярова). У разі розвитку паралічу кишечника «шуми» не виявляються.

Діагностика кишкової непрохідності під час вагітності, особливо в III триместрі, викликає значні труднощі, обумовлені великими розмірами вагітної матки, яка заповнює майже всю черевну порожнину, тому симптоми ГКН проявляються із запізненням [4]. Слід зазначити, що під час вагітності відмічається недостатня імунна відповідь, обумовлена фізіологічною імуносупресією та недостатньою полімодальною активністю мононуклеарно-фагоцитарної системи клітин [2]. Спеціальні додаткові методи дослідження у вагітних проводяться за показаннями, за умови відсутності ризику погіршення стану пацієнтки, негативного впливу на подальший перебіг вагітності та розвиток плода. На цей час розроблені та успішно використовуються ультразвукові критерії ГКН: наявність симптому внутрішньопросвітного депонування рідини з анехогенними включеннями, збільшення діаметра кишки >2–3 см, візуалізація складок та грубий рельєф слизової, потовщення стінки тонкої кишки >4 мм, маятникоподібний характер перистальтичних рухів або відсутність перистальтики кишки, наявність вільної рідини в черевній порожнині. Застосування рентгенологічних методів дослідження різко обмежене під час вагітності, у зв'язку з їх негативним впливом на процес ембріогенезу і розвиток плода.

Лікування

Лікування кишкової непрохідності у вагітних здійснюють і хірург, і акушер-гінеколог. Консервативні лікувальні заходи проводяться одночасно з діагностичними процедурами. Відсутність ефекту від консервативної терапії протягом 2 год є показанням для оперативного втручання. Основна мета хірургічного втручання — усунути причини кишкової непрохідності та відновити функцію кишечника. Обсяг оперативного втручання визначається в кожному конкретному випадку індивідуально та залежить від виду ГКН й давності захворювання.

Клінічний випадок

Пацієнтка М., віком 51 рік, звернулася зі скаргами на біль у верхній частині живота оперізуючого характеру, однократне блювання вранці жовчю жовто-зеленого кольору.

Пацієнтка захворіла раптово чотири доби тому ввечері, коли після вживання рідкого питного йогурту та свіжої малини (за 1 год після вживання йогурту) розпочалося багаторазове блювання, спочатку з'їденою їжею, потім жовчю і шлунковим соком. Гази не відходили. Випорожнення не було протягом 3 діб.

На ранок наступного дня пацієнтка звернулася по допомогу до однієї з приватних клінік м. Києва, в якій лікувалася до надходження до відділенння оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінки.

Акушерсько-гінекологічний анамнез: VI вагітність, настала завдяки допоміжним репродуктивним технологіям (I — 1985 р. — завмерла вагітність до 12 тиж; II — 1988 р. — передчасні пологи на 32-му тижні — хлопчик, живий, здоровий; III–V — 1992, 1999, 2003 рр. — медичні аборти в малому терміні у зв'язку з вираженим раннім гестозом), інтергенетичний інтервал становить 19 років, на цей момент зберігаючу терапію не отримує. Застосовує L-тироксин у дозі 50 мкг на добу.

Оперативне втручання в 1993 р. з приводу апоплексії лівого яєчника (лапаротомія).

Протягом 4 останніх років страждає на артеріальну гіпертензію II ст.

За даними анамнезу, у пацієнтки поліваленттна алергія: на ін'єкційний розчин анальгіну; антибіотики групи цефалоспоринів II поко-

ління; нестероїдні протизапальні препарати (ібупрофен, аспірин); продукти харчування.

За результатами об'єктивного обстеження: язик вологий, нальотом не обкладений. Живіт рівномірно, помірно здутий, симетричний, збільшений у розмірах за рахунок вагітної матки (24–25 тиж). Аускультативно перистальтика млява, поодинокі хвилі без патологічних шумів. При пальпації: висота стояння дна матки на 2 п/п вище пупка, матка в нормотонусі, її межі чіткі, м'яка, безболісна. Визначається тимпаніт у мезо- та епігастрії, також по фланках без притуплення перкуторного звуку. Пальпаторно помірно болючий в епігастрії і по фланках з обох боків. Патологічні утворення не пальпуються. Визначається пульсація аорти. Перитонеальні симптоми відсутні.

За даними внутрішнього акушерського обстеження: шийка матки сформована, щільна, довжиною до 3,0 см. Зовнішнє вічко цервікального каналу закрите. Плідний міхур цілий.

За результатами ультразвукового дослідження (УЗД) плода: показники фетометрії відповідають та пропорційні 24–25-му тижням вагітності. Ознаки загрози переривання вагітності, дистресу плода відсутні.

За результатами УЗД органів черевної порожнини: збільшення розмірів голівки підшлункової залози до 32 мм та зменшення ехогенності паренхіми підшлункової залози, наявність вільної рідини в черевній порожнині. Пацієнтку оглянуто проф. Дроновим О.І. Враховуючи відсутність переймоподібного болю, рівень лейкоцитів $5{,}3*10^9$/л, нормотермію (36,0°С), результати УЗД органів черевної порожнини, встановлено попередній діагноз «Гострий панкреатит середнього ступеня тяжкості, ускладнений палітичною кишковою непрохідністю». Зважаючи на наявність бажаної вагітності в терміні 24–25 тиж, дані акушерсько-гінекологічного анамнезу, пацієнтці відтерміновано оглядове Re-дослідження органів черевної порожнини. Забезпечено центральний венозний доступ шляхом катетеризації лівої внутрішньої яремної вени; поставлено назогастральний зонд — отримано до 2000,0 мл застійного вмісту. У зв'язку з гіпокаліємією (2,86 ммоль/л) розпочато інфузію 300 мл 3% розчину калію хлориду.

Наступної доби виконано УЗД органів черевної порожнини фахівцем Київського міського центру хірургії печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози імені В.С. Земскова. Печінка не збільшена, розмір правої долі — 131 мм, лівої — 62 мм, контури рівні, ехогенність підвищена, ворітна вена — 10 мм, печінкові вени не розширені. Структура паренхіми однорідна. Внутрішньопечінкові протоки не розширені. Холедох не розширений — 6 мм. Жовчний міхур овальної форми. Вміст гомогенний. Підшлункова залоза не збільшена, голівка — 21 мм, тіло — 17 мм, хвіст — 22 мм. Контури рівні, структура однорідна, ехогенність підвищена, протока не розширена. Нирки не збільшені, судинний малюнок не посилений, не розширений, лоханки не розширені. Селезінка не збільшена. Контури рівні, чіткі. У черевній порожнині — роздуті петлі кишечника, по правому фланку — незначні рідинні скупчення (порожнини — до 8–10 мм). У плевральній порожнині та заочеревинному просторі вільна рідина не візуалізується. Висновок «Метеоризм; роздуті петлі кишечника; вільна рідина в черевній порожнині». Виконано пункцію черевної порожнини по правому фланку в мезогастрії, отримано 20 мл світло-жовтуватої рідини. Пунктат досліджено на рівень діастази — 8 Од. Виконано цитологічне дослідження пунктату: у цитограмі центрифугованого клітинного осаду — велика кількість клітин мезотелію з деякими ознаками проліферації та помірна кількість лейкоцитів.

Пацієнтку повторно проконсультовано проф. Дроновим О.І. З урахуванням динаміки клінічної картини (зменшення інтенсивності больових відчуттів; 2-кратне блювання застійним вмістом; наростання явищ здуття при пальпації; відсутність випорожнення, незважаючи на стимуляцію), а також даних УЗД органів черевної порожнини і референтних показників діастази під час дослідження пунктату з черевної порожнини, у пацієнтки клініка ГКН, можливо, злукового ґенезу. Пацієнтці рекомендовано оперативне лікування за життєвими показаннями в невідкладному порядку після передопераційної підготовки. Для створення «прогестеронового блоку» застосовано натуральний мікронізований прогестерон у дозі 600 мг 2 рази на добу та вирішено відмовитися від ін'єкційного прогестерону у зв'язку з тим, що пацієнтка страждає на полівалентну алергію. Виконано оперативне втручання: діагностичну лапароскопію; середньо-нижньосерединну лапаротомію; віссероліз; усунення гострої спайкової субкомпенсованої тонкокишкової непрохідності; ушивання десорозацій тонкої кишки [2]; санацію, дренування черевної порожнини та малого

тазу; назоінтестинальну інтубацію тонкої кишки (хірург — проф. Дронов О.І.). Тривалість оперативного втручання — 4 год 20 хв. Вид анестезії — комбінована.

На 1, 3 та 20-ту добу післяопераційного періоду виконано ультразвуковий контроль внутрішньоутробного плода: стан плода задовільний. Ознаки загрози переривання вагітності, дистресу плода не виявлено.

У післяопераційний період антибактеріальне лікування проведено меронемом у дозі 3,0 г на добу, яке на 4-ту добу в зв'язку зі збереженням зсуву лейкоцитарної формули вліво доповнено лінезолідином у дозі 600 мг 2 рази на добу. Для корекціїї гіпопротеїнемії застосовано інфузії 20% альбунорму в дозі 200 мл на добу. Підтримку створеного «прогестеронового блоку» продовжено в післяопераційний період з поступовим зниженням дози натурального мікронізованого прогестерону. Профілактику тромбоемболічних ускладнень здійснено виключно еноксапарином (клексаном). Знеболювання забезпечено шляхом епідурального знеболювання протягом 14 діб післяопераційного періоду. Пацієнтку в задовільному стані виписано зі стаціонару на 21-шу добу післяопераційного періоду, з прогресуючою вагітністю в терміні 27–28 тиж. Шви знято, загоєння первинним натягом.

Рекомендовано спостереження в жіночій консультації за місцем проживання; обмеження фізичного навантаженння до пологів; дотримання дієти № 4; продовження застосування пангролу в дозі 160–200 тис. на добу; ентеросгелю по 1 ст. л. 3–4 рази на добу.

У подальшому вагітність перебігала без ускладнень. У терміні 38 тижнів у Сполучених Штатах Америки виконано оперативне пологорозрішення, без утруднень вилучено живу, доношену дівчинку, масою 3100 г, зростом 50 см. На сьогодні дитина росте та розвивається відповідно до віку.

Висновки

Отже, обрана тактика ведення передопераційного періоду, обсяг виконаного оперативного втручання, анестезіологічне забезпечення та адекватне ведення післяопераційного періоду дали змогу вилікувати гостру хірургічну патологію, зберегти бажану вагітність, уникнути розвитку акушерських і хірургічних гнійно-септичних ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Busch FW, Hamdorf JM, Carroll CS Sr et al. (2004). Acute colonic pseudo — obstruction following cesarean deliver. J Miss State Med Assoc. 45 (11): 323–326.
2. Fadiora SO, Olatoke SA, Bello TO et al. (2004). Intestinal obstruction from a forgotten aftery forceps: a case report. West Afr J Med. 23 (4): 330–331.
3. Hauspy J, Roofthooft N, Meulyzer P, Leyman P. (2004). Small bowell obstruction during pregnancy. Acta Chir Belg. 104 (5): 588–590.
4. Kalu E, Fakokunde A, Jesudason M, Whitlow B. (2005). Acute colonic pseudo — obstruction (Ogilvie's Syndrome) following cesarean section for triplets. J Obstet Gynaecol. 25 (3): 299–300.

Відомості про авторів:

Дронова Вікторія Леонідівна — д.мед.н., проф., заст. директора ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» з наукової роботи, керівник відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-53-63. https://orcid.org/0000-0002-3863-8910.
Дронов Олексій Іванович — д.мед.н., проф., зав. каф. загальної хірургії №1 НМУ імені О.О. Богомольця; науковий керівник Київського центру хірургії захворювань печінки, жовчних протоків і підшлункової залози, лікар-онкогінеколог відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.(044) 489-53-63. https://orcid.org/0000-0003-4033-3195.
Мокрик Олександра Миколаївна — к.мед.н., ст.н.с. відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-53-63. https://orcid.org/0000-0002-9587-0740.
Бакунець Петро Петрович — к.мед.н., н.с. відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.
Бакунець Юрій Петрович — к.мед.н., н.с. відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 06.06.2021 р.; прийнята до друку 15.09.2021 р.

http://med-expert.com.ua

Isabelle Malhame, Maha Othman, Patricia Casais, Rohan D'Souza, Rachel M. Wald, Candice K. Silversides, Mathew Sermer, Nadine Shehata

Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis: A Survey on Anticoagulation for Mechanical Heart Valves in Pregnancy

Recommendations and guidelines

First published: 02 March 2021
Journal of Thrombosis and Haemostasis. Volume19, Issue3, March, 2021. Pages 859-864.
https://doi.org/10.1111/jth.15213

1. Introduction

Patients with mechanical heart valves (MHV)s require life-long anticoagulation to prevent thromboembolic complications (TECs). Women with MHVs in pregnancy experience an increased risk of severe maternal morbidity and mortality from both thrombotic and bleeding complications. A large international registry of pregnancies with MHVs revealed that valve thrombosis and maternal mortality occurred in 4.7% and 1.4% of women, respectively, and hemorrhage complicated 23% of pregnancies [1]. Of importance, only 58% of women with MHVs were free from serious adverse events during pregnancy compared with 79% of women with bioprosthetic valves and 78% of women with cardiac disease and no prosthetic valves [1].

Vitamin K antagonists (VKAs), such as warfarin, are the standard anticoagulation modality for non-pregnant patients with MHVs. However, VKAs readily traverse the placenta and are teratogenic. Indeed, warfarin-associated embryopathy may occur with first-trimester VKA exposure consisting of developmental anomalies affecting bones and cartilage [2,3]. Moreover, administration of VKAs in the second and third trimesters can lead to a warfarin-associated fetopathy, characterized by central nervous system anomalies potentially from microhemorrhages in brain tissue [2,3].

Alternative options to VKAs are low molecular weight heparins (LMWHs). However, LMWHs have been associated with higher frequency of maternal valvular thrombosis and mortality, and their use for anticoagulation of MHVs remains off-label [4]. The main options for anticoagulation regimens have been described in pregnancy with the aim of reducing maternal fetal risks include (a) VKAs throughout pregnancy, (b) LMWH throughout pregnancy, (c) LMWH in the first trimester and VKAs in the second and third trimester (sequential treatment), and (d) unfractionated heparin (UFH) throughout pregnancy [5,6]. Outcomes associated with these strategies have predominantly been described by observational studies, which are inherently at increased risk of bias [4]. In addition, society guidelines have mostly issued recommendations regarding the choice of anticoagulation modality [5], and practices regarding adjunctive antiplatelet therapy in pregnancy are not well described. The optimal anticoagulation management strategy for pregnant women with MHVs thus has not yet been determined. Assessing current anticoagulation practice is a necessary step for planning of future prospective studies. Thus, we sought determine practice patterns for anticoagulation therapy for pregnant women with MHVs by conducting an international survey.

2. Methods

2.1. Survey development

We conducted a cross-sectional study using online questionnaires to be administered and filled out by respondents. The survey was sent to hematologists, cardiologists, obstetric medicine physicians, and obstetricians internationally in collaboration with the Subcommittee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis of the ISTH. Approvals were obtained from the institutional review

boards of Mount Sinai Hospital in Toronto, Ontario (IRB#19-0045-E), and the McGill University Health Centre in Montreal, Quebec (IRB#2020-5819), for this survey.

An electronic questionnaire was developed according to previously published techniques [7]. The final survey instrument included two case scenarios: a patient with a mitral MHV and a patient with an aortic MHV, as these are the two most common MHVs. Partially close-ended questions addressed (a) type of anticoagulation (ie, LMWH, VKA, UFH, dosing of LMWH) on the basis of a previous reviews of anticoagulation regimens for MHV in pregnancy [4]; (b) low-dose ASA use because low-dose ASA may improve outcomes, yet has been associated with an increased bleeding risk [1]; (c) peripartum management (including regional anesthesia and mode of delivery) because minimal data on peripartum management are available; and (d) postpartum anticoagulation regimens because increased bleeding risk with early transition to VKAs postpartum has been described [8]. To gauge whether additional clinical factors could potentially affect decisions for anticoagulation selection during pregnancy, a partially close-ended question listed several characteristics including an option to select other characteristics. Because a dose-dependent teratogenic effect of VKAs has been suggested [9], we aimed to assess whether anticoagulation choices depended on the equivalent of a warfarin dose of ≤5 mg orally daily [5].

To permit for an analysis of potential physician variables that may be associated with decisions regarding anticoagulation, the following physician characteristics were gathered: years of practice, physician specialty, type of practice (primary, secondary, or tertiary health care center), and continent of practice. The survey instrument was pilot tested by investigators, resident physicians, and members of the ISTH for validity and clarity. Modifications to the survey were made based on this feedback. The complete survey instrument can be found in the Supplementary Appendix.

2.2. Study participants

Potential participants included all members of the ISTH, the North American Society of Obstetric Medicine, and the International Society of Obstetric Medicine. These societies were selected because they were believed to represent worldwide physicians most likely to be primarily managing anticoagulation for pregnant women with MHVs. In addition, researchers who published studies on the use anticoagulation for MHVs in pregnancy previously identified by the investigative team in a systematic review of the use of anticoagulation in pregnant patients with MHVs were also invited to participate. All potential respondents were asked to participate by email invitation sent out by their respective societies. The following screening question assessed their eligibility to participate: «Do you manage anticoagulants in pregnant patients with mechanical heart valve replacements?»

2.3. Survey administration

The survey was administered using the REDCap software platform [10], hosted by ISTH. We adopted several strategies to try to maximize the response rates by developing a respondent-friendly questionnaire and making several contacts with each subject [1]. The survey was open to respondents from September 24, 2019, to April 20, 2020.

2.4. Statistical methods

The numbers and proportion of physicians selecting response categories was described for each case scenario. We hypothesized that responses could potentially vary according to physicians' training experience, and location of practice. Thus, we assessed the association between physician characteristics (ie, specialty, years of practice, and continent of practice) and the respondents' choice of anticoagulation modality and dose adjustment practices for LMWH using chi-squared test or Fisher's exact test, as appropriate. The proportion missing for these analyses were less than 5%; thus, complete case analysis was used. All statistical analyses were performed using IBM SPSS version 26, 2019. Significant associations were defined if P values were less than .05.

3. Results

3.1. Characteristics of respondents

A total of 121 potential participants answered the initial survey screening question for eligibility, and 84 (69%) were involved in anticoagulation management of these patients. Respondents were from

http://med-expert.com.ua

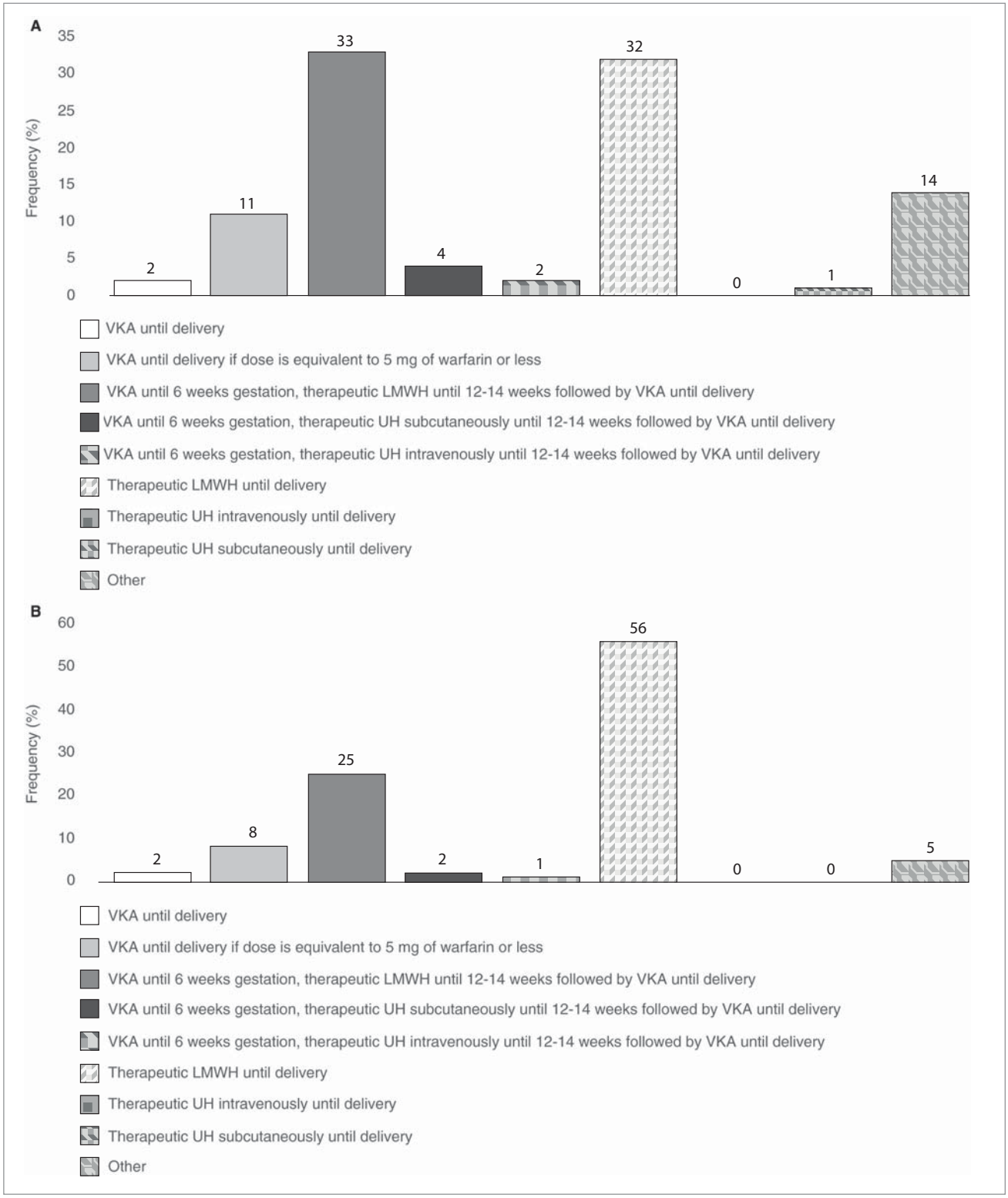

Fig. 1. A — Distribution of practices for anticoagulation among women with mitral mechanical heart valves; B — Distribution of practices for anticoagulation among women with aortic mechanical heart valves. LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin; VKA, vitamin K antagonists

the specialties of hematology/thrombosis (n=49; 61%), obstetric medicine (14; 17.5%), cardiology (n=8; 10%), and maternal fetal medicine (n=3; 3.8%). They almost exclusively practiced in tertiary referral hospitals (n=74; 89%), and were in mid-late career, having practiced for >11 years after completion of training (n=55; 65%). Participants were clinicians from Europe (n=35; 42%), North America (n=31; 37%), Asia (n=8; 10%), South America (n=5; 6%), Africa (n=3; 4%), and Australia and

Table 1

Factors considered when choosing anticoagulation modality

Factors Considered	Respondents n (%)
Type of valve	59 (70)
Location of the replacement valve	54 (64)
Previous embolic event	53 (63)
Patient preference	50 (60)
Presence of atrial fibrillation	41 (49)
Availability of anti-Xa testing if LMWH used	39 (46)
Number of valves	37 (44)
Clinical guidelines	33 (39)
Dose of warfarin	28 (33)
Availability of LMWH	23 (27)
Presence of left ventricular dysfunction	21 (25)
Presence of left atrial dilatation	19 (23)
Cost	14 (17)
I use only one anticoagulant in all patients	8 (10)

Note: Abbreviations: LMWH, low molecular weight heparin.

New Zealand (n=2; 2%). Most centers (n=48; 62%) saw fewer than 5 pregnant patients with MHVs per year, and therefore most respondents (n=61; 78%) reported managing fewer than 5 cases per year.

3.2. Choice of anticoagulation modality

The most commonly used anticoagulation regimens for mitral MHVs in pregnancy were sequential therapy with therapeutic LMWH at 12 to 14 weeks followed by a VKA through the remaining pregnancy (n=28; 33%), therapeutic LMWH throughout pregnancy (n=27; 32%), and VKAs throughout pregnancy if the dose was equivalent to ≤5 mg of warfarin daily (n=9; 11%) (Fig. 1A). No respondents chose UFH as the anticoagulant of choice for women with mitral MHVs. The most commonly used anticoagulation regimens for pregnant women with aortic MHVs were therapeutic LMWH throughout pregnancy (n=47; 56%), therapeutic LMWH until 12 to 14 weeks followed by a VKA throughout remaining pregnancy (n=21; 25%), and VKAs throughout pregnancy if the dose was equivalent to ≤5 mg of warfarin daily (n=7; 8%) (Fig. 1B). Aspirin was selected by 31 (37%) participants, predominantly from the first trimester onward (n=25/31; 80%), among women with either mitral or aortic MHVs receiving LMWH in 14/31 (47%), and women with either mitral or aortic MHVs regardless of anticoagulation modality in 9/31 (30%).

Factors considered when choosing the anticoagulation modality are described in Table 1. Four characteristics were selected by the majority (>60%) of respondents, the type of valve, the location of the replacement valve, previous embolic event, and patient preference. Cost was selected by 17% of respondents. Anticoagulation selection for mitral MHVs varied according to specialty, but not according to years or continent of practice (Table S1 of the Supplementary Appendix). Anticoagulation selection for aortic MHVs varied according to specialty and continent of practice (Table S2 of the Supplementary Appendix).

3.3. Antithrombotic selection and dosing

Seventy-seven (92%) respondents reported LMWH use in pregnancy. Although most respondents decided on the initial LMWH dose based on pregnancy weight (n=52; 68%), some used prepregnancy weight (n=22; 29%). Adjustments to LMWH dosage were made according to pregnancy weight, peak anti-Xa (n=22; 29%), peak and trough anti-Xa (n=20; 26%), peak anti-Xa only (n=20; 26%), or pregnancy weight only (n=11; 14%). Hematology/thrombosis specialists predominantly used peak anti-Xa (n=15; 31%). Dosage adjustments did not vary according to a respondent's characteristics (Table S3 of the Supplementary Appendix).

Fifty (60%) respondents reported VKA use in pregnancy. Most reported aiming for an international normalized ratio (INR) of 2 to 3 for pregnant women with aortic MHVs and 2.5 to 3.5 for mitral MHVs (n=33; 66%). Some respondents, however, aimed for INR of 2.5 to 3.5 (n=5; 10%) and INR of 2 to 3, (n=8; 16%) regardless of valve position.

3.4. Antithrombotic management during labor and delivery

Epidural anesthesia was the preferred mode of peripartum analgesia (n=35; 44%). The preferred mode of delivery was based on obstetrical indications for most respondents (n=44; 55%), whereas vaginal and a cesarean delivery was specified for 29 (36%) and 7 (9%) individuals, respectively. VKAs were resumed 24 to 72 hours following delivery in 38 (48%) respondents, and within 24 hours (n=15; 19%) or 7 days after delivery (n=15; 19%) for others.

Aspirin was either discontinued 5 to 10 days before delivery and it was not restarted postpartum (n=7; 23%), discontinued 5 to 10 days before delivery and restarted following delivery until at least

6 to 12 weeks postpartum (n=4; 13%), or discontinued at delivery (9; 30%). Certain respondents, however, did not discontinue aspirin before delivery and continued it until 6 to 12 weeks postpartum (n=7; 23%).

4. Discussion

We surveyed physicians' strategies of anticoagulation for women with MHVs during pregnancy. We found that sequential therapy and LMWH throughout pregnancy were the anticoagulation strategies most commonly chosen for women with mitral and aortic MHVs, respectively. Although weight in pregnancy was used to determine the starting dose of LMWH, anti-Xa peak and trough levels were used to guide further dosing adjustments in most instances. Aspirin was often prescribed concomitantly with LMWH and discontinued 5 to 10 days before delivery. Delivery mode was guided by obstetrical indications.

We observed considerable variations in practice in the choice of anticoagulation modality for pregnant patients with mitral MHVs. The choice of anticoagulant was made predominantly according to patient-specific factors, whereas published guidelines were only used by a minority of participants. This may reflect the paucity of clinical data to guide the optimal method of anticoagulation for these women [5,6]. Sequential therapy and LMWH alone were reported to be more frequently used than UFH and VKAs among respondents. A systematic review of 2468 pregnancies in 1874 women evaluating maternal, fetal, and neonatal outcomes among women with MHVs described 44 studies of pregnant patients with MHV of which 68% were in the mitral position [4]. Data on the use of sequential therapy and LMWH were available for 530 pregnancies (20 studies) and 132 pregnancies (10 studies) respectively; these strategies were associated with 5.8% and 8.7% maternal TECs, respectively [4]. Importantly, anticoagulation-related fetal/neonatal adverse events associated with LMWH throughout pregnancy did not occur in any of 103 infants included, and the live birth rate was 92% [4]. As such, the strategy of LMWH throughout pregnancy is currently being used and may be an option from a fetal/neonatal standpoint, so long as maternal safety can be optimized. A summary of associated risks for each anticoagulation strategy and current recommendations has been provided in Tables S4 and S5 of the Supplementary Appendix, respectively.

Most respondents reported using anti-Xa levels for dose adjustment of LMWH. The monitoring of trough and peak anti-Xa levels has been recommended by the European Society of Cardiology (level IC) (Table S5) [5]. However, whether anti-Xa level monitoring improves clinical outcomes among women with MHVs remains unclear. Indeed, adverse outcomes have been described among in women within the recommended therapeutic target anti-Xa level peak range of 1.0 to 1.2 IU/mL [12]. Moreover, how to adjust dosing as a function of anti-Xa levels is uncertain because achieving target peak anti-Xa levels did not always ensure maintenance of minimum trough levels among pregnant participants with MHVs [13]. In a national registry from the United Kingdom, monitoring practices using anti-Xa levels were highly variable [14]. The frequency at which anti-Xa levels were measured ranged from none to weekly and the target range for peak and trough levels were heterogeneous, highlighting a lack of standardized approach [15]. Observational studies have not demonstrated any clear clinical benefit in monitoring of anti-Xa levels for women using LMWH for the treatment of venous thromboembolism (VTE) in pregnancy [15–18]. In addition, considering the lack of calibration curves for the anti-Xa assay in pregnancy and the costs associated with anti-Xa monitoring, the American Society of Hematology has recommended against the use of anti-Xa levels in the management VTE in pregnancy [19]. Given differences in thrombotic risks between VTEs and MHVs, recommendations regarding anticoagulation for one condition may not be generalizable to the other. Thus, the use of anti-Xa levels specifically for MHVs in pregnancy needs to be clarified; in particular, whether peak and/or trough levels should be used, optimal anti-Xa levels, and best time intervals for anti-Xa monitoring require further research [5].

Low-dose aspirin, usually defined as ranging from 75 to 100 mg daily, was selected as an adjunct antithrombotic therapy for women taking LMWH. In the European Society of Cardiology's Registry of Pregnancy and Cardiac Disease, none of the 13 patients with aspirin in addition to anticoagulation had

TECs, whereas 2.5% of patients without aspirin developed mitral valve thrombosis [1]. In the nonpregnant setting, a Cochrane review highlighted that antiplatelet agents given in addition to anticoagulation decreased the risk of systemic embolism or death among patients with MHV, although the risk of bleeding events was slightly increased [20]. Further guidance on the addition of aspirin as part of the antithrombotic regimen is currently needed.

A minority of respondents used UFH in contemporary practice, in contrast to the use of UFH reported in systematic reviews [4]. In addition, VKAs were selected less frequently than LMWH-based strategies, contrasting with findings from prior studies most commonly describing the use of VKAs throughout pregnancy [4]. Therefore, we report a potential shift in clinical practice, whereby LMWHs appears to be increasingly selected either in conjunction with measurement of anti-Xa levels, at least in high-resource settings. This may reflect that UFH is the preferred heparin in middle- and low-resource settings, where LMWH use and monitoring is often cost prohibitive. As such, among respondents, the selection of UFH in high-income settings may have declined.

This international survey captured the anticoagulation regimens practiced by a variety of specialists, from diverse geographical settings. The data highlight important knowledge gaps in regard to the optimal dose adjustment and drug monitoring strategies for LMWH, which will serve to plan for future studies. This study has some limitations. First, the total number and baseline characteristics of all potential respondents is not known. Furthermore, results reflected the practice of the respondents only; practices of nonrespondents could not be assessed. A major limitation is that cardiologists were underrepresented because the survey was not sent to cardiology societies. Furthermore, most respondents had access to anti-Xa level monitoring. Thus, results may not be generalizable to areas of low- and middle-income. Lastly, case scenarios may not reflect actual physician practice [21,22]. To minimize this limitation, we developed scenarios that closely simulated real patients. In addition, we pilot tested the survey for face and content validity.

In summary, in an international survey of physicians, mostly from tertiary referral centers in high-resource settings, we described an important shift in clinical practice regarding the use and monitoring of LMWH and the addition of low-dose aspirin in those using LMWH among respondents. Most physicians reported using peak anti-Xa levels to adjust LMWH dose during pregnancy, with an increasing number reporting the additional use of trough anti-Xa levels. In light of these changes in clinical practice, and given the paucity of high-quality evidence to inform clinical decision making, international multicenter trials are required to determine the optimal anticoagulant strategy.

Acknowledgments

We thank Shannon Brooks for managing the dissemination of the survey throughout the conduct of the study. We thank all practitioners who responded to the survey and members of the subcommittee of Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis of the ISTH for their insightful comments.

Conflict of interest

Dr. Casais has received travel support from Sanofi. Dr. D'Souza has received a Canadian Institutes of Health Research Early Career Award, as well as speaking honoraria and grant funding from Ferring Inc. for topics unrelated to the current publication. Dr. Shehata has received honoraria and an educational grant from Sanofi. Drs. Malhame, Othman, Wald, Silversides, and Sermer have no conflicts of interest to declare.

Author contributions

Isabelle Malhame contributed to the design, analysis, interpretation of data, and writing of the initial draft; Maha Othman, Patricia Casais, Rohan D'Souza, Rachel M. Wald, Candice K. Silversides, and Mathew Sermer contributed to the design, interpretation of data, and critical revisions of the manuscript; Nadine Shehata supervised the design, analysis, interpretation of data, and critically revised the manuscript. All authors approved of the final version of the manuscript.

http://med-expert.com.ua

Supplementary Appendix

Table S1

Anticoagulation choices for mechanical mitral valve according to respondents' characteristics[1]

	VKA until delivery despite the dose of the VKA	VKA until delivery if dose is equivalent to 5 mg for warfarin	VKA until 6 weeks gestation, therapeutic LMWH until 12–14 weeks followed by VKA until delivery*	VKA until 6 weeks gestation, therapeutic UFH subcutaneously until 12–14 weeks followed by VKA until delivery*	VKA until 6 weeks gestation, therapeutic UFH intravenously until 12–14 weeks followed by VKA until delivery*	Therapeutic LMWH until delivery*	Therapeutic UFH subcutaneously until delivery	Other
Years of practice n=83**								
<5, n (%)	1 (9)	1 (9)	3 (27)	1 (9)	1 (9)	4 (36)	0	0
5–10, n (%)	1 (6)	2 (12)	7 (41)	0	0	7 (35)	0	1 (6)
11–20, n (%)	0	1 (5)	9 (43)	2 (10)	1 (5)	6 (33)	0	1 (5)
>20, n (%)	0	4 (12)	9 (26)	0	0	10 (29)	1 (3)	10 (29)
Specialty n=81**								
Cardiology, n (%)	0	2 (25)	4 (50)	0	0	2 (25)	0	0
Hematology/ Thrombosis, n (%)	1 (2)	1 (2)	17 (35)	0	2 (4)	18 (37)	1 (2)	9 (18)
Maternal-Fetal Medicine, n (%)	0	0	0	0	0	2 (67)	0	1 (33)
Obstetric Medicine, n (%)	1 (7)	3 (21)	6 (43)	2 (14)	0	2 (14)	0	0
Other, n (%)	0	2 (33)	1 (17)†	1 (0)	0	2 (33)	0	1 (17)
Continent of practice n=84**								
Africa, n (%)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	0
Asia, n (%)	0	2 (25)	0	1 (13)	1 (13)	3 (38)	0	1 (13)
Australia and New Zealand, n (%)	0	0	0	0	0	2 (100)	0	0
Europe, n (%)	1 (3)	5 (14)	8 (23)	1 (3)	0	13 (37)	1 (3)	6 (17)
North America, n (%)	0	1 (3)	15 (48)	1 (3)	1 (3)	9 (29)	0	4 (13)
South America, n (%)	0	0	4 (33)	0	0	0	0	1 (20)

Notes: [1]All percentages represent row percent. *± Unfractionated Heparin near delivery. †Respondent with missing information on specialty. ** p =0.1, p=0.2 and p= 0.05 for differences in anticoagulation choices according to years of practice, specialty and continent of practice of respondents, respectively.

Table S2

Anticoagulation choices for mechanical aortic valve according to respondents' characteristics[1]

	VKA until delivery despite the dose of the VKA	VKA until delivery if dose is equivalent to ≤5 mg for warfarin	VKA until 6 weeks gestation, therapeutic LMWH until 12–14 weeks followed by VKA until delivery*	VKA until 6 weeks gestation, therapeutic UFH subcutaneously until 12–14 weeks followed by VKA until delivery*	VKA until 6 weeks gestation, therapeutic UFH intravenously until 12–14 weeks followed by VKA until delivery*	Therapeutic LMWH until delivery*	Other
Years of practice n=83**							
<5, n (%)	1 (9)	1 (9)	1 (9)	0	1 (9)	7 (64)	0
5–10, n (%)	1 (6)	2 (12)	5 (29)	0	0	8 (47)	1 (6)
11–20, n (%)	0	1 (5)	7 (33)	1 (5)	0	12 (57)	0
>20, n (%)	0	2 (6)	8 (24)	1 (3)	0	20 (59)	3 (9)
Specialty n=81**							
Cardiology, n (%)	0	2 (25)	4 (50)	0	0	2 (25)	0
Hematology/ Thrombosis, n (%)	1 (2)	0	11 (22)	1 (2)	1 (2)	33 (67)	2 (4)
Maternal-Fetal Medicine, n (%)	0	0	0	0	0	2 (67)	1 (33)
Obstetric Medicine, n (%)	1 (7)	2 (14)	4 (29)	1 (7)	0	6 (43)	0
Other, n (%)	0 (33)	2 (33)	2 (33) †	0	0	3 (50)	0
Continent of practice n=84**							
Africa, n (%)	1 (33)	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0
Asia, n (%)	0	2 (25)	2 (25)	1 (13)	0	3 (38)	0
Australia and New Zealand, n (%)	0	0	0	0	0	2 (100)	0
Europe, n (%)	1 (3)	3 (9)	4 (11)	0	0	27 (77)	0
North America, n (%)	0	1 (3)	11 (35)	0	1 (3)	15 (48)	3 (10)
South America, n (%)	0	0	4 (80)	0	0	0	1 (20)

Notes: [1]All percentages represent row percent. *± Unfractionated Heparin near delivery. †Respondent with missing information on specialty. ** p =0.6, p=0.04 and p= <0.001 for differences in anticoagulation choices according to years of practice, specialty and continent of practice of respondents, respectively.

Table S3

Parameters used to guide low molecular weight heparin dosing adjustment1

	No adjustment	Peak anti-Xa	Trough anti-Xa	Peak and trough anti-Xa	Pregnancy weight	Pregnancy weight, peak and trough anti-Xa	No answer
Years into practice n=81**							
<5, n (%)	0	1 (10)	0	3 (30)	4 (40)	1 (10)	1 (10)
5–10, n (%)	0	6 (38)	0	7 (44)	2 (13)	1 (6)	0
11–20, n (%)	1 (5)	4 (19)	0	2 (10)	2 (10)	10 (48)	2 (10)
>20, n (%)	2 (6)	9 (26)	1 (3)	8 (24)	3 (9)	10 (29)	1 (3)
Specialty n=80**							
Cardiology, n (%)	0	2 (25)	0	3 (38)	1 (13)	2 (25)	0
Hematology/ Thrombosis, n (%)	2 (4)	15 (31)	1 (2)	10 (21)	8 (17)	11 (23)	1 (2)
Maternal-Fetal Medicine, n (%)	0	1 (33)	0	2 (67)	0	0	0
Obstetric Medicine, n (%)	0	1 (7)	0	4 (29)	1 (7)	6 (43)	2 (14)
Other, n (%)	1 (14)	1 (14)	0	1 (14)	1 (14)*	2 (29)	1 (14)
Continent of practice n=81**							
Africa, n (%)	2 (67)	0	0	0	0	1 (33)	0
Asia, n (%)	0	1 (13)	0	2 (25)	1 (13)	1 (13)	3 (38)
Australia and New Zealand, n (%)	0	0	0	1 (50)	0	1 (50)	0
Europe, n (%)	0	10 (31)	0	10 (31)	4 (13)	8 (25)	1 (3)
North America, n (%)	1 (3)	5 (16)	1 (3)	7 (22)	6 (19)	11 (34)	0
South America, n (%)	0	4 (100)	0	0	0	0	0

Notes: [1]All percentages represent row percent. *Respondent with missing information on specialty. **p =0.08, p=0.51 and p= n/a for differences in parameters used to guide low molecular weight heparin dosing adjustements according to years of practice, specialty and continent of practice of respondents, respectively.

Table S4

Anticoagulation strategies and their associated maternal, fetal, and neonatal risks [23]

Anticoagulation Strategy	Maternal thromboembolic events	Maternal deaths	Anticoagulation-related fetal/neonatal adverse events	Live births
VKAs throughout pregnancy	2.7% 95% CI (1.4, 4.0)	0.9% 95% CI (0.1, 1.6)	2% 95% CI (0.3, 3.7)	64.5% 95% CI (48.8, 80.2)
LMWH throughout pregnancy	8.7% 95% CI (3.9, 13.4)	2.9% 95% CI (0.2, 5.7)	N/A	92% 95% CI (86.1, 98.0)
Sequential therapy	5.8% 95% CI (3.8, 7.7)	2.0% 95% CI (0.8, 3.1)	1.4% 95% CI (0.3, 2.5)	79.9% 95% CI (74.3, 85.6)

Notes: LMWH = Low-molecular-weight heparin, VKA = Vitamin K antagonists.

Table S5

Current guidelines' recommendations for the antithrombotic management of women with mechanical heart valves in pregnancy [3]

	First trimester	Second and third trimesters	Aspirin use	Monitoring with anti-Xa levels
European Society of Cardiology 2018	**Warfarin dose <5 mg/day** Consider continuation of VKA **Warfarin dose >5 mg/day** Should consider discontinuation of VKAs between weeks 6 and 12 and replacement with adjusted-dose IV UFH (aPTT>2 x control) or adjusted-dose LMWH twice daily	**Warfarin dose <5 mg/day** Recommended continuation of VKA **Warfarin dose >5 mg/day** Should consider VKAs to be continued May consider LMWH with anti-Xa level monitoring and dose adjustment	«Addition of low-dose aspirin or heparins has no proven advantage in preventing valve thrombosis but is associated with significantly more maternal bleeding-complications, including fatal events»	LMWH is not recommended when weekly anti-Xa level monitoring and dose-adjustment is not available
American Heart Association 2014	**Warfarin dose ≤5 mg/day** Reasonable to continue warfarin after discussion with the patient of risks and benefits May be reasonable to switch to dose-adjusted LMWH ≥2 times daily or dose-adjusted continuous infusion UFH (aPTT ≥ 2 x control) **Warfarin dose >5 mg/day** Reasonable to switch to dose-adjusted LMWH ≥ 2 times daily or dose-adjusted continuous infusion UFH (aPTT ≥ 2 x control)	**Any warfarin dose** Recommend warfarin to goal INR	Recommend low-dose aspirin (75–100 mg once per day) in the second and third trimester	LMWH should not be administered unless anti-Xa levels are monitored 4–6 h after administration Target anti-Xa level 0.8–1.2 U/mL
American College of Chest Physicians 2012	Recommend all the following anticoagulant regiments in preference to no anticoagulation Dose-adjusted LMWH twice daily throughout pregnancy. or Dose-adjusted UFH s/c twice daily throughout pregnancy (mid-interval aPTT ≥ 2 x control or anti-Xa heparin level 0.35–0.70 IU/mL) or UFH or LMWH (as above) until 13th week then with substitution by VKA until close to delivery when UFH or LMWH is resumed In women judged to be at very high risk of TEC in whom concerns exist about the efficacy and safety of UFH or LMWH as dosed above, suggest VKA throughout pregnancy		For women at high risk of TECs, suggest low-dose aspirin (75–100 mg daily)	Suggest that doses be adjusted to achieve the manufacturer's peak anti-Xa level 4h post s/c injection

Notes: aPTT = activated partial thromboplastin time, INR = International normalized ratio, LMWH = Low-molecular-weight heparin; s/c = subcutaneous; TEC-thromboembolic complications, UFH = Unfractionated heparin, VKA = Vitamin K antagonists.

http://med-expert.com.ua

REFERENCES

1. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). Circulation. 2015; 132(2): 132–142.
2. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. Teratology. 2002; 66(3): 127–140.
3. D'Souza R, Silversides CK, McLintock C. Optimal anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves. Semin Thromb Hemost. 2016; 42(7): 798–804.
4. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2017; 38(19): 1509–1516.
5. Regitz—Zagrosek V, Roos—Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018; 39(34): 3165–3241.
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 148(1): e1- e132.
7. Hoddinott SN, Bass MJ. The Dillman total design survey method. Can Fam Physician. 1986; 32: 2366–2368.
8. McLintock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. BJOG. 2009; 116(12): 1585–1592.
9. Hassouna A, Allam H. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: a systematic review of the literature (2000–2009). J Coagul Dis. 2010; 2: 1–8.
10. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)-a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. 2009; 42(2): 377–381.
11. Edwards P, Roberts I, Clarke M, et al. Methods to increase response rates to postal questionnaires. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 2: Mr000008.
12. Basude S, Hein C, Curtis SL, Clark A, Trinder J. Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: what are the risks? A retrospective observational study. BJOG. 2012; 119(8): 1008–1813; discussion 12–3.
13. Berresheim M, Wilkie J, Nerenberg KA, Ibrahim Q, Bungard TJ. A case series of LMWH use in pregnancy: should trough anti-Xa levels guide dosing? Thromb Res. 2014; 134(6): 1234–1240.
14. Vause S, Clarke B, Tower CL, Hay C, Knight M. Pregnancy outcomes in women with mechanical prosthetic heart valves: a prospective descriptive population based study using the United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) data collection system. BJOG. 2017; 124(9): 1411–1419.
15. Rey E, Rivard GE. Prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases during pregnancy with dalteparin. Int J Gynaecol Obstet. 2000; 71(1): 19–24.
16. Smith MP, Norris LA, Steer PJ, Savidge GF, Bonnar J. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190(2): 495–501.
17. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. BJOG. 2002; 109(9): 1020–1024.
18. McDonnell BP, Glennon K, McTiernan A, et al. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2017; 43(1): 105–111.
19. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv. 2018; 2(22): 3317–3359.
20. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 7: Cd003464.
21. Jones TV, Gerrity MS, Earp J. Written case simulations: do they predict physicians' behavior? J Clin Epidemiol. 1990; 43(8): 805–815.
22. Hartley RM, Charlton JR, Jarman B, Harris CM. Case history questionnaires in the study of doctors' use of resources. Are they measuring what we want? Med Care. 1985; 23(10): 1163–1170.
23. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. European heart journal. 2017;38(19):1509–16.

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

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), завіреним 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 зазначати, 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 (рисунки, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. 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 кирилічних 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). Titile of the book. Sity: 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 телефона.

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 и не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498-08-80
+3 097 110-34-20
pediatr@med-expert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ

ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладами, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Сучасна педіатрія. Україна»

Журнал публікує результати наукових досліджень щодо методів діагностики та лікування дитячих хвороб з метою підвищення якості надання допомоги дітям в Україні.

«Український журнал Перинатологія і педіатрія»

Єдине в Україні видання, яке публікує результати сучасних досліджень з проблем акушерства та розвитку дитини від зачаття до підліткового віку.

«Хірургія дитячого віку. Україна»

На сторінках видання публікуються результати оригінальних досліджень, унікальні та складні клінічні випадки, висвітлюються нові підходи до діагностики та лікування різних хірургічних захворювань.

Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.

IV МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

13–14 листопада 2021 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозливо високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

IV міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,

який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com