

ISSN: 2706-8757

Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

4 (88) 2021

Наш підписний індекс 22811



АКУШЕРСТВО

ГІНЕКОЛОГІЯ

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2021



Група компаній
МЕ
МедЕксперт



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 преформідних станів ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ |
| НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ: | Венцківський Борис Михайлович — чл.кор. НАМН України, д.мед.н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця Авраменко Тетяна Василівна — д.мед.н., професор, зав. відділення акушерської ендокринології та вад розвитку плода ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ |
| ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР: | Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. наукового відділення медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві та гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ |
| ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ: | Бахтіярова Дана Олегівна |
| ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН: | Щербатих Володимир Станіславович |
| ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР: | Шейко Ірина Олександрівна |

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 24103-13943 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 № 13 від 14.12.2021 р.
Підписано до друку 28.12.2021 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. №29.12/01 від 29.12.2021
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

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

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

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

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

Київ 2021

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

D.O. BAKHTIYAROVA

UKRAINIAN JOURNAL
OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-SHEAF

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

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

DEPUTY HEAD EDITOR:

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

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

SCIENTIFIC ADVISERS:

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

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

ACADEMIC SECRETARY:

Marushko Roctislav Volodymyrovich – doctor of medical sciences, head of the department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

PROJECT DIRECTOR
LAYOUT AND DESIGN
EXECUTIVE EDITOR

Bakhtiarova Dana Olegivna
Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych
Sheiko Irina Olexandrivna

EDITORIAL BOARD:

Berezenko V.S. (Kyiv, Ukraine)
Bulavenko N.V. (Vinnytsia, Ukraine)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)
Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)
Govseev D.O. (Kyiv, Ukraine)
Gordienko I.Yu. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus Von Voss (Munhen, Germany)
Dronov O.I. (Kyiv, Ukraine)
Dubrov S.O. (Kyiv, Ukraine)
Zadorozhna T.D. (Kyiv, Ukraine)

Zaichenko G.V. (Kyiv, Ukraine)
Znamenska T.K. (Kyiv, Ukraine)
Zelinska M. (Wroclaw, Poland)
Kaminskyi V.V. (Kyiv, Ukraine)
Karpov I.O. (Minsk, Bilorus')
Kyrylova L.G. (Kyiv, Ukraine)
Korenev M.M. (Kharkiv, Ukraine)
Labbe A. (Clermont-Ferrand-d'Estend, France)
Lazorishinetc V.V. (Kyiv, Ukraine)
Lapshyn V.F. (Kyiv, Ukraine)
Livi P. (Florence, Italy)

Limanska A.Yu. (Kyiv, Ukraine)
Medvedev M.V. (Dnipro, Ukraine)
Nakonechna A. (Great Britain)
Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)
Ogorodnyk A.O. (Kyiv, Ukraine)
Rudzeviciene O. (Vilnius, Lithuania)
Slieпов O.K. (Kyiv, Ukraine)
Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Husain S. (London, Great Britain)
Tsyapkun A.G. (Kyiv, Ukraine)
Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of State Registration KB 24103-13943 IIP from 02.08.2019

Published since 1999 y.

Publishing frequency – 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 13 from 14.12.2021

Passed for printing 28.12.2021

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. 29.12/01 from 29.12.2021
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

4 (88) 2021

ЗМІСТ

ЮВІЛЕЇ

БЕЗПЕРЕРВНА
МЕДИЧНА ОСВІТА

*Марушко Р.В., Бахтіярова Д.О.,
Клай С.Р., Загороднюк Д.М.*

**Деякі питання акредитації в рамках
безперервного професійного розвитку
медичних фахівців в Україні:
міжнародний досвід і вимоги**

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Берестовий В.О., Мартич А.М.,
Сокол І.В., Берестовий О.О., Говсєєв Д.О.*

**Вплив антифосфоліпідних антитіл на ризик
невдалої імплантації після запліднення *in vitro***

Коломієць О.В.

**Зміни в системах: обміну ліпідів
та вуглеводів у вагітних із різними
формами безплідності в анамнезі**

Пилипенко Н.С.

**Особливості перебігу пубертатогенезу
в дівчат-підлітків із гінекологічною
патологією, народжених із низькою
або надмірною масою тіла**

Велиєва Г.В., Султанова М.М., Гусейнова С.А.

**Иммунопатологическое значение интерлейкина-1 β
и интерлейкина-10 в слезной жидкости у детей
в возрасте до 15 месяцев**

Лісецька І.С., Рожко М.М.

**Проблема виникнення та поширеності галітозу
в осіб підліткового та юнацького віку, які палять**

CONTENT

ANNIVERSARIES

CONTINUING MEDICAL
EDUCATION

*Marushko R.V., Bakhtiarova D.O.,
Klai S.R., Zahorodniuk D.M.*

**Some issues on accreditation within framework
of continuing professional development
of medical specialists in Ukraine:
international experience and requirements**

ORIGINAL ARTICLES

*Berestoviy V.O., Martych A.M.,
Sokol I.V., Berestoviy O.O., Govsieiev D.O.*

**Effect of antiphospholipid antibodies on the risk
of implantation failure after *in vitro* fertilization**

Kolomiets E.V.

**Changes in systems: lipid and carbohydrate
metabolism in pregnant women
with different forms of infertility in history**

Pylypenko N.S.

**'Pubertygenesis progress' peculiarities
of adolescent girls with
gynecological pathology,
born low or high to gestational weight**

Velieva G.V., Sultanova M.M., Guseynova S.A.

**Immunopathological value
of interleukin-1 β and interleukin-10
in lark fluid in children under 15 months**

Lisecka I.S., Rozhko M.M.

**The problem of the origin and prevalence
of halitosis in teenagers and young adults who smoke**

ОГЛЯДИ

Гребініченко Г.О., Гордієнко І.Ю.,
Лук'янова І.С., Дзюба О.М., Медведенко Г.Ф.
**Стан провізорних органів у плодів при вітальних
та летальних аномаліях (огляд літератури)**

44

Наумчик О.М., Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю.
**Контраверсійні питання менеджменту вагітності
при імунній тромбоцитопенії**

52

Кондратюк В.К., Горбань Н.Є., Коблош Н.Д.
**Сучасні стратегії профілактики
раку шийки матки. Реалії сьогодення
(огляд літератури)**

60

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Aggoune S.
**Клініко-терапевтичні аспекти
серпоподібноклітинної анемії у трьох клінічних
випадках**

66

Колоскова О.К., Колюбакіна Л.В., Власова О.В.,
Крецу Н.М., Ластівка І.В., Балицька Л.Ф.
**Вроджений нефротичний синдром у практиці
лікаря-неонатолога (клінічний випадок)**

72

Харченко Ю.П., Зарецька А.В., Пітель Г.О.,
Ільїна—Стогнієнко В.Ю., Целух В.А.
**Клінічні особливості перебігу кору
в дітей віком до 3 років**

78

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Management of Gestational
Trophoblastic Disease**

83

REVIEWS

Grebiniuchenko G.O., Gordienko I.Yu.,
Luk'yanova I.S., Dzyuba O.M., Medvedenko G.F.
**The state of the provisional organs in the fetus
with vital and lethal anomalies (literature review)**

Naumchuk O.M., Davydova Yu.V., Lymanska A.Iu.
**Contraverted questions of management
of pregnancy with immune thrombocytopenia**

Kondratiuk V.K., Horban N.Ie., Koblosh N.D.
**Modern strategies of prophylaxis
of chace of cervix of the uterus.
Realities of present time (literature review)**

CLINICAL CASE

Aggoune S.
**Clinical and therapeutic aspects
of sickle cell disease in three clinical cases**

Koloskova O.K., Kolyubakina L.V., Vlasova O.V.,
Kretsu N.M., Lastivka I.V., Balytska L.F.
**Congenital nephrotic syndrome in the practice
of a neonatologist (clinical case)**

Kharchenko Y.P., Zaretska A.V., Pitel H.O.,
Il'ina—Stohnienko V.Y., Tselukh V.A.
**Clinical features of measles
in children under 3 years**

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

**Ведення гестаційного трофобластичного
захворювання**

УВАГА!

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

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

Вітаємо з ювілеєм Людмилу Іванівну Омельченко!



Від усього серця вітаємо з ювілеєм шановного професора, доктора медичних наук, Заслуженого діяча науки і техніки України Омельченко Людмилу Іванівну!

Наукова діяльність Людмили Іванівни розпочалася з 1965 року в Науково-дослідному інституті педіатрії, акушерства і гінекології МОЗ України, в якому вона пройшла шлях від молодшого наукового співробітника до завідувача наукового відділення та заступника директора з наукової роботи.

Як учений Людмила Іванівна завжди характеризувалася широкою науковою ерудицією та високим рівнем професійної підготовки. Вона є автором 476 наукових робіт, серед яких — 9 монографій та 6 навчальних посібників. Плідна наукова і лікарська праця відзначена почесними званнями та урядовими нагородами, а головне — любов'ю, повагою та вдячністю численних колег і учнів.

Професор Омельченко Л.І. — різнобічно освічений учений у галузі медицини — найяскравіший приклад людини, яка досягла професійної досконалості наполегливою працею; глибоко відданий Педіатрії вчений, що власними видатними здібностями уміє захопити любов'ю до науки цілі покоління молодих учених.

Викликає величезну повагу Ваша наукова прозорливість і сміливість, з якою Ви завжди відстоюєте власну думку.

Висока ерудиція, глибока порядність, принциповість, інтелігентність, дружелюбність — цими Вашими рисами захоплюються колеги та учні.

Ми всі знаємо та цінуємо Вас як видатного вченого та організатора науки, блискучого педагога, висококваліфікованого, чуйного дитячого лікаря.

Усім дружнім колективом від наших щирих сердець поздоровляємо Вас із Днем народження! Бажаємо міцного здоров'я, довголіття, нових творчих досягнень, удачі та щастя!

*З повагою
Директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
академік НАМН України Юрій Антипкін
Колеги та учні
Редакція журналу «Український журнал Перинатологія і Педіатрія»*

УДК 614:331.54:338.46:66.012

Р.В. Марушко¹, Д.О. Бахтіярова², С.Р. Клай², Д.М. Загороднюк²

Деякі питання акредитації в рамках безперервного професійного розвитку медичних фахівців в Україні: міжнародний досвід і вимоги*

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

²ТОВ «Група компаній Мед Експерт», м. Київ, Україна

For citation: Marushko RV, Bakhtiarova DO, Klai SR, Zahorodniuk DM. (2021). Some issues on accreditation within framework of continuing professional development of medical specialists in Ukraine: international experience and requirements. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7(119): 6-13. doi 10.15574/SP.2021.119.6.

Безперервна медична освіта (БМО), або безперервний професійний розвиток (БПР), що наразі впроваджується в Україні, є навчанням упродовж усієї професійної кар'єри, яке дає змогу медичним працівникам ефективно виконувати професійні обов'язки з найкращими результатами. Це досягається завдяки злагодженій співпраці акредитаційних органів, провайдерів або організаторів БПР і медичних фахівців, а також шляхом впровадження ефективної моделі акредитації, яка і буде забезпечувати надання провайдерами належної освіти медичним працівникам.

Мета — описати основні принципи освітньої діяльності в рамках БПР, що базується на моделі акредитації провайдерів БПР, яка наразі є загально визнаною та найефективнішою у світі.

Рекомендації, надані в статті, можуть бути використані учасниками БМО/БПР або зацікавленими сторонами, які націлені на активну участь у впровадженні нової системи акредитації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: безперервний професійний розвиток, безперервна медична освіта, акредитація, провайдер, медичні фахівці, освітня діяльність.

Some issues on accreditation within framework of continuing professional development of medical specialists in Ukraine: international experience and requirements

R.V. Marushko¹, D.O. Bakhtiarova², S.R. Klai², D.M. Zahorodniuk²

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Group of Companies Med Expert, LLC, Kyiv, Ukraine

Continuing medical education (CME) or continuing professional development (CPD), which is currently being implemented in Ukraine, is an education throughout a professional career, which allows medical healthcare providers effectively perform their professional duties with the best results. This is achieved thanks to the coherent cooperation of accreditation bodies, providers or organizers of CPD and medical specialists, as well as by introducing an effective model of accreditation, which ensures that providers are provided medical workers with the proper education.

Purpose — to describe the basic principles of educational activity within the framework of CPD, based on the provider accreditation model which is currently generally recognized and most effective in the world.

Recommendations provided in the article can be used by the CME/CPD participants or stakeholders who are aimed at active participation in the implementation of a new accreditation system.

Key words: continuing professional development, continuing medical education, accreditation, provider, medical specialists, education activities.

Некоторые вопросы аккредитации в рамках непрерывного профессионального развития медицинских специалистов в Украине: международный опыт и требования

Р.В. Марушко¹, Д.О. Бахтиярова², С.Р. Клай², Д.М. Загороднюк²

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

²ООО «Группа компаний Мед Эксперт», г. Киев, Украина

Непрерывное медицинское образование (ВМО) или непрерывное профессиональное развитие НПР, которое сегодня внедряется в Украине, является учебой на протяжении всей профессиональной карьеры, позволяющей медицинским работникам эффективно исполнять свои профессиональные обязанности с наилучшими результатами. Это достигается благодаря согласованному сотрудничеству аккредитационных органов, провайдеров или организаторов НПР и медицинских специалистов, а также путем внедрения эффективной модели аккредитации, которая и будет обеспечивать предоставление провайдерами надлежащего образования медицинским работникам.

Цель — описать основные принципы образовательной деятельности в рамках НПР, что базируется на модели аккредитации провайдеров НПР, являющаяся общепризнанной и наиболее эффективной в мире.

Рекомендации, предоставленные в статье, могут быть использованы участниками НМО/НПР или заинтересованными сторонами, которые нацелены на активное участие во внедрении новой системы аккредитации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: непрерывное профессиональное развитие, непрерывное медицинское образование, аккредитация, провайдер, медицинские специалисты, образовательная деятельность.

Стаття опублікована в журналі Сучасна педіатрія. Україна. 2021. 7(119): 6–13. doi 10.15574/SP.2021.119.6.

Загальна інформація

Для забезпечення найкращого надання медичних послуг і допомоги пацієнтам медичні працівники мають постійно навчатися. Саме через безперервну освіту протягом практичної діяльності медичні працівники підтримують і постійно удосконалюють власний професіоналізм. Безперервна медична освіта (БМО), або безперервний професійний розвиток (БПР), який наразі впроваджується в Україні, є навчанням упродовж усієї професійної кар'єри, що дає змогу медичним працівникам ефективно виконувати професійні обов'язки з найкращими результатами. Це досягається завдяки злагодженій співпраці акредитаційних органів, провайдерів або організаторів БПР і медичних фахівців, а також шляхом впровадження ефективною моделі акредитації, яка і забезпечуватиме надання провайдерами належної освіти медичним працівникам [5].

Системи акредитації в рамках БПР, що існують у світі, сприяють професійному зростанню та підвищенню ефективності роботи медичних працівників. Вони докладають цілеспрямованих, узгоджених зусиль для визначення єдиних принципів, що можуть бути основою для створення й впровадження максимальної еквівалентності між різними системами акредитації БПР [5,6].

Акредитоване співтовариство безперервної освіти відіграє важливу роль у навігації складних взаємовідносин між медичною спільнотою та комерційним інтересом. Хоча інтереси системи охорони здоров'я та бізнесу іноді розходяться, вони є законними, і співпраця між медичними працівниками та комерційним інтересом, як свідчить практика, сприяє суттєвому поліпшенню медичної допомоги пацієнтам. Слід зазначити, що «незалежність» є основою акредитованої безперервної освіти. Вона має надавати медичним працівникам захищений, вільний від впливу комерційного інтересу простір, для вивчення, викладання та участі в освітній діяльності [1,7].

В Україні впровадження нової системи акредитації має сприяти розвитку БПР, підтримувати та удосконалювати професіоналізм медичних працівників упродовж їх практичної діяльності з метою надання висококваліфікованої, медичної допомоги, поліпшенню рівня здоров'я та благополуччя населення України.

Ця стаття була підготовлена на підставі аналізу досвіду відомих міжнародних організацій, які успішно працюють у рамках БМО/БПР та використовують моделі акредитації, що визнаються в більшості розвинутих країн. У цих

організаціях доволі ефективно працюють апробовані впродовж багатьох років акредитаційні вимоги (критерії, стандарти тощо), виконання яких дає змогу провайдерам або організаторам БПР забезпечувати безперервну освіту медичних працівників на високому рівні.

У статті визначено основні принципи БПР медичних працівників, що базуються на моделі акредитації провайдерів БПР, яка наразі є загальновизнаною та найефективнішою у світі. Матеріали статті розроблено на підставі чинних документів Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України) [2,3], міжнародних документів [1,4], а також досвіду міжнародних організацій, зокрема Акредитаційної ради безперервної медичної освіти, США (Accreditation council for Continuing Medical Education, USA), Королівського коледжу лікарів і хірургів, Канада (Royal College of physicians and surgeons (Canada) та національних провайдерів БПР, які досягли значних успіхів і забезпечують акредитовану безперервну освіту на рівні міжнародних стандартів.

У статті застосовано таку термінологію:

Організація, яка має право на акредитацію (прийнятна організація) – організація, місією та основною діяльністю якої є надання клінічних послуг безпосередньо пацієнтам і/або організація освіти медичних працівників.

Організація, яка не має права на акредитацію (неприйнятна організація) – організація, основним видом діяльності якої є виробництво, маркетинг, продаж, перепродаж або поширення медичних виробів для пацієнтів.

Комерційна підтримка – фінансова підтримка або будь-яка інша підтримка компаній, які не мають права на акредитацію.

Акредитована безперервна освіта – освіта, яка надає медичним працівникам актуальні, високоякісні, науково обґрунтовані знання, сприяє розвитку та вдосконаленню практичних навичок, забезпечує незалежність освітньої діяльності від впливу комерційного інтересу і намірів включення комерційної упередженості. Наразі термін «акредитована безперервна освіта» вживають замість терміну «безперервна медична освіта/безперервний професійний розвиток» стосовно всіх медичних професій. Цей термін введено для чіткого розмежування акредитованих і неакредитованих провайдерів, акредитованої і неакредитованої освіти.

Акредитаційна рада з питань безперервного професійного розвитку (АРБПР) – акредитаційний орган, який працює та забезпечує

виконання акредитаційних вимог у рамках БПР.

Платформа БПР — електронна автоматизована інформаційно-телекомунікаційна система, що забезпечує доступ до електронних інформаційних ресурсів на всіх етапах акредитаційного процесу, упорядкування збору даних про освітню діяльність акредитованих провайдерів та учасників БПР, зв'язок з атестаційними структурами, а також електронне надання сертифікатів за участь в освітніх заходах БПР.

Безперервна медична освіта (БМО) — освітня діяльність, метою якої є отримання та вдосконалення знань і практичних навичок у професійній діяльності медичних працівників для ефективнішого надання медичної допомоги населенню. Зміст БМО — сукупність знань і навичок, загально визнаних та прийнятих професією в рамках фундаментальних медичних наук, дисциплін клінічної медицини.

Безперервний професійний розвиток (БПР) — навчання упродовж усієї професійної кар'єри, яке дає змогу медичним працівникам ефективно виконувати професійні обов'язки з найкращими результатами.

Впровадження моделі акредитації провайдерів в Україні

На шляху подальшого розвитку та удосконалення безперервної освіти в Україні важливу роль відіграє використання досвіду країн зі стабільною, високоякісною безперервною системою професійної підготовки та освіти медичних працівників, що надає змогу розвивати та удосконалювати БПР медичних фахівців у нашій країні.

З 2018 р. в Україні послідовно здійснюється впровадження та удосконалення БПР [2], на порядку денному стоїть імплементація нової моделі акредитації освітньої діяльності.

Найбільш досконалою, результативною і всесвітньо визнаною на сьогодні є модель «акредитації провайдерів освітньої діяльності», на відміну від моделі «акредитації освітніх заходів». Ця модель має суттєві переваги над іншими:

- під час акредитації провайдерів БПР оцінюють їхню діяльність і відповідність акредитаційним вимогам (критеріям і стандартам акредитації);

- вона дає змогу краще організувати освітній процес у цілому та здійснювати належний контроль за освітньою діяльністю;

- акредитовані провайдери набувають повноважень на самостійне проведення освітніх

заходів та несуть повну відповідальність за відповідність вимогам і стандартам БПР;

- акредитація провайдерів гарантує, що безперервна освіта розроблена таким чином, щоб бути актуальною, науково обґрунтованою, заснованою на практиці, високоякісною, ефективною і незалежною від комерційного впливу;

- робота акредитованих провайдерів безперервної освіти суттєво сприяє вдосконаленню практики та дає змогу медичним працівникам оптимізувати догляд за пацієнтами, забезпечити їхнє здоров'я та благополуччя;

- тільки акредитовані провайдери мають право надавати бали (кредити) учасникам освітніх заходів відповідно до наказу МОЗ України «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів» від 22.02.2019 № 446;

- впровадження акредитації провайдерів сприятиме досягненню суттєвої еквівалентності міжнародним стандартам акредитованої освіти та приєднанню України до світового співтовариства БПР.

Отже, головною місією на сучасному етапі є подальше удосконалення БПР в Україні, а гарантом успішного виконання цього завдання — впровадження та використання моделі акредитації провайдерів БПР.

Акредитаційний орган

Важливу роль в організації та забезпеченні БПР відіграє акредитаційний орган, який є головним регулятором БПР медичних працівників.

З метою ефективного впровадження та забезпечення БПР МОЗ України планує створити акредитаційну раду безперервного професійного розвитку, завданнями якої мають бути:

- організація та координація методичного забезпечення БПР медичних працівників, моніторинг його ефективності;

- здійснення контролю за освітньою діяльністю та дотриманням провайдерами БПР вимог акредитації;

- розроблення критеріїв та стандартів акредитації для організацій, які мають намір бути провайдерами, а також контроль за їх ретельним виконанням під час освітньої діяльності;

- проведення оцінки відповідності вимогам акредитації провайдерів БПР та визначення термінів акредитації;

- розроблення документації (інструктивних матеріалів, настанов, нормативних документів, звітів, тощо), необхідної в процесі акре-

дитації провайдерів, надання їм статусу «Акредитований провайдер» та в подальшій діяльності;

— організація та проведення навчання провайдерів БПР з метою їх ознайомлення з принципами БПР, процесом акредитації, критеріями та стандартами відповідності акредитаційним вимогам, обов'язками та правами акредитованих провайдерів під час планування, організації, проведення та оцінювання результатів освітньої діяльності;

— створення консультативного комітету, до складу якого мають входити представники всіх категорій провайдерів. Його завданням є співпраця з акредитаційною радою, участь у прийнятті рішення щодо присвоєння провайдерам статусу «Акредитований провайдер», підготовка звітів, розроблення й затвердження настанов та інших нормативних документів.

— створення групи незалежних рецензентів / експертів для оцінки та рецензування контенту;

— створення та впровадження в роботу «платформи БПР», яка забезпечить доступ до електронних інформаційних ресурсів на всіх етапах акредитаційного процесу провайдерів, упорядкування збору даних про освітню діяльність акредитованих провайдерів (план акредитованих заходів) та учасників БПР (освітнє портфоліо), зв'язок з атестаційними структурами, електронне надання сертифікатів за участь в освітніх заходах БПР;

— забезпечення технічної підтримки «платформи БПР», оброблення та аналіз внесених відомостей, збереження та захист даних, що містяться в реєстрах, забезпечення доступу працівників сфери охорони здоров'я, провайдерів, представників державних органів до цієї системи.

Вимоги до провайдерів в системі БПР

Для успішного виконання цілей і завдань акредитованої БМО діяльність акредитованих провайдерів має відповідати затвердженим вимогам акредитації.

Під час розроблення та реалізації освітніх заходів враховуються основні складові — планування, підготовка, презентація та оцінка ефективності.

Для забезпечення виконання акредитаційних вимог провайдери мають:

— ознайомитися з освітніми матеріалами, що розробляються та надаються акредитаційним органом для отримання повного уявлення про вимоги та особливості процесу акредитації;

— брати участь у навчанні (тренінгах) з метою засвоєння знань і практичних навичок під час планування, організації, проведення та оцінювання результатів освітньої діяльності, чіткого уявлення про свої обов'язки;

— оцінити відповідність їхньої організації акредитаційним вимогам;

— мати певні людські, технічні, фінансові та фізичні ресурси для організації освітньої діяльності в рамках БПР;

— відповідати за виконання вимог акредитаційного органу;

— здійснювати контроль за якістю БПР та дотриманням відповідності критеріям і стандартам акредитації освітньої діяльності;

— проводити освітню діяльність відкрито, прозоро, на основі академічної доброчесності та дотримання засад доказової медицини;

— застосовувати сучасні інформаційні технології на всіх етапах планування, організації, проведення та оцінки результатів освітньої діяльності;

— зберігати всі матеріали проведених освітніх заходів протягом 6 років;

— забезпечувати незалежність освітньої діяльності від впливу комерційного інтересу та з дотриманням стандартів доброчесності й незалежності.

Вимоги до освітньої діяльності в рамках акредитованої безперервної освіти

Для успішного виконання цілей і завдань БМО діяльність провайдерів має відповідати акредитаційним вимогам, що дає змогу ефективно розробляти й реалізовувати освітні заходи. Хоча різні системи акредитації мають певні особливості в різних країнах, вимоги та критерії БПР принципово не різняться і ґрунтуються на основних компонентах БПР.

Під час планування, підготовки, проведення та оцінювання провайдер має виконати такі вимоги (критерії):

— визначення основної мети (місії) освітньої програми (освітньої діяльності) із висвітленням очікуваних результатів, сформульованих з точки зору змін компетентності лікарів, ефективності/продуктивності їхньої діяльності або змін у наданні медичної допомоги пацієнтам, що відображатиме результати виконання програми;

— визначення у своїй діяльності освітніх потреб (знання, компетентність, практичні навички, продуктивність/ефективність виконання професійних обов'язків) для усунення

недоліків у професійній практиці медичних працівників;

— визначення цілей освітніх заходів на підставі визначених освітніх потреб, що є основою ефективного й результативного планування освітньої діяльності/освітніх програм;

— забезпечення обґрунтування та підготовки контенту освітніх заходів або програм, для медичних працівників, враховуючи що зміст освітньої діяльності — це сукупність знань і практичних навичок, загальнонавчаних і прийнятих у професії в рамках базових медичних наук, клінічної медицини та практичного надання медичної допомоги населенню;

— обрання формату для освітніх заходів, що відповідає умовам, цілям і бажаним результатам заходу;

— визначення науково-викладацького складу (це передбачає відбір потенційних кандидатів з урахуванням конфлікту інтересів);

— створення умов для підготовки змісту презентацій, відповідальність за яку несе спікер (це стосується всіх форм інтерактивної взаємодії з аудиторією). Загальна відповідальність за організацію освітнього заходу в рамках БПР покладена на провайдера;

— оцінювання результатів освітньої діяльності для визначення її ефективності, проведення аналізу змін в знаннях, компетентності, результативності виконання професійних обов'язків, практичних навичок та надання медичної допомоги пацієнтам, досягнутих в результаті проведеного навчання. Оцінка результатів освітньої діяльності є основним стандартом акредитації БПР для визначення ефективності освітньої діяльності.

Акредитація провайдерів БПР

Акредитаційний процес, що передбачає визначення відповідності акредитаційним вимогам (критеріям, стандартам) організацій, які мають намір бути акредитованими провайдерами, має позитивні результати в забезпеченні безперервною освітою медичних працівників та наданні медичної допомоги пацієнтам.

Для отримання статусу «Акредитований провайдер» організація має відповідати таким критеріям:

— розробляти та представляти освітні заходи (зміст) для медичних працівників на регулярній основі, базуючись на досягненнях сучасної науки, клінічному досвіді та науково-обґрунтованих доказах, які надають достатньо збалансоване уявлення про діагностичні й терапевтичні можливості;

— не сприяти розповсюдженню рекомендацій, лікування або підходів надання медичної допомоги, які мають ризик або небезпеку, що перевищують користь або є неефективними в лікуванні пацієнтів;

— надавати освітні заходи, зміст яких є актуальним, обґрунтованим, пропагує рекомендації, лікування або досягнення практичної медицини, які підходять під визначення «акредитована безперервна освіта» (безперервна медична освіта, безперервний професійний розвиток);

— запобігати комерційному упередженню або впливу комерційного інтересу;

— бути організацією, місією та основною діяльністю якої є надання клінічних послуг безпосередньо пацієнтам, і/або організацією освіти медичних працівників.

Процес акредитації передбачає:

1. Акредитація провайдерів БПР починається з реєстрації на платформі БПР, для чого подається заявка в електронній формі.

Провайдер повинен розробити документи, в яких мають бути прописані обов'язкові настанови, зокрема:

— місія (цілі та завдання організації);

— організаційна структура;

— положення про забезпечення освітньої діяльності на принципах академічної доброчесності, найкращої існуючої практики і доказової медицини;

— опис механізму визначення фінансових взаємовідносин із комерційним інтересом, виявлення та розв'язання конфлікту інтересів у тих, хто контролює зміст освітніх заходів або програм;

— опис забезпечення належного врядування комерційної підтримки, взаємодії зі спонсорами та незалежності від комерційного інтересу;

— опис оцінки результатів освітньої діяльності організації (набутих знань, компетентностей, продуктивності, практичних навичок працівників сфери охорони здоров'я та результатів надання медичної допомоги пацієнтам).

— механізм правовідносин з особами, якими провадиться діяльність із виробництва, оптової та роздрібною торгівлі, імпорту лікарських засобів і медичних виробів та запобігання конфлікту інтересів під час проведення заходів БПР.

2. Акредитаційна рада у співпраці з консультативним комітетом після оцінки діяльності організації та підтвердження, що вона відповідає вимогам акредитації, а її практична діяльність проводиться відповідно до стандартів

БПР, приймає рішення про надання статусу «Акредитований провайдер».

3. Усі взаємовідносини з акредитаційною радою відбуваються через платформу БПР (внесення інформації, непорозуміння тощо).

4. Провайдер може вносити відомості до електронної системи про акредитацію міжнародними організаціями у сфері БПР, які є акредитаційними органами та мають право акредитувати провайдерів.

5. Якщо національний провайдер БПР має міжнародну акредитацію Акредитаційної ради безперервної медичної освіти (США), Королівського коледжу лікарів та хірургів (Канада), підтверджену відповідними офіційними документами, то такий провайдер звільняється від проходження акредитації, а статус акредитованого провайдера присвоюється йому автоматично із затвердженням акредитаційною радою БПР.

Стандарти доброчесності та незалежності в акредитованій безперервній освіті

Організації, акредитовані для забезпечення безперервної освіти, відомі як акредитовані провайдери, несуть відповідальність за забезпечення доступу медичних працівників до навчальної діяльності та розвитку практичних навичок, що заслуговують на довіру та базуються на найкращих практиках і високоякісних доказах.

Ця діяльність має відповідати потребам пацієнтів, а не організаціям, які мають комерційний інтерес.

1. Стандарти, за якими мають працювати акредитовані провайдери, призначені:

— гарантувати, що акредитована безперервна освіта відповідає потребам пацієнтів і громадськості;

— надавати медичним працівникам лише актуальні, зважені, науково-обґрунтовані рекомендації;

— запевнити медичних працівників, що вони можуть довіряти акредитованій безперервній освіті, яка допомагає їм забезпечити безпечну, ефективну, економічно вигідну, співчутливу допомогу, що базується на передовому досвіді та науково обґрунтованих доказах;

— створити чітке, нездоланне розділення між акредитованою системою безперервної освіти та комерційним інтересом, який не матиме права впливати або контролювати будь-який аспект планування, надання або оцінки акредитованої безперервної освіти.

2. Акредитовані провайдери несуть відповідальність за те, щоб їхня освіта була обґрунто-

ваною та збалансованою, а будь-який клінічний зміст відповідав безпечному й ефективному наданню медичної допомоги пацієнтам:

— усі рекомендації в акредитованій системі безперервного навчання мають базуватися на досягненнях сучасної науки, клінічному досвіді та науково обґрунтованих доказах, які надають достатньо збалансоване уявлення про діагностичні й терапевтичні можливості;

— усі наукові дослідження мають відповідати загально визнаним стандартам експериментального дизайну, збору даних, аналізу та інтерпретації;

— акредитовані провайдери не можуть використовувати не наукові підходи до діагностики або терапії, їхня освітня діяльність не має сприяти рекомендаціям, лікуванню або підходам надання медичної допомоги, які мають ризик або небезпеку, що перевищують користь або є неефективними в лікуванні пацієнтів.

3. Акредитована безперервна освіта має запобігати комерційному упередженню або маркетингу:

— акредитовані провайдери повинні забезпечити, щоб усі рішення, пов'язані з плануванням, вибором викладачів, проведенням та оцінкою акредитованої освіти, приймалися без будь-якого впливу або участі комерційного інтересу;

— акредитована освіта має бути вільною від маркетингу або продажу комерційної продукції чи надання послуг.

4. Акредитовані провайдери відповідають за виявлення відповідних фінансових відносин між особами (які беруть участь у плануванні й підготовці навчального змісту) та компаніями (що не відповідають вимогам акредитації), контролюють ці відносини, попереджаючи внесення комерційних упереджень в освіту:

— акредитовані провайдери забезпечують надання інформації від усіх учасників освітньої діяльності, хто контролює та бере участь у підготовці навчального контенту, про всі їхні фінансові відносини з компаніями, які не мають права на акредитацію;

— власники або працівники компаній, які не мають права на акредитацію, повинні бути відсторонені від контролю за змістом освітніх заходів або участі в них як планувальники або викладачі акредитованої освіти;

— акредитовані провайдери мають вжити заходів для запобігання комерційного упередження змісту за участю тих осіб, які мають від-

повідні фінансові відносини, ще до того, як ці особи починають виконувати власні обов'язки;

— розкриття інформації медичним працівникам про фінансові відносини передбачає надання даних про імена осіб, які мають відповідні фінансові відносини, про назви компаній, які не відповідають вимогам акредитації, з якими ці особи мають відносини, про характер відносин, а також заяву про прийняття відповідних заходів щодо виявлених фінансових відносин.

5. Акредитовані провайдери, які вирішили прийняти комерційну підтримку, відповідають за забезпечення незалежності освіти від комерційного інтересу і за попередження комерційної упередженості чи комерційного впливу на акредитовану освіту:

— строки, умови та цілі комерційної підтримки мають бути задокументовані в угоді між компанією, яка не має права бути акредитованою, та акредитованим провайдером.

6. Акредитовані провайдери несуть відповідальність за те, щоб акредитована освіта була відокремлена від маркетингу компаній, які не відповідають вимогам акредитації, включаючи рекламу, продаж, виставки та просування продукції, а також від неакредитованої освіти, яка пропонується разом з акредитованою системою безперервної освіти:

— домовленості, що дають змогу компаніям, які не відповідають критеріям акредитації, організувати маркетинг або виставки, у співпраці з акредитованою освітою, не мають впливати на будь-які рішення, пов'язані з плануванням, проведенням та оцінкою освітніх заходів, втручатися в проведення освітніх заходів, бути умовою надання фінансової або натуральної підтримки від компаній, що не мають права на акредитацію;

— акредитовані провайдери повинні забезпечити, щоб медичні фахівці легко розрізняли акредитоване навчання та інші види діяльності.

Атестація медичних працівників та акредитована безперервна освіта

Результати проходження освітніх заходів обов'язково враховують під час атестації медичних працівників для присвоєння або під-

твердження кваліфікаційної категорії, що спрямовано на удосконалення діяльності закладів охорони здоров'я усіх форм власності для подальшого поліпшення надання медичної допомоги населенню.

1. Порядок проведення атестації працівників сфери охорони здоров'я, кількість балів за проходження заходів БПР, у тому числі організованих провайдерами інших держав та проведених за межами України, визначається наказом МОЗ України від 22.02.2019 № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів».

2. У разі проходження заходів, що проводяться в країнах із високим рівнем доходу (за рейтингом Світового Банку) або акредитовані Акредитаційною радою безперервної медичної освіти США або Королівським коледжем лікарів та хірургів Канади, під час підрахунку кількість балів множить на 2.

3. Бали БПР нараховують за здобуття формальної, неформальної та інформальної освіти у сфері охорони здоров'я. Мінімальна кількість балів, яка має бути отримана за річний період, становить 50 балів (максимальна кількість балів — не обмежена).

Висновки

Для забезпечення найкращого надання медичних послуг або медичної допомоги пацієнтам медичні фахівці повинні постійно навчатися. Саме через безперервну освіту протягом практичної діяльності медичні працівники удосконалюють власний професіоналізм.

На шляху досягнення стабільних результатів в організації БПР для України важливим є приєднання до міжнародного співтовариства організацій, які працюють у рамках БМО-БПР, шляхом впровадження нової системи акредитації, зокрема, акредитації провайдерів або організаторів БПР.

Впровадження акредитації провайдерів сприятиме приєднанню України до світового співтовариства БМО-БПР, досягненню суттєвої еквівалентності міжнародним стандартам акредитованої освіти.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ACCME. (2020). Standards for Integrity and Independence in Accredited Continuing Education. Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME). USA. Accessed 16 December 2020. URL: <https://accme.org/accreditation-rules/standards-for-integrity-independence-accredited-ce>.
2. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2019). On approval of the Regulations on the system of continuous professional development of healthcare professionals. Resolution of the Cabinet of Ministers of March 28: 302. As amended in accordance with the Resolution of the Cabinet of Ministers № 798 August 21, 2019 and № 1181 03.11.2021. Cited 2021 December 20. [Кабінет Міністрів України (2019). Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я. Постанова Кабінету Міністрів від 28 березня 2018 р. № 302. Зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 798 від 21.08.2019 та №1181 від 03.11.2021]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF#Text>.
3. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2021). On approval of the Regulations on the system of continuing professional development of medical and pharmaceutical workers. Resolution of the Cabinet of Ministers of June 14, 2021 № 302. Cited 2021 December 20. [Кабінет Міністрів України. (2021). Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку медичних та фармацевтичних працівників. Постанова Кабінету Міністрів України від 14.07.2021 № 725]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF#Text>.
4. International Academy for CPD Accreditation. (2020). Standards for Substantive Equivalency between Continuing Professional Development/Continuing Medical Education (CPD/CME) Accreditation Systems. Cited 2021 December 20. URL: https://academy4cpdaccreditation.files.wordpress.com/2020/10/final_iacpda_standards_for_substantive_equivalency_10072020.pdf.
5. Marushko RV. (2020). Implementation of provider accreditation in Ukraine: the role and responsibilities of providers in continuing medical education/continuing professional development. Modern Pediatrics. Ukraine. 4 (108): 7–13. [Марушко РВ. (2020). Стандарти істотної еквівалентності між системами акредитації безперервного професійного розвитку. Сучасна педіатрія. Україна. 4 (108): 7–13]. doi: 10.15574/SP.2020.108.7.
6. Marushko RV. (2020). Standards of substantive equivalence between accreditation systems for continuous professional development. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3 (83): 7–15. [Марушко РВ. (2020). Впровадження акредитації провайдерів в Україні: роль та обов'язки провайдерів безперервного професійного розвитку. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 3 (83): 7–15]. doi: 10.15574/PP.2020.83.7.
7. Marushko RV. (2020). Standards for Integrity and Independence in Accredited Continuing Education. Modern Pediatrics. Ukraine. 7 (111): 7–13. [Марушко РВ. (2020). Стандарти доброчесності та незалежності в акредитованій безперервній освіті. Сучасна педіатрія. Україна: 7–13]. doi: 10.15574/SP.2020.111.7.

Відомості про авторів:

Марушко Ростислав Володимирович — д. мед. н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-7855-1679>

Бахтіярова Дана Олегівна — директор ТОВ «Група компаній Мед Експерт». Адреса: м. Київ, вул. Межигірська, 19; тел. (044) 498-08-80.

Клай Світлана Русланівна — ТОВ «Група компаній Мед Експерт». Адреса: м. Київ, вул. Межигірська, 19; тел. (044) 498-08-80.

Загороднюк Дар'я Михайлівна — ТОВ «Група компаній Мед Експерт». Адреса: м. Київ, вул. Межигірська, 19; тел. (044) 498-08-80.

Стаття надійшла до редакції 08.10.2021 р., прийнята до друку 09.11.2021 р.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

Вельмишановні колеги!

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та Асоціація неонатологів України інформують, що 12–13 травня 2022 року в м. Києві відбудеться науково-практична конференція з міжнародною участю «Міждисциплінарний підхід до лікування дітей з вродженою та набутою хірургічною патологією». Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій на 2022 рік, затвердженого спільним наказом МОЗ на НАМН України.

Запрошуємо взяти участь у роботі конференції керівників медичних закладів, дитячих хірургів, неонатологів, дитячих анестезіологів, урологів, ортопедів-травматологів.

Основні тематичні напрями роботи конференції:

1. Вроджені вади розвитку дихальної системи в дітей.
2. Вроджена та набута патологія органів черевної порожнини в дітей.
3. Вроджена та набута патологія кісток і суглобів.
4. Гнійно-септична хірургія дитячого віку.
5. Неонатальний сепсис.
6. Інноваційні діагностично-лікувальні технології в неонатології та дитячій хірургії.
7. Інше.

Електронна адреса Оргкомітету: konf.det.chir@gmail.com.

Інформація щодо реєстрації (реєстраційна форма), місця, умов проведення конференції та Програма конференції надаватиметься в подальших повідомленнях.

В.О. Берестовий, А.М. Мартич, І.В. Сокол, О.О. Берестовий, Д.О. Говсьєв

Вплив антифосфоліпідних антитіл на ризик невдалої імплантації після запліднення *in vitro*

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 14-18; doi 10.15574/PP.2021.88.14.

For citation: Berestoviy VO, Martych AM, Sokol IV, Berestoviy OO, Govsieiev DO. (2021). Effect of antiphospholipid antibodies on the risk of implantation failure after in vitro fertilization. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 14-18. doi 10.15574/PP.2021.88.14.

Безпліддя — це унікальна патологія, оскільки стосується пари, а не однієї людини і є причиною комплексу медичних, соціальних, демографічних та економічних проблем. З активним розвитком допоміжних репродуктивних технологій попит на вирішення проблеми безпліддя суттєво виріс, хоча поширеність безпліддя залишається сталою, а це вказує на безліч «білих» плям у питаннях діагностики та лікування цієї патології і обумовлює пошук нових факторів ризику, критеріїв діагностики та алгоритмів лікування.

Мета — проаналізувати фактори, що можуть впливати на імплантацію, зокрема, наявність вовчакового антикоагулянту та антифосфоліпідних антитіл (АТ) у жінок із безпліддям, яким проведено запліднення *in vitro*.

Матеріали та методи. Обстежено 106 жінок зі встановленим діагнозом безпліддя, які проходили лікування із застосуванням додаткових репродуктивних технологій у період з вересня 2019 року по лютий 2021 року. Контрольну групу (групу 1) становили жінки, які отримували лікування безпліддя за стандартною схемою (контрольована оваріальна стимуляція, забір гамет, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда та ембріотрансфер); основну групу (групу 2) — пацієнтки, які до стандартної схеми лікування додатково отримували антиагреганти, антикоагулянти та внутрішньовенні імуноглобуліни (Ig) класу G. У цьому дослідженні в обох групах визначено рівні вовчакового антикоагулянту та АТ.

Результати. За результатами дослідження не виявлено відмінностей між групами пацієнтів за показниками рівнів антитіл до фосфоліпідів (IgG), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту — скринінг, підтвердження ($p>0,05$). Відрізнявся тільки рівень АТ до бета-2-глікопротеїну IgM, який у пацієнток групи 1 в середньому становив 9,42 од/мл (5,86–12,35 од/мл), а групи 2 — 7,23 од/мл (3,14–10,58 од/мл), $p=0,015$. Для клінічного розуміння впливу факторів, пов'язаних із ризиком невдалої імплантації, застосовано метод побудови та аналізу однофакторних моделей логістичної регресії. Під час аналізу не виявлено зв'язку ризику недосагнення успішного лікування з показниками рівнів антитіл до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту (скринінг, підтвердження) у двох групах пацієнток ($p>0,05$ у всіх випадках).

Висновки. Наявність аутоантитіл (aAT) і/або антифосфоліпідного синдрому під час встановлення факторів безпліддя є важливим компонентом алгоритму діагностичного пошуку причини безпліддя та звичного невиношування. Однак, за отриманими даними, наявність aAT не впливає на процес імплантації, а також на лікування безпліддя.

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: безпліддя, невдала імплантація, антифосфоліпідний синдром, допоміжні репродуктивні технології.

Effect of antiphospholipid antibodies on the risk of implantation failure after in vitro fertilization

V.O. Berestoviy, A.M. Martych, I.V. Sokol, O.O. Berestoviy, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Infertility is a unique pathology because it concerns a couple, not one person, and is the cause of a whole range of medical, social, demographic and economic problems. With the active development of assisted reproductive technologies, the demand for solving the problem of infertility has grown significantly. However, the prevalence of infertility remains stable, indicating many «white» spots in the diagnosis and treatment of this pathology and determining the search for new risk factors, diagnostic criteria, and treatment algorithms.

Purpose — to analyze the factors that may affect implantation, namely the presence of lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies in women with infertility who have undergone in vitro fertilization.

Materials and methods. A survey of 106 women diagnosed with infertility underwent treatment with assisted reproductive technologies in September 2019 — February 2021. The control (1) group consisted of women who received infertility treatment according to the standard scheme: controlled ovarian stimulation, gamete collection, intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer. The main (2) group included patients who received aspirin, anticoagulants, and intravenous IgG immunoglobulins in addition to the standard treatment regimen. In the present study, levels of lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies were determined in both groups.

Results. The study found no differences between groups of patients in levels of antibodies (AB) to phospholipids (IgG), beta-2-glycoprotein (IgG, IgM) and lupus anticoagulant (screening, confirmation) in the two groups of patients ($p>0,05$). Difference in two groups were in levels of AB to beta-2-glycoprotein IgM in controls, on average, 9.42 units/ml (5.86 units/ml — 12.35 units/ml), and in patients of main group — 7.23 units/ml (3.14 units/ml — 10.58 units/ml), $p=0,015$. One-factor logistic regression models were used to clinically understand the influence of factors associated with the risk of implantation failure. The analysis did not reveal a connection between risk of implantation failure and levels of autoantibodies (aAB) to phospholipids (IgG, IgM), beta-2-glycoprotein (IgG, IgM) and lupus anticoagulant (screening, confirmation) in two groups of patients ($p>0,05$ in all cases).

Conclusions. The presence of aAB and/or antiphospholipid syndrome during the establishment of infertility factors is an essential component of the algorithm for diagnostic search for the cause of infertility and miscarriage. However, based on the obtained data, the presence of aAB in the study does not affect the implantation process nor affects the treatment of infertility.

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: infertility, implantation failure, antiphospholipid syndrome, assisted reproductive technologies.

Влияние антифосфолипидных антител на риск неудачной имплантации после оплодотворения *in vitro*

В.О. Берестовой, А.Н. Мартыч, И.В. Сокол, О.А. Берестовой, Д.А. Говсеев

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Бесплодие — это уникальная патология, поскольку касается пары, а не одного человека и является причиной комплекса медицинских, социальных, демографических и экономических проблем. С активным развитием вспомогательных репродуктивных технологий спрос на решение проблемы бесплодия существенно вырос, хотя распространенность бесплодия остается устоявшейся, что указывает на множество «белых» пятен в вопросах диагностики и лечения данной патологии и обуславливает поиск новых факторов риска, критериев диагностики и алгоритмов лечения.

Цель — проанализировать возможные факторы влияния на имплантацию, а именно, наличие волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител (АТ) у женщин с бесплодием, которым проведено оплодотворение *in vitro*.

Материалы и методы. Обследованы 106 женщин с установленным диагнозом бесплодия, проходивших лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий в период с сентября 2019 года по февраль 2021 года. Контрольную группу (группу 1) составили женщины, получавшие лечение бесплодия по стандартной схеме (контролируемая овариальная стимуляция, забор гамет, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида и эмбриотрансфер); основную группу (группу 2) — пациентки, которые, кроме стандартной схемы лечения, также получали антиагреганты, антикоагулянты и внутривенные иммуноглобулины (Ig) класса G. В этом исследовании в обеих группах определены уровни волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител.

Результаты. По результатам исследования не выявлено отличий между группами пациентов по показателям уровней АТ к фосфолипидам (IgG), бета-2-гликопротеину (IgG, IgM) и волчаночному коагулянту — скрининг, подтверждение ($p > 0,05$). Отличался только уровень АТ к бета-2-гликопротеину IgM, составивший у пациенток группы 1 в среднем 9,42 ед/мл (5,86–12,35 ед/мл), а группы 2 — 7,23 ед/мл (3,14–10,58 ед/мл), $p = 0,015$. Для клинического понимания влияния факторов, связанных с риском неудачной имплантации, использован метод построения и анализа однофакторной модели логистической регрессии. При проведении анализа не выявлена связь риска не достижения успешного лечения с показателями уровней аутоантител (аАТ) к фосфолипидам (IgG, IgM), бета-2-гликопротеинам (IgG, IgM) и волчаночному коагулянту (скрининг, подтверждение) в двух группах пациенток ($p < 0,05$ во всех случаях).

Выводы. Наличие аАТ и/или антифосфолипидного синдрома при установлении факторов бесплодия является важным компонентом алгоритма диагностического поиска причины бесплодия и привычного невынашивания. Однако, по полученным данным, наличие аАТ не влияет на процесс имплантации, а также на лечение бесплодия.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: бесплодие, неудачная имплантация, антифосфолипидный синдром, вспомогательные репродуктивные технологии.

Вступ

Безпліддя можна визначити як неможливість завагітніти після 12 місяців незахищеного статевого життя. Частота виникнення сягає близько 10% у пар дітородного віку [2]. Існує безліч факторів, що можуть спричинити безпліддя: порушення овуляції, оклюзія маткових труб, чоловічий фактор, спайкові процеси органів малого тазу, ендометріоз, гіперпролактинемія, вроджені та набуті аномалії жіночих статевих органів, перенесені інфекції, імунні порушення тощо.

Автоімунні захворювання не можна вважати вагомим фактором безпліддя, і зазвичай під час діагностичного пошуку причин безпліддя це ігнорують. Слід зазначити, що автоімунні процеси доволі тісно пов'язані з безпліддям та порушенням імплантації, як при антифосфолипідному синдромі (АФС) [2,8]. Порушення імплантації при АФС може слугувати однією

з причин ідіопатичного безпліддя [7]. Безпосередній вплив аутоантител (аАТ) на бета-2-глікопротеїн може призводити до розпаду молекул адгезії фосфоліпідів між різними елементами трофобласта. Загалом аАТ, вовчаковий антикоагулянт (ВА) причетні до порушення імплантації шляхом підвищення протромботичних ефектів системи гемостазу [1]. Однак користь діагностики АФС у жінок із безпліддям не встановлена.

У цьому дослідженні визначено антитіла до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM), вовчакового антикоагулянту (скринінг, підтвердження) та проаналізовано фактори, що впливають на успішну імплантацію.

Мета дослідження — проаналізувати фактори, що можуть впливати на імплантацію, зокрема, наявність ВА та антифосфолипідних АТ у жінок із безпліддям, яким проведено запліднення *in vitro*.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження клініко-лабораторних та анамнестичних даних 106 пацієток із безпліддям, які проходили обстеження та лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій у період 2019–2021 рр. Встановлення діагнозу безпліддя, а також обстеження та лікування здійснено згідно з чинними наказами МОЗ України від 09.09.2013 № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» та від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Пацієток рандомізовано розподілено на групи: 1 – контрольна (54 пацієтки, яких лікували за стандартною схемою: оваріальна стимуляція, забір гамет, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда та ембріотрансфер); 2 – основна група (52 пацієтки, яких лікували за стандартною та удосконаленою схемою підтримувальної терапії: внутрішньовенні імуноглобуліни (Ig) класу G, аспірин, низькомолекулярні гепарини).

Критерії залучення до дослідження: 1) встановлене безпліддя; 2) інформована згода жінки на дослідження.

Критерії вилучення з дослідження: 1) чоловічий фактор безпліддя; 2) серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, захворювання печінки, щитоподібної залози, легень; 3) злоякісні новоутворення або курс терапії онкологічних процесів; 4) алкогольна та нікотинова залежність, когнітивні порушення; 5) тяжкі інфекційні захворювання (ВІЛ-інфекція, туберкульоз, сифіліс, вірусні гепатити В та С); 6) гостре інфекційне захворювання під час дослідження.

Пацієткам групи 1 призначено підтримувальну терапію від дати проведення оваріаль-

ної пункції: антиагреганти (аспірин – 100 мг/добу безперервно від дати призначення); низькомолекулярні гепарини (енوکсапарин – 0,2 мл підшкірно безперервно від дати призначення) та препарат внутрішньовенних IgG (дозування – 400 мг/кг, одноразово). На 18-й день циклу проведено ембріотрансфер.

Для виявлення рівня ВА проведено забір крові у пробірки з цитратом натрію (Vacutainer, Becton Dickinson), плазму готували шляхом центрифугування Q1 (двічі по 3000 об/хв протягом 10 хв), фракції цільної крові та плазми зберігали за температури -80°C . Скринінг на ВА включав активованій частковий тромбопластиновий час із реагентом, чутливим до ВА, розведений протромбіновий час (розведення тромбопластину в CaCl_2 1/500) та розведений час з отрутою гадюки Рассела (dRVVT). Крок верифікації складався з тесту на основі dRVVT з додаванням екзогенних фосфоліпідів та без них.

Імуноферментний аналіз використано для визначення АТ до фосфоліпідів (IgG, IgM) та бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM). Рівні АТ визначено за допомогою Orgentec ELISA. Під час кожного імуноферментного аналізу зразки протестовано у трьох лунках: дві – з антигеном, одна – без нього. До кожного пробігу включено один негативний і два позитивних контролі. Позитивний контроль був у пацієнтів з АФС, а негативний – у здорового донора крові.

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

Проведено статистичний аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації. Під час

Таблиця 1

Рівні антитіл до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту (скринінг, підтвердження) у двох групах пацієток

| Показник | Група 1, n=54 | Група 2, n=52 | Рівень значущості відмінності, p |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------------|
| aAT (IgG), од/мл | 8,42 (4,86–11,35) | 6,71 (4,11–9,73) | 0,106 |
| aAT (IgM), од/мл | 9,42 (5,86–12,35) | 7,23 (3,14–10,58) | 0,015 |
| АТ до бета-2-глікопротеїну (IgG), од/мл | 24,98 (16,68–31,81) | 24,4 (13,48–33,13) | 0,877 |
| АТ до бета-2-глікопротеїну (IgM), од/мл | 23,73 (13,35–32,26) | 25,52 (16,78–32,51) | 0,259 |
| Вовчаковий антикоагулянт (скринінг), с | 41,16 (35,54–45,80) | 41,12 (34,61–46,07) | 0,957 |
| Вовчаковий антикоагулянт (підтвердження), с | 40,16 (34,54–44,80) | 39,57 (34,24–44,19) | 0,742 |

Таблиця 2

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації

| Факторна ознака | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значущості відмінності від 0, p | Відношення шансів (95% довірчий інтервал) |
|---|------------------------------|--|---|
| aAT (IgG), од/мл | 0,054±0,054 | 0,318 | – |
| aAT (IgM), од/мл | 0,050 0,049 | 0,311 | – |
| АТ до бета-2-глікопротеїну (IgG), од/мл | 0,004±0,020 | 0,818 | – |
| АТ до бета-2-глікопротеїну (IgM), од/мл | 0,004±0,020 | 0,852 | – |
| Вовчаковий антикоагулянт (скринінг), с | 0,029±0,034 | 0,404 | – |
| Вовчаковий антикоагулянт (підтвердження), с | 0,036±0,037 | 0,326 | – |

аналізу результатів застосовано статистичний пакет «EZR v. 1.54» (графічний інтерфейс до «R statistical software v. 4.0.3», R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), обробку результатів здійснено за загально-прийнятими методиками. Критичний рівень значущості прийнято рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом 106 пацієток обстежено на наявність антифосфоліпідних АТ. За результатами дослідження не виявлено відмінностей між групами пацієнтів за показниками рівнів АТ до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) і вовчакового коагулянту (скринінг, підтвердження), ($p > 0,05$). Відрізнявся тільки рівень АТ до бета-2-глікопротеїну IgM у пацієток групи 1, який у середньому становив 9,42 од/мл (5,86–12,35 од/мл), а групи 2 – 7,23 од/мл (3,14–10,58 од/мл), $p = 0,015$. Для подальшого аналізу цю відмінність враховано. У таблиці 1 наведено показники рівнів АТ до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту (скринінг, підтвердження) у двох групах пацієток ($p > 0,05$).

Для клінічного розуміння впливу факторів, пов'язаних із ризиком невдалої імплантації, застосовано метод побудови та аналізу однофакторних моделей логістичної регресії. У таблиці 2 наведено результати аналізу для шести показників.

Під час аналізу не виявлено зв'язку ризику недосягнення успішного лікування з показниками рівнів АТ до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту (скринінг, підтвердження) у двох групах пацієток ($p > 0,05$ у всіх випадках). Після лікування 29 (53,7%) пацієток групи 1

(контрольної) та 21 (40,4%) пацієтка групи 2 (основної) не завагітніли, що свідчить про відсутність впливу досліджуваних показників на результативність лікування.

Антифосфоліпідні антитіла належать до сімейства аутоантитіл, асоційованих з ускладненнями вагітності, у тому числі мертвонародженням та повторними викиднями [1,4]. Поширеність антифосфоліпідних антитіл у безплідних жінок коливається від 4% до 66% [5]. Таку розбіжність у різних джерелах можна пояснити відсутністю стандартизації аналізу, панеллю антитіл і популяцією пацієнтів.

У дослідженні виявлено, що ці чинники не є факторами успішної імплантації, як у групі 1, так і в групі 2, проте це не означає, що вони не впливають на виникнення акушерських ускладнень.

Бета-2-глікопротеїн є основним антигеном АФС, він синтезується гепатоцитами, клітинами ендотелію та клітинами трофобласта. Існуючі дані свідчать, що цей протеїн має безліч механізмів адаптації у вигляді різних конформацій, зокрема кругової, S-подібної та J-подібної конформації, а це сприяє його антикоагулянтним властивостям та складності лабораторної діагностики [6]. Також декілька досліджень показали, що антитіла до бета-2-глікопротеїну можуть відігравати роль основних патогенних антитіл в акушерському АФС [3]. Ці антитіла спричиняють тромбоз кровеносних судин плаценти, порушення функції трофобласта у період перімплантації та зумовлюють дисбаланс материнських гормонів [4,9]. Наявність антифосфоліпідних АТ, зокрема до бета-2-глікопротеїну, не пояснює невдалої імплантації, проте їх слід розглядати як загрозливий фактор успішної вагітності в цілому.

Висновки

Наявність аАТ і/або АФС під час встановлення факторів безпліддя є важливим компонентом алгоритму діагностичного пошуку причини безпліддя та звичного невиношування.

Однак, за отриманими даними, наявність аАТ не впливає на процес імплантації, а також на лікування безпліддя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Backos M, Rai R, Regan L. (2002). Antiphospholipid antibodies and infertility. *Human Fertility*. 5 (1): 30–34.
2. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. (2012). The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *Journal of autoimmunity*. 38 (2–3): J266–J74.
3. Danowski A, Kickler TS, Petri M. (2006). Anti-beta2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 33 (9): 1775–1779.
4. Di Simone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, Shi T et al. (2005). Pathogenic role of anti-β2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of β2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-β2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Annals of the rheumatic diseases*. 64 (3): 462–467.
5. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. (2000). Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 73 (2): 330–333.
6. Ninivaggi M, Kelchtermans H, Lindhout T, de Laat B. (2012). Conformation of beta2glycoprotein I and its effect on coagulation. *Thrombosis research*. 130: S33–S36.
7. Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, Coulam CB. (2010). Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertility and sterility*. 93 (7): 2441–2443.
8. Shoenfeld Y, Carp HJ, Molina V, Blank M, Cervera R, Balasch J et al. (2006). Autoantibodies and prediction of reproductive failure. *American Journal of Reproductive Immunology*. 56 (5–6): 337–344.
9. Stern C, Chamley L, Hale L, Kloss M, Speirs A, Baker HG. (1998). Antibodies to β2 glycoprotein I are associated with *in vitro* fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertility and sterility*. 70 (5): 938–944.

Відомості про авторів:

Берестовий Владислав Олегович — асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38(044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0002-5880-770X>.

Мартич Андрій Миколайович — лікар акушер-гінеколог, КНП «Київський міський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0002-0945-7141>.

Сокол Інна Вікторівна — асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-6667-1913>.

Берестовий Олег Олександрович — к.мед.н., Медичний центр ТОВ Materі Clinic, Адреса: Україна, м. Київ, вул. П. Калнишевського, 7А; тел. +38 (067) 333-77-33. <https://orcid.org/0000-0002-5118-5530>.

Говсєєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 16.07.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2021 р.



Шановний колего!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

**Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!**

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org

УДК 618.177-071.1:612.015.31+616-009.9

О.В. Коломієць

Зміни в системах: обміну ліпідів та вуглеводів у вагітних із різними формами безплідності в анамнезі

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 19–25; doi 10.15574/PP.2021.88.19

For citation: Kolomiets EV. (2021). Changes in systems: lipid and carbohydrate metabolism in pregnant women with different forms of infertility in history. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 19–25. doi 10.15574/PP.2021.88.19.

Найзначніші зміни в системах обміну ліпідів та вуглеводів спостерігаються в жінок з ендокринною і поєднаною безплідністю в анамнезі, що пояснюється наявністю в них факторів ризику, зокрема, віком, синдромом полікістозу яєчників, підвищеною частотою соматичної патології (метаболічним синдромом, ожирінням, інсулінорезистентністю), ускладненим перебігом вагітності.

Мета — вивчити зміни в системах обміну ліпідів та вуглеводів у вагітних із різними формами безплідності.

Матеріали та методи. Вивчено зміни в системах обміну ліпідів та вуглеводів у 127 вагітних із різними видами безплідності. В основу розподілу вагітних на групи покладено фактор безплідності: I група — 35 вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі, II — 37 жінок із безплідністю трубно-перитонеального генезу в анамнезі, III — 30 вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі: трубно-перитонеального генезу з ендокринним, IV (контрольна) — 25 здорових вагітних без безплідності в анамнезі.

Для оцінки метаболічних порушень усім жінкам виміряно артеріальний тиск, у крові визначено рівні: глюкози та індекс НОМА (*Homeostasis Model Assessment*), тригліцериди та ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ).

Застосовано імунохемилюмінесцентний, ферментативний колориметричний та кінетичний ферментативний методи.

Достовірність для відносних величин оцінено методом кутового перетворення Фішера.

Результати. За даними вимірювання глюкози плазми в жінок із різними видами безплідності за групами в I і III триместрах виявлено, що в I групі підвищені показники були в 5 (14,3%) пацієнток у I триместрі та в 9 (25,7%) жінок у III триместрі; у III групі — у 3 (10%) і 10 (33,3%) вагітних відповідно; тоді як підвищений рівень цукру в крові у II групі був у 3 (10%) пацієнток у I триместрі та в 10 (33,3%) жінок у III триместрі, а в IV групі — у жодної пацієнтки в I триместрі, однак у III триместрі він був підвищеним в 1 (8%) пацієнтки.

Під час визначення індексу НОМА в жінок із різними видами безплідності по групах в I і III триместрах виявлено, що в I групі підвищені показники були в 4 (11,4%) пацієнток у I триместрі та в 5 (14,3%) жінок у III триместрі; у III групі — в 3 (10%) і 4 (13,3%) вагітних відповідно; водночас показник індексу НОМА в жінок II групи не змінився (як у I, так і в III триместрах) і становив 1 (2,7%) випадок, а в IV групі в жодної жінки не було підвищеного індексу НОМА (як у I, так і в III триместрах).

Під час аналізу даних вимірювання ЛПВЩ у жінок із різними видами безплідності по групах в I та III триместрах виявлено, що в I групі підвищені показники були у 2 (5,7%) пацієнток у I триместрі та в 4 (11,4%) жінок у III триместрі; у III групі — у 3 (10,0%) і 6 (20,0%) вагітних відповідно; тоді як показник ЛПВЩ у жінок II групи не змінився (як у I, так і в III триместрах) й становив 1 (2,7%) випадок, а в IV групі в жодної жінки не було підвищеного рівня ЛПВЩ (як у I, так і в III триместрах).

Висновки. При ендокринній та поєднаній безплідності в анамнезі вже в I триместрі рівень глюкози перевищував 5,6 ммоль/л у 14,3% і 10% пацієнток відповідно; а в III триместрі — у 25,7% і 33,3% відповідно. Індекс НОМА в III триместрі був підвищеним і у вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі становив 14,3%, у вагітних із поєднаною безплідністю — 13,3%, а це було достовірно вище за показники пацієнток із трубно-перитонеальною безплідністю (2,7%). У здорових вагітних без обтяженого безплідністю анамнезу не було підвищення індексу НОМА.

При ендокринній та поєднаній безплідності в анамнезі також був підвищеним рівень ЛПВЩ відповідно у 11,4% і 20% пацієнток, а тригліцеридів — у 8,6% і 16,7% жінок у III триместрі відносно вагітних із трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі та здорових жінок.

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: обмін ліпідів і вуглеводів, ендокринна та трубно-перитонеальна безплідність в анамнезі, вагітність.

Changes in systems: lipid and carbohydrate metabolism in pregnant women with different forms of infertility in history

E.V. Kolomiets

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

The most significant changes in lipid and carbohydrate exchange systems were in women with a history of endocrine and combined infertility, which is explained by their presence of risk factors, namely age, PCOS, an increased frequency of somatic pathology (metabolic syndrome, obesity, insulin resistance) complicated by the course of pregnancy.

Purpose — to study changes in systems: lipid and carbohydrate metabolism in pregnant women with various forms of infertility.

Materials and methods. Changes in systems were studied: lipid and carbohydrate metabolism in 127 pregnant women with various types of infertility. The distribution of pregnant women to groups is based on infertility factor: group I — 35 pregnant women with a history of endocrine infertility, group II — 37 pregnant women with a history of infertility of tube-peritoneal genesis, group III — 30 pregnant women with a history of combined infertility: tube-peritoneal genesis with endocrine, control group (IV) — 25 healthy pregnant women who did not have a history of infertility.

To assess metabolic disorders, all women were measured for BP, blood levels were determined: glucose and HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) index, triglycerides and high-density lipoproteins.

Used: immunochemiluminescent, enzymatic colorimetric and kinetic enzymatic method.

The validity for relative values was evaluated by the Fisher angular transform method.

Results. Examining plasma glucose measurement data in women with different types of infertility by groups in the I and III trimesters found that in the I group, increased rates were in 5 (14.3%) patients in the I trimester and in 9 (25.7%) in the III trimester; in group III, 3 (10%) patients in the I trimester and 10 (33.3%) in the III trimester; while elevated blood sugar levels in group II women were in 3 (10%) patients in the I trimester and 10 (33.3%) in the III trimester, and in group IV none had elevated glucose levels in the I trimester and in 1 (8%) patient it increased in the III trimester.

Determining the HOMA index in women with different types of infertility by groups in the I and III trimesters found that in the I group, increased rates were in 4 (11.4%) patients in the I trimester and in 5 (14.3%) in the III trimester; in group III in 3 (10%) patients in the I trimester and in 4 (13.3%) in the III trimester;

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

while the indicator of the HOMA index in group II women did not change, both in the I trimester and III trimester and amounted to — 1 (2.7%), and in group IV no one had an increased HOMA index, both in the I trimester and III trimester.

Analyzing high-density lipoprotein (HDL) measurement data in women with different types of infertility by groups in the I and III trimesters, it turned out that in the I group, 2 (5.7%) patients in the I trimester and 4 (11.4%) in the III trimester had increased rates; in group III in 3 (10.0%) patients in the I trimester and in 6 (20.0%) in the III trimester; while the HDL in women of group II did not change, both in the I trimester and in the III trimester and amounted to — 1 (2.7%), and in group IV no one had elevated HDL, both in the I trimester and in the III trimester.

Conclusions. In pregnant women with a history of endocrine and combined infertility already in the first trimester, the glucose level exceeded 5.6 mmol/l in 14.3% and 10% of patients; in the III trimester, this indicator was equal to 25.7% and 33.3%, respectively. The HOMA index in the III trimester in these women was increased and was calculated in pregnant women with endocrine infertility in the past — 14.3% and in pregnant women with combined infertility — 13.3%, which was significantly higher than the indicators of patients who had tube-peritoneal infertility — 2.7%. In healthy pregnant women who did not have a history aggravated by infertility, there was no increase in the HOMA index.

In pregnant women with a history of endocrine and connected infertility, the level of lipoproteins also increased by 11.4% and 20%, respectively, and triglycerides in 8.6% and 16.7% of women in the III trimester relative to pregnant women who had a history of tube-peritoneal infertility and healthy pregnant women. 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 author.

Key words: lipid and carbohydrate exchange, history of endocrine and tube-peritoneal infertility, pregnancy.

Изменения в системах: обмена липидов и углеводов у беременных с различными формами бесплодия в анамнезе

Е.В. Коломиец

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

Наиболее значительные изменения в системах обмена липидов и углеводов были у женщин с эндокринным и сочетанным бесплодием в анамнезе, что объясняется наличием у них факторов риска, а именно, возрастом, синдромом поликистозных яичников, повышенной частотой соматической патологии (метаболическим синдромом, ожирением, инсулинорезистентностью), осложненным течением беременности.

Цель — изучить изменения в системах обмена липидов и углеводов у беременных с различными формами бесплодия.

Материалы и методы. Изучены изменения в системах обмена липидов и углеводов у 127 беременных с различными видами бесплодия. В основу распределения беременных на группы положен фактор бесплодия: I группа — 35 беременных с эндокринным бесплодием в анамнезе, II — 37 женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза в анамнезе, III — 30 беременных с сочетанным бесплодием в анамнезе: трубно-перитонеального генеза с эндокринным, IV (контрольная) — 25 здоровых беременных без бесплодия в анамнезе.

Для оценки метаболических нарушений всем женщинам измерено артериальное давление, в крови определены уровни глюкозы и индекс НОМА (*Homeostasis Model Assessment*), а также триглицериды и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП).

Применены иммунохемилюминисцентный, ферментативный колориметрический и кинетический ферментативный методы.

Достоверность для относительных величин оценена методом углового преобразования Фишера.

Результаты. По данным измерения глюкозы плазмы у женщин с различными видами бесплодия по группам в I и III триместрах обнаружено, что в I группе повышенные показатели были у 5 (14,3%) пациенток в I триместре и у 9 (25,7%) женщин в III триместре; в III группе у 3 (10%) и 10 (33,3%) беременных соответственно; в то время как повышенный уровень сахара крови во II группе был у 3 (10%) пациенток в I триместре и у 10 (33,3%) женщин в III триместре, а в IV группе ни у кого не было повышенного уровня глюкозы в крови в I триместре, а у 1 (8%) пациентки он повысился в III триместре.

При определении индекса НОМА у женщин с различными видами бесплодия по группам в I и III триместрах обнаружено, что в I группе повышенные показатели были у 4 (11,4%) пациенток в I триместре и у 5 (14,3%) женщин в III триместре; в III группе — у 3 (10%) и 4 (13,3%) беременных соответственно; в то время как показатель индекса НОМА у женщин II группы не изменился (как в I, так и в III триместрах) и составил 1 (2,7%) случай, а в IV группе ни у кого не было повышенного индекса НОМА (как в I, так и в III триместрах).

По анализу измерений ЛПВП у женщин с различными видами бесплодия по группам в I и III триместрах выявлено, что в I группе повышенные показатели были у 2 (5,7%) пациенток в I триместре и у 4 (11,4%) женщин в III триместре; в III группе — у 3 (10,0%) и 6 (20,0%) беременных соответственно; в то время как показатель ЛПВП у пациенток II группы не изменился (как в I, так и в III триместрах) и составил 1 (2,7%) случай, а в IV группе ни у кого не было повышенного уровня ЛПВП (как в I, так и в III триместрах).

Выводы. При эндокринном и сочетанном бесплодии в анамнезе уже в I триместре уровень глюкозы превышал 5,6 ммоль/л у 14,3% и у 10% пациенток соответственно; в III триместре — 25,7% и 33,3% соответственно. Индекс НОМА в III триместре был повышенным и составлял у беременных с эндокринным бесплодием в анамнезе 14,3%, у беременных с сочетанным бесплодием — 13,3%, что было достоверно выше показателей пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (2,7%). У здоровых беременных без отягощенного бесплодием анамнеза не было повышения индекса НОМА.

При эндокринном и сочетанном бесплодии в анамнезе также был повышен уровень ЛПВП соответственно у 11,4% и 20% пациенток и триглицеридов у 8,6% и 16,7% женщин в III триместре относительно беременных с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе и здоровых женщин.

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: обмен липидов и углеводов, эндокринная и трубно-перитонеальное бесплодие в анамнезе, беременность.

Вступ

Загальновідомо, що будь-яка вагітність (навіть у здорової жінки) супроводжується значними гормональними змінами [8]. А вагітність після лікування різного генезу безплідності (ендокринного, трубно-перитоне-

ального, а також їх поєднання) відрізняється значною часткою акушерських і перинатальних ускладнень.

Найчастіше причиною ендокринної безплідності в жінок є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Це дуже поширене ендокринне пору-

шення серед жінок репродуктивного віку. За даними різних авторів, СПКЯ в загальній популяції спостерігається у 6–15% жінок [6].

Патогенез СПКЯ становлять три дисфункції: гормональний дисбаланс (підвищення показника співвідношення лютеїнізуючого до фолікулостимулюючого гормону, зниження секреції фолікулостимулюючого гормону), інсулінорезистентність (ІР) та гіперандрогенія — ГА (високий рівень тестостерону, знижений рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, — ГЗСГ).

За даними кластеризації виділяють два підтипи СПКЯ:

- репродуктивний (21–23%), для якого характерний вищий рівень ЛГ та ГЗСГ за відносно низького індексу маси тіла (ІМТ) та рівня інсуліну;
- метаболічний (37–39%), за якого ІМТ, рівні глюкози та інсуліну вищі, а рівні ЛГ і ГЗСГ нижчі.

Національний консенсус [3] щодо ведення пацієнок із ГА (2016) свідчить, що зазвичай СПКЯ виявляють вже в ранньому репродуктивному періоді, а його клінічні прояви вкрай варіабельні:

- порушення менструального циклу на тлі оліго- / ановуляції;
- безплідність;
- полікістозні яєчники за даними ультразвукового дослідження (УЗД);
- дерматопатії (акне, гірсутизм, зменшення росту волосся на голові в ділянці «скальпа»);
- метаболічні порушення: ожиріння, ІР і, як наслідок, — метаболічний синдром (МС).

Більшість провідних наукових гінекологічних товариств рекомендують дотримуватися Роттердамських критеріїв для діагностики СПКЯ. Робоча група експертів Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health, NIH), яка базувалася на методології даних доказової медицини (NIH Evidence-based Methodology Workshop) рекомендує виділяти 4 фенотипи СПКЯ (клінічні варіанти) з такими проявами [3]:

- фенотип А (класичний): ГА+ановуляція+полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- фенотип В (неповний класичний): ГА+ановуляція;
- фенотип С (овуляторний): ГА+полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- фенотип D (неандрогенний): ановуляція+полікістозні яєчники (за даними УЗД).

Відповідно до критеріїв NIH (2012), діагноз СПКЯ вважають повним тільки тоді, коли вказано його клінічний варіант, що лежить в основі вибору індивідуального лікування пацієнтки. Такий розподіл СПКЯ за фенотипом може допомогти лікарю оцінити рівень ризиків і профіль можливих супутніх порушень. Так, ГА частіше корелює з метаболічними порушеннями, тоді як порушення менструального циклу і полікістозні яєчники за даними УЗД — із безплідністю [8,10].

Гіперандрогенія спостерігається в 65–75% пацієнок із СПКЯ та має місце в 3 із 4 фенотипів. ГА пов'язана з надмірною гландулярною (у яєчниках і наднирниках) і екстрагандулярною (у т.ч. у шкірі) продукцією андрогенів. Крім того, ключову роль у патогенезі синдрому відіграє ІР. ГА та ІР — дві основні ланки патогенезу цього захворювання — утворюють патологічне «замкнене коло» [1,9]:

- високий рівень андрогенів спричиняє формування абдомінального ожиріння та ІР;
- ІР призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, а це, своєю чергою, призводить до утворення андрогенів у яєчниках та корі наднирників;
- гіперінсулінемія пригнічує утворення в печінці ГЗСГ, а це сприяє підвищенню в плазмі вільних фракцій андрогенів (особливо тестостерону).

Відомо, що ІР — це стійкість до метаболічних ефектів інсуліну, у тому числі супресивний його ефект на ендогенну продукцію глюкози; стимулююча дія на поглинання глюкози периферією і синтез глікогену [2,4].

Основною ознакою ІР, що розвивається, є абдомінальне ожиріння, при якому надлишок жирової тканини відкладається переважно в ділянці живота і верхній частині тулуба. Особливо небезпечне внутрішнє абдомінальне ожиріння, за якого жирова тканина накопичується навколо органів і заважає правильному їх функціонуванню. Жирова тканина в ділянці живота дуже активна. Із неї утворюється велика кількість біологічно активних речовин, які спричиняють розвиток атеросклерозу, онкологічних захворювань, артеріальної гіпертензії, захворювань суглобів, тромбозів, дисфункції яєчників [3,4].

Патологія, асоційована з ІР:

- ожиріння;
- цукровий діабет 2-го типу;
- порушення толерантності до глюкози;
- дисліпідемія;

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- СПКЯ;
- атеросклероз;
- акантоз;
- артеріальна гіпертензія.

Автора дослідження зацікавили зміни в системах обміну ліпідів та вуглеводів у вагітних із безплідністю різного генезу в анамнезі.

Особливо звертають на себе увагу метаболічні порушення в жінок з ендокринною та поєднаною безплідністю, спричиненою СПКЯ. Основним його проявом є МС [5,6].

На сьогодні існують загальні критерії МС за багатьма міжнародними рекомендаціями. Так, відповідно до рекомендацій американського доказового клінічного керівництва «Adult Treatment Panel» (АТР), 2001 р., у жінок для встановлення МС має бути ≥ 3 нижчезазначених критеріїв:

- окружність талії >88 см;
- рівень тригліцеридів (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
- вміст ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) $<1,29$ ммоль/л;
- артеріальний тиск (АТ) $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- рівень глюкози натще $\geq 5,6$ – $6,1$ ммоль/л.

Доведено, що поліпшення обміну речовин сприяє нормалізації менструальної функції, відновленню овуляції й підвищенню фертильності, а під час вагітності — профілактиці розвитку ускладнень (наприклад, гестаційний діабет і гестаційні розлади) [7,8].

Різноманітність клінічної картини ускладнює діагностику СПКЯ. До того ж встановлення діагнозу часто утруднене внаслідок самолікування пацієнток.

Дієва стратегія лікування СПКЯ має бути спрямована на терапію основних порушень: овуляторної дисфункції, ГА, ІР і безплідності. Основна мета терапії — подовження тривалості й підвищення якості життя пацієнток, а не забезпечення їхньої фертильності, адже наявність полікістозу спричиняє появу супутніх захворювань. Наприклад, серед жінок із СПКЯ можлива раптова смерть, спричинена серцево-судинними захворюваннями в молодому віці. За даними закритого популяційного когортного дослідження 2020 року, проведеного у Великій Британії, жінки із СПКЯ сприйнятливіші до інфекції COVID-19 навіть після корекції факторів кардіометаболічного ризику (G. Morgante зі співавт, 2021). Тому особам із СПКЯ призначають модифікацію способу життя, дієту, фармакологічні препарати, оперативне втручання та фізіотерапію [7,8,10].

Отже, подальше вивчення метаболічних порушень із використанням сучасних клініко-лабораторних ендокринологічних досліджень дасть змогу не тільки прояснити патогенетичні механізми захворювання, але й обґрунтувати і запропонувати шляхи впливу на них для відновлення репродуктивного здоров'я, профілактики пов'язаних із ними захворювань, прегравідарної підготовки та підвищення якості життя жінок із різними видами безплідності.

Мета дослідження — вивчити зміни в системах обміну ліпідів та вуглеводів у вагітних із різними формами безплідності.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено зміни в системах обміну ліпідів та вуглеводів у 127 вагітних із різними видами безплідності, віком від 23 до 40 років.

Пацієнток розподілено на групи по 35, 37, 30 і 25 осіб. В основу розподілу вагітних на групи покладено фактор безплідності: I група — 35 вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі; II — 37 жінок із безплідністю трубно-перитонеального генезу в анамнезі; III — 30 вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі: трубно-перитонеального генезу з ендокринним; IV (контрольна) — 25 здорових жінок без безплідності в анамнезі.

До I групи (з ендокринною безплідністю в анамнезі) залучено вагітних із: СПКЯ, гіперпролактинемією (ГП) та їх поєднанням. У цих жінок найчастіше був склерополікістоз яєчників і/або в поєднанні з ГП. У 75% він супроводжувався МС, ожирінням, ІР. До II групи (із трубно-перитонеальним генезом безплідності) залучено вагітних, у яких в анамнезі зафіксовано позаматкові вагітності, сактосальпінгси, хронічні рецидивні сальпінгофорити, хронічні метрити. До III групи залучено найтяжчих пацієнток (із поєднанням гормонального (СПКЯ і ГП) та трубно-перитонеального факторів безплідності перед цією вагітністю в анамнезі).

Під час аналізу даних щодо метаболічних порушень у досліджуваних жінок виявлено високу частоту гестаційного діабету в I та III групах (понад 30%), тоді як у II групі — 5–6%. Ожиріння також частіше зустрічалося у вагітних I і III груп порівняно з II групою. Гіпертонічні акушерські розлади найчастіше відмічалися у вагітних I та III груп і становили 60–80%. Значно рідше ці ускладнення спостерігалися в II групі — до 15%.

Для оцінки метаболічних порушень усім жінкам виміряно АТ, у крові визначено рівні

глюкози та індекс НОМА (*Homeostasis Model Assesment*), ТГ і ЛПВЩ.

За допомогою розрахунку сурогатного індексу оцінено ІР натще, функцію β-клітин і чутливість до інсуліну на підставі формули [4,9,10]. Індекс НОМА (індекс ІР) розраховано за формулою:

$$\text{НОМА} = \text{глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/л)} / 22,5.$$

Цей показник корелює з оцінкою резистентності до інсуліну в класичному прямому методі оцінки ефектів інсуліну на метаболізм глюкози — гіперінсулінемічному еуглікемічному клемп-методі.

Для визначення індексу НОМА (розрахункового тесту на інсулін) застосовано імунохемілюмінісцентний метод дослідження на аналізаторі «Centaur XP Siemens» (Німеччина), інсулін — аналітичні межі — 0,5–300 мОд/л. Глюкозу визначено гексокіназним методом на аналізаторі «Advia 1800 Siemens» (Німеччина), глюкоза — аналітичні межі — 0,2–38,9 ммоль/л.

Для характеристики ліпідного обміну визначено ЛПВЩ і ТГ.

Для визначення ТГ застосовано ферментативний колориметричний метод на аналізаторі «Advia 1800 Siemens» (Німеччина), ТГ — аналітичні межі — 0,071–6,22 ммоль/л. ЛПВЩ визначено кінетичним ферментативним методом на аналізаторі «Advia 1800 Siemens» (Німеччина), ЛПВЩ — аналітичні межі — 0,1–3,0 ммоль/л.

Достовірність для відносних величин оцінено методом кутового перетворення Фішера.

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

Під час аналізу даних вимірювання АТ у жінок із різними видами безплідності по групах у I і III триместрах виявлено, що у I групі підвищені показники були в 3 (8,6%) пацієнток у I триместрі й у 10 (28,6%) жінок у III триместрі; у III групі — у 3 (10%) і 11 (36,7%) відповідно; водночас підвищений АТ у жінок II групи був у 2 (5,4%) пацієнток у I триместрі й у 4 (10,8%) жінок у III триместрі, а в IV групі в жодної жінки не було підвищення АТ у I триместрі, окрім 2 (8%) пацієнток у III триместрі (рис.).

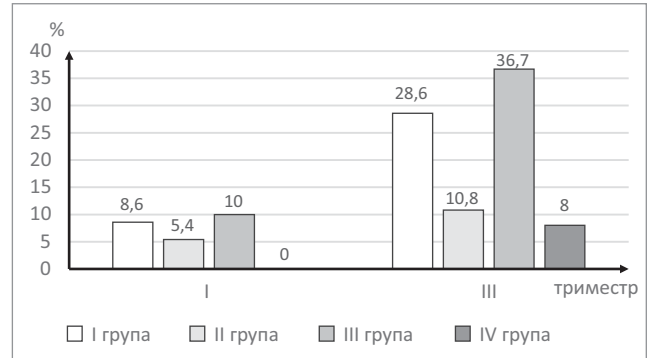


Рис. Дані вимірювання артеріального тиску (≥140/90 мм рт. ст.) у жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах (%)

Таблиця 1

Глюкоза плазми (≥5,6) у жінок із різними видами безплідності по групах в I та III триместрах, абс. (%)

| Група | Кількість, n=127 | Глюкоза плазми (≥5,6) | |
|-------|------------------|-----------------------|--------------|
| | | I триместр | III триместр |
| I | 35 | 5 (14,3)* | 9 (25,7)*° |
| II | 37 | 0 (0) | 1 (2,7)Δ |
| III | 30 | 3 (10) | 10 (33,3)* |
| IV | 25 | 0 (0) | 1 (4)° |

Примітки: * — різниця достовірна відносно показників IV групи; Δ — різниця достовірна відносно показників III групи; ° — різниця достовірна відносно показників II групи, p<0,05.

Під час вивчення даних вимірювання глюкози плазми в жінок із різними видами безплідності по групах у I і III триместрах виявлено, що в I групі підвищені показники були в 5 (14,3%) пацієнток у I триместрі й у 9 (25,7%) пацієнток у III триместрі; у III групі — у 3 (10%) і 10 (33,3%) вагітних відповідно; тоді як підвищений рівень цукру в крові в II групі був у 3 (10%) пацієнток у I триместрі й у 10 (33,3%) жінок у III триместрі, у IV групі в жодної пацієнтки не було підвищеного рівня глюкози в I триместрі, а в 1 (8%) пацієнтки він підвищився у III триместрі (табл. 1).

Під час визначення індексу НОМА в жінок із різними видами безплідності по групах у I і III триместрах виявлено, що в I групі підвищені показники були в 4 (11,4%) пацієн-

Таблиця 2

Дані вимірювання індексу НОМА у жінок із різними видами безплідності по групах в I та III триместрах, абс. (%)

| Група | Кількість, n=127 | Індекс НОМА (норма — до 2,7) | |
|-------|------------------|------------------------------|-------------------|
| | | I триместр ≥2,7 | III триместр ≥2,7 |
| I | 35 | 4 (11,4) | 5 (14,3)*° |
| II | 37 | 1 (2,7) | 1 (2,7)Δ |
| III | 30 | 3 (10) | 4 (13,3)*° |
| IV | 25 | 0 (0) | 0 (0) |

Примітки: * — різниця достовірна відносно показників IV групи; Δ — різниця достовірна відносно показників III групи; ° — різниця достовірна відносно показників II групи, p<0,05.

Таблиця 3

Дані вимірювання ліпопротеїдів високої щільності в жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах, абс. (%)

| Група | Кількість, n=127 | Ліпопротеїди високої щільності (норма $\leq 1,3$ ммоль/л) | |
|-------|------------------|---|---------------------------------|
| | | I триместр $\geq 1,3$ ммоль/л | III триместр $\geq 1,3$ ммоль/л |
| I | 35 | 2 (5,7) | 4 (11,4)* ° |
| II | 37 | 1 (2,7) | 1 (2,7) ^ |
| III | 30 | 3 (10) | 6 (20)* ° |
| IV | 25 | 0 (0) | 0 (0) |

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників IV групи; ^ – різниця достовірна відносно показників III групи; ° – різниця достовірна відносно показників II групи, $p < 0,05$.

Таблиця 4

Рівень тригліцеридів ($\geq 1,7$ ммоль/л) у жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах, абс. (%)

| Група | Кількість, n=127 | Тригліцериди (норма $\leq 1,7$ ммоль/л) | |
|-------|------------------|---|---------------------------------|
| | | I триместр $\geq 1,7$ ммоль/л | III триместр $\geq 1,7$ ммоль/л |
| I | 35 | 2 (5,7) | 3 (8,6)* |
| II | 37 | 1 (2,7) | 1 (2,7)^ |
| III | 30 | 3 (10) | 5 (16,7)*° |
| IV | 25 | 0 (0) | 0 (0) |

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників IV групи; ^ – різниця достовірна відносно показників III групи; ° – різниця достовірна відносно показників II групи, $p < 0,05$.

ток у I триместрі та в 5 (14,3%) жінок у III триместрі; у III групі – у 3 (10%) і 4 (13,3%) вагітних відповідно; водночас показник індексу НОМА в жінки II групи не змінився, як у I триместрі, так і в III триместрі й становив 1 (2,7%) випадок, а в IV групі в жодної жінки не було підвищеного індексу НОМА, як у I триместрі, так і в III триместрах (табл. 2).

Під час аналізу даних вимірювання ЛПВЩ у жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах виявлено, що в I групі підвищені показники були у 2 (5,7%) пацієнток у I триместрі та в 4 (11,4%) жінок у III триместрі; у III групі – у 3 (10,0%) і 6 (20,0%) жінок у III триместрі; водночас показник ЛПВЩ у жінок II групи не змінився (як у I, так і в III триместрах) і становив 1 (2,7%) випадок, а в IV групі в жодної жінки не було підвищеного рівня ЛПВЩ, як у I, так і в III триместрах (табл. 3).

Під час оцінювання даних вимірювання рівня ТГ у жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах виявлено, що в I групі підвищені показники були у 2 (5,7%) пацієнток у I триместрі й у 3 (8,6%) жінок у III триместрі; у III групі – у 3 (10,0%) і 5 (16,7%) вагітних відповідно; водночас показник ТГ у жінок II групи не змінився (як у I, так і в III триместрах) і становив 1 (2,7%) пацієнтку, а в IV групі в жодної жінки не було підвищеного рівня ТГ, як у I, так і в III триместрах (табл. 4).

Отримані дані АТ, індексу НОМА, глюкози, ЛПВЩ, ТГ вказували на наявність метаболічного синдрому в обстежених жінок із СПКЯ та підвищеним ІМТ, ІР.

На сьогодні відомо, що ІР:

- знижує сприйнятливості периферичних тканин до інсуліну в середньому на 50%;
- має універсальний характер і не залежить від наявності й ступеня ожиріння;
- забезпечує резистентність жирової, м'язової тканин, печінки до інсуліну, а це призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, яка запускає каскад дисметаболічних порушень;
- у відповідь на гіперінсулінізм збільшується вироблення чоловічих статевих гормонів, що посилює ГА.

Висновки

При ендокринній і поєднаній безплідності в анамнезі вже в I триместрі рівень глюкози перевищував 5,6 ммоль/л у 14,3% і 10% пацієнток, а в III триместрі – у 25,7% і 33,3% жінок відповідно. Індекс НОМА в III триместрі був підвищеним і становив у вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі 14,3%, а у вагітних із поєднаною безплідністю – 13,3%, а це було достовірно вище за показники пацієнток із трубно-перитонеальною безплідністю (2,7%). У здорових вагітних без обтяженого безплідністю анамнезу не було підвищення індексу НОМА.

При ендокринній та поєднаній безплідності в анамнезі також підвищувався рівень ЛПВЩ відповідно у 11,4% і 20% жінок, а ТГ – у 8,6% і 16,7% вагітних у III триместрі відносно вагітних із трубно-перитонеальною безплідністю та здорових вагітних жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Antuna-Puente B et al. (2011, Jun). How can we measure insulin sensitivity resistance? *Diabetes Metab.* 37(3): 179–88. doi: 10.1016/j.diabet.2011.01.002.
2. Gayoso-Diz P et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* (2013, Oct 16). 13; No.47. doi: 10.1186/1472-6823-13-47.
3. Kaminskyi VV, Tatarchuk TF, Dubossarska YuO, Dubossarska ZM. (2016). Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientok iz hiperandrohe-niieiu. *Reproduktyvna endokrynolohiia.* 4 (30): 3–15. [Камінський ВВ, Татарчук ТФ, Дубоссарська ЮО, Дубоссарська ЗМ. (2016). Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією. *Репродуктивна ендокринологія.* 4 (30): 3–15].
4. Lann D, LeRoith D. (2007). Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am.* 91(6): 1063–77, viii. doi: 10.1016/j.mcna.2007.06.012.
5. Moghetti P. (2016). Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des.* 22(36): 5526–5534. doi: 10.2174/1381612822666160720155855.
6. Pivniv VA. (2003). Lipidnyi dystres-syndrom. *M. VEDY.* [Півнів ВА. (2003). Ліпідний дистрес-синдром. *М. ВЕДИ*].
7. Polac K. (2017). New markers of insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 40: 447–454.
8. Pyrohova VI. (2019). Suchasni trendy v likuvanni syndromu polikistoznykh yaiechnykyv. *Zdorovia Ukrainy.* 2 (34): 28–29. [Пирогова ВІ. (2019). Сучасні тренди в лікуванні синдрому полікістозних яєчників. *Здоров'я України.* 2 (34): 28–29].
9. Tarasenko KV. (2016). Metabolichni porushennia u vahitnykh z ozhyrinniam riznoho stupenia, yikhniy zviazok z akusherskymy uskladnenniamy ta obhruntuvannia patohenetichnoi korektsii: avtoreferat dys. d-ra med. nauk: 14.01.01 — Akusherstvo ta hinekolohiia. *Khark nats med un-t.* Kharkiv: 40. [Тарасенко КВ. (2016). Метаболічні порушення у вагітних з ожирінням різного ступеня, їхній зв'язок з акушерськими ускладненнями та обгрунтування патогенетичної корекції: автореферат дис. д-ра мед. наук: 14.01.01 – Акушерство та гінекологія. Харк нац мед ун-т. Харків: 40].
10. Tatarchuk TF, Tutchenko TM, Perekhrestenko OV, Kalashnikov OO, Hlamazda MI. (2018). Metabolichniy syndrom: shcho zminylos za 30 rokiv. *Almanakh reproduktyvnoho zdorovia:* 53–69. [Татарчук ТФ, Тутченко ТМ, Перехрестенко ОВ, Калашников ОО, Гламазда МІ. (2018). Метаболічний синдром: що змінилось за 30 років. *Альманах репродуктивного здоров'я:* 53–69].

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.: +38 (044) 483 22 31. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>.

Стаття надійшла до редакції 23.08.2020 р.; прийнята до друку 13.12.2021 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Н.С. Пилипенко

Особенности перебігу пубертатогенезу в дівчат-підлітків із гінекологічною патологією, народжених із низькою або надмірною масою тіла

Харківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 26-31; doi 10.15574/PP.2021.88.26

For citation: Pylypenko NS. (2021). Pubertygenesis progress' peculiarities of adolescent girls with gynecological pathology, born low or high to gestational weight. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 26-31. doi 10.15574/PP.2021.88.26.

Перинатальний слід у розвитку майбутніх матерів відіграє одну з найважливіших ролей. Вивчення факторів впливу на формування пубертату є актуальним питанням сьогодення для поліпшення демографічної ситуації в країні.

Мета — проаналізувати характер перебігу пубертатогенезу дівчат-підлітків залежно від маси тіла при народженні.

Матеріали та методи. Ретроспективно проаналізовано перебіг вагітності та пологів матерів дівчат, народжених із низькою або надмірною масою тіла. Проспективно оцінено менструальну функцію, соматичний статус у дівчаток досліджуваних груп для виявлення маркерів старту та порушень пубертату.

Результати та висновки. Отримані дані виявили достовірність впливу маси тіла при народженні на становлення менструальної функції. Гіпоменструальний синдром формувалася під впливом синдрому затримки розвитку плода, а гіперменструальний синдром — під впливом макросомії в антенатальному періоді.

Виявлені особливості доцільно використати в подальших дослідженнях для своєчасної оптимізації формування груп ризику в фертильному віці. Поетапний моніторинг і прогностичні моделі формування та збереження оваріального резерву цієї когорти дадуть змогу реалізувати диференційну прегравідарну підготовку в ранньому репродуктивному віці.

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: пубертат, репродуктивний потенціал, низька маса тіла при народженні, макросомія, менархе.

Pubertygenesis progress' peculiarities of adolescent girls with gynecological pathology, born low or high to gestational weight

N.S. Pylypenko

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The perinatal background plays one of the most important roles in the development of future mothers. The study of factors influencing the formation of puberty is an urgent issue for improving the demographic situation in the country.

Purpose — to analyze the nature of the pubertygenesis's progress of adolescent girls depending on body weight at birth.

Materials and methods. A retrospective analysis was made of the course of pregnancy and childbirth of mothers of girls born with low or overweight. Menstrual function and somatic status among the study groups were prospectively assessed to identify markers of start and puberty disorders.

Results. The data obtained showed the reliability of the influence of body weight at birth on the development of menstrual function. Hypomenstrual syndrome was formed under the influence of fetal growth retardation syndrome, and vice versa, hypermenstrual syndrome was based on macrosomia in the antenatal period.

Conclusions. The identified features provide an opportunity for further research for the timely optimization of the formation of risk groups in the fertile age. Step-by-step monitoring and predictive models for the formation and maintenance of the ovarian reserve of this cohort implement differentiated pregravid preparation at an early reproductive age.

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 author.

Key words: puberty, reproductive potential, low birth weight, macrosomia, menarche.

Особенности течения пубертатогенеза у девушек-подростков с гинекологической патологией, рожденных с низкой или чрезмерной массой тела

Н.С. Пилипенко

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Перинатальный след в развитии будущих матерей играет одну из важнейших ролей. Изучение факторов влияния на формирование пубертата является актуальным вопросом для улучшения демографической ситуации в стране.

Цель — проанализировать характер течения пубертатогенеза девочек-подростков в зависимости от массы тела при рождении.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировано течение беременности и родов матерей девочек, родившихся с низкой или избыточной массой тела. Проспективно оценены менструальная функция и соматический статус среди исследуемых групп для выявления маркеров старта и нарушений пубертата.

Результаты и выводы. Полученные данные показали достоверность влияния массы тела при рождении на становление менструальной функции. Гипоменструальный синдром формировался под влиянием синдрома задержки развития плода, а гиперменструальный синдром — под влиянием макросомии в антенатальном периоде.

Виявленні особливості цілеспообразно применят в дальнейших исследованиях для своевременной оптимизации формирования групп риска в фертильном возрасте. Поэтапный мониторинг и прогностические модели формирования и сохранения овариального резерва данной когорты будут способствовать реализации дифференцированной прегравидарной подготовки в раннем репродуктивном возрасте.

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: пубертат, репродуктивный потенциал, низкая масса тела при рождении, макросомия, менархе.

Вступ

Згідно з міжнародною програмою Все-світньої організації охорони здоров'я «Здоров'я для всіх у ХХІ столітті» та національною програмою «Здоров'я нації», здоров'я підлітків і його збереження є пріоритетом соціальної політики.

В основах пріоритетних напрямів політики та національної безпеки має бути вдосконалення факторів поліпшення розвитку населення країни. Маркери демографічних показників є визначальним для поліпшення рівня стану держави, а питання оптимізації розвитку населення має бути в пріоритеті як першочерговий маркер результату функціонування держави.

Величина національного бюджету тісно корелює з маркерами трудового потенціалу, який, своєю чергою, залежить від рівня працездатного населення і водночас від факторів демографічних показників.

Дані щодо демографічно-соціальних факторів в Україні свідчать, що країна перебуває в глибокій демографічній кризі, яка є наслідком економічних, соціальних проблем, а також зростання поширеності рівня захворюваності в регіонах.

Показана демографічна ситуація є вкрай критичною і потребує розроблення та впровадження негайних заходів щодо її поліпшення. Прийняття таких важливих рішень потребує чітких наукових досліджень, що мають на меті оптимізувати питання в галузі охорони здоров'я населення. Такий алгоритм дасть змогу реалізувати стратегічне планування щодо виходу з демографічної кризи.

Питання синдрому затримки розвитку плода залишається актуальним у структурі перинатальної патології, негативно впливає на подальший розвиток дітей. Народження дітей з надмірною масою тіла призводить до порушень адаптивних процесів, відхилення в соматичному, фізичному і нервово-психічному розвитку.

Актуальність теми цього дослідження обумовлена високою і наростаючою останніми десятиліттями частотою народження дітей з відхиленнями параметрів фізичного розвитку від меж популяційних нормативів. Усе вищезазначене свідчить про безпосередньо важливу роль значення маси тіла при народженні на становлення репродуктивної функції дівчат-підлітків.

Мета дослідження — проаналізувати характер перебігу пубертатогенезу дівчат-підлітків залежно від маси тіла при народженні.

Дослідження проведено згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства,

гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету «Клініко-патогенетичні особливості та шляхи корекції патологічних станів репродуктивної системи жіночого організму у різні вікові періоди», номер державної реєстрації 0116U004978.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 79 дівчат віком 11–17 років, які перебували на лікуванні в КЗОЗ «Харківська обласна клінічна дитяча лікарня № 1» і КНП «Харківський міський пологовий будинок № 1 ХМР» протягом 2018–2021 рр. з гінекологічною патологією. Дослідження схвалено комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету та відповідало етичним стандартам біоетичного комітету, розробленим відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини» з поправками 2013 р. Отримано письмову інформовану згоду пацієнтів на участь у дослідженні.

Критерії залучення:

- добровільна інформована згода пацієнтів та їхніх батьків на дослідження;
- точна інформація щодо ваги тіла при народженні;
- народження в термін гестації 37–41 тиждень;
- коректна інформація щодо дати менархе;
- наявність чітких даних щодо постійності та тривалості становлення менструального циклу.

З дослідження вилучено пацієнтів, народжених у терміні менше 37 тижнів або більше 41 тижня, від багатоплідної вагітності, та таких, які не надали інформованої згоди на проведення дослідження. Пацієнток рандомізовано на три групи залежно від маси тіла при народженні.

Таблиця 1
Основні параметри фізичного та статевого розвитку досліджуваних дівчаток

| Показник | I група (n=25) | II група (n=29) | III група (n=27) |
|-------------------------------------|----------------|-----------------|------------------|
| Зріст, см | 1,60±0,02 | 1,67±0,03 | 1,63±0,04 |
| Маса тіла, кг | 49,58±1,8 | 58,5±2,4 | 53,6±1,9 |
| Індекс маси тіла, кг/м ² | 19,38±1,4 | 21,04±1,6 | 20,22±1,9 |
| Бал статевого розвитку 10–14 років | 7,7±0,6* | 10,7±0,8 | 9,3±0,46 |
| 15–18 років | 10,15±0,57* | 12,7±0,75 | 12,25±0,56 |
| Середній вік менархе, роки | 13,2±1,5* | 12,9±1,4 | 12,5±1,8 |

Примітка: * – відмінності достовірні порівняно з контрольною групою, p<0,05.

Таблиця 2

Структура гінекологічної патології в дівчат-підлітків досліджуваних груп (%)

| Діагноз | I група (n=25) | II група (n=29) | III група (n=27) | p |
|---|----------------|-----------------|------------------|----------------------------------|
| Об'ємні утворення органів малого таза | 15 | 39,13 | 54,55 | $p_{1-3}<0,05$ $p_{3-2}>0,05$ |
| Порушення менструальної функції | 80 | 86,96 | 50,00 | $p_{1-3}>0,05$ $p_{3-2}<0,05$ |
| Травми статевих органів | 5 | 4,34 | 4,54 | $p_{1-3}>0,05$ $p_{3-2}>0,05$ |
| Патологія молочних залоз | 20 | 30,38 | 4,54 | $p_{1-3}>0,05$ $p_{3-2}>0,05$ |
| Запальні захворювання органів малого таза | 5 | 4,34 | 13,64 | $p_{1-3}>0,05$ $p_{3-2}>0,05$ |
| Аномалії розвитку статевих органів | 5 | – | 4,54 | $p_{1-3}>0,05$ |

Примітка: p – відмінність різниці критеріїв між групами з нормальною масою тіла при народженні та низькою або надмірною.

До I групи увійшли 25 дівчаток, які народилися з масою тіла менше $2500,0 \pm 200,0$ г, до II групи – 29 дівчаток із масою тіла $2500,0 - 3900,0 \pm 200,0$ г, до III групи – 27 дівчаток із масою тіла більше $3900 \pm 200,0$ г при народженні.

Розроблено «Паспорт репродуктивного здоров'я дівчини-підлітка». Дані щодо результатів об'єктивного огляду, оцінки статевого та фізичного розвитку та копії з облікової медичної документації внесено до цієї форми.

Фізичний і статевий розвиток дівчат-підлітків оцінено за допомогою сучасних лінійних діаграм, розроблених Інститутом охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено за допомогою програми «Statistica for Windows 6.0» із застосуванням кореляційного аналізу, параметричних і непараметричних критеріїв. Гіпотези про рівність двох середніх перевірено за допомогою t-критерію Стьюдента. Вимір прийнято достовірним при значенні $p < 0,05$. За відсутності в досліджуваних вибірках нормального розподілу порівняння груп використано непараметричні методи. Для порівняння двох незалежних вибірок застосовано U-критерій

Вілкоксона–Манна–Уїтні. Статистичне значення відмінностей між якісними характеристиками оцінено за допомогою критерію χ^2 . Характер і виразність зв'язків між різними показниками визначено з використанням простої та рангової кореляції за Спірменом. Відмінності прийнято статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Одним з основних принципів збереження і зміцнення здоров'я дітей та підлітків є своєчасне визначення морфофункціональної зрілості, готовності зростаючого організму до нових для нього умов і видів діяльності та її організація з урахуванням віку, профілактичних і оздоровчих заходів. Визначення морфофункціональної зрілості базується на оцінці відповідності віку та гармонійності фізичного і статевого розвитку дитини.

У всіх дівчаток досліджуваних груп верифіковано гінекологічну патологію. Середній вік досліджуваних становив $14,6 \pm 1,5$ року.

Дівчата III групи мали вищі антропометричні показники порівняно з їхніми однолітками. У I групі відмічалось відставання як

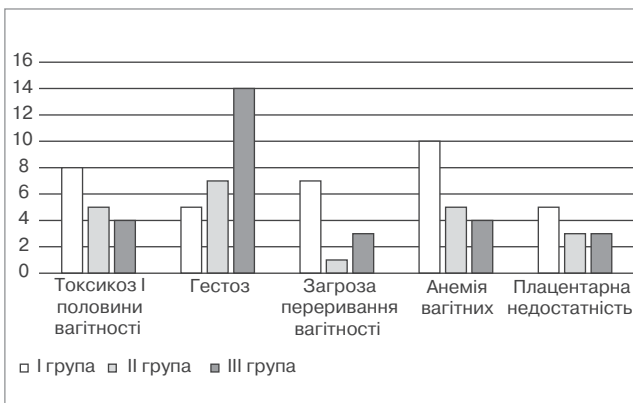


Рис. 1. Особливості перебігу вагітності матерів дівчат, народжених із низькою або надмірною масою тіла

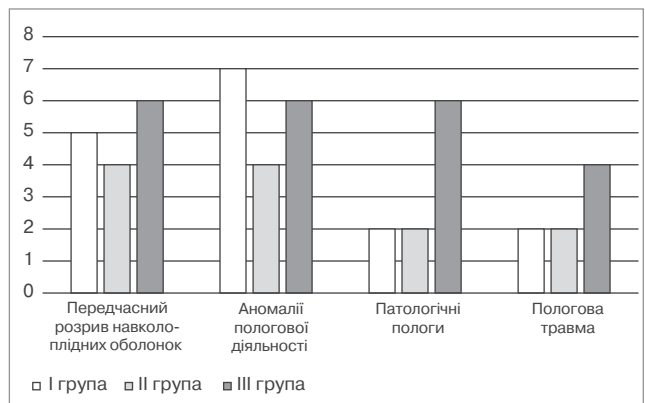


Рис. 2. Особливості перебігу пологів матерів дівчат, народжених із низькою або надмірною масою тіла

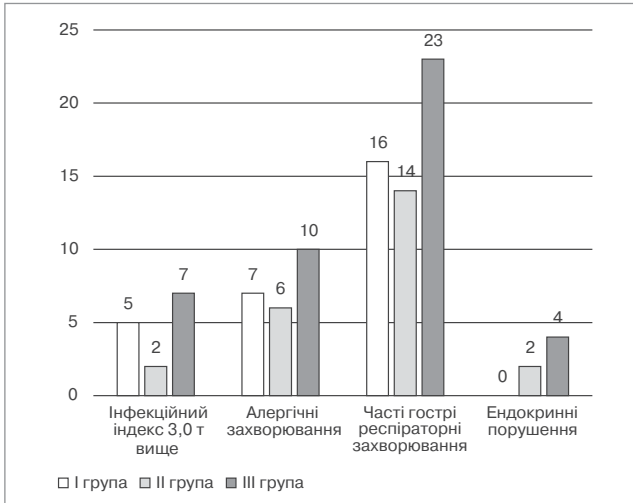


Рис. 3. Соматична патологія дівчаток, які мали низьку та надмірну масу тіла при народженні

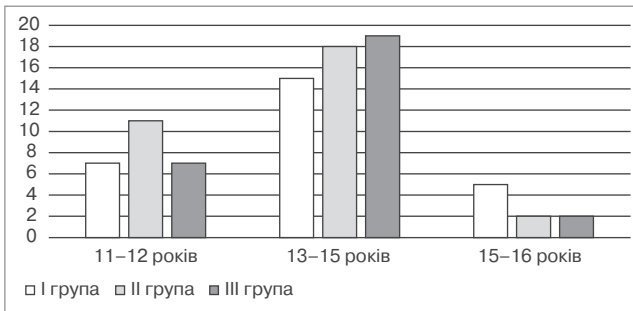


Рис. 4. Розподіл терміну менархе в досліджуваних групах

за індексом маси тіла, так і за ростовими показниками.

Антропометричні характеристики та ступінь статевого розвитку наведено в таблиці 1.

Дівчата досліджуваних груп мали таку нозологію: об'ємні утворення придатків матки, порушення менструальної функції (аномальні маткові кровотечі — АМК пубертатного періоду, оліго-, опсо- та дисменорея), травми статевих органів, патологія молочної залози, запальні захворювання органів малого тазу та аномалії розвитку геніталій.

Структуру гінекологічної патології в дівчат підлітків досліджуваних груп наведено в таблиці 2.

Питання впливу перинатального сліду на становлення здорового репродуктивного потенціалу не викликає сумнівів. Нами проаналізовано перебіг вагітності та пологів матерів дівчат, залучених до дослідження. Загальна частота ускладнень вагітностей I та III груп виявилася вищою. Токсикоз I триместру відмічався частіше у I групі, а в III частіше зустрічався гестоз. Виявлено, що пологи в I та II групах частіше були ускладнені передчасним розривом навколоплідних оболонок та

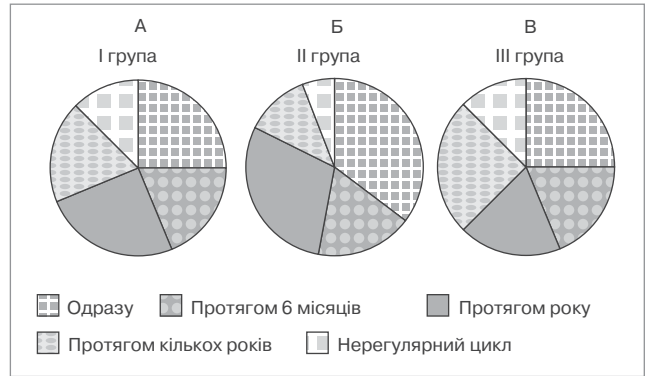


Рис. 5. Становлення менструальної функції в дівчаток: А — I група; Б — II група; В — III група

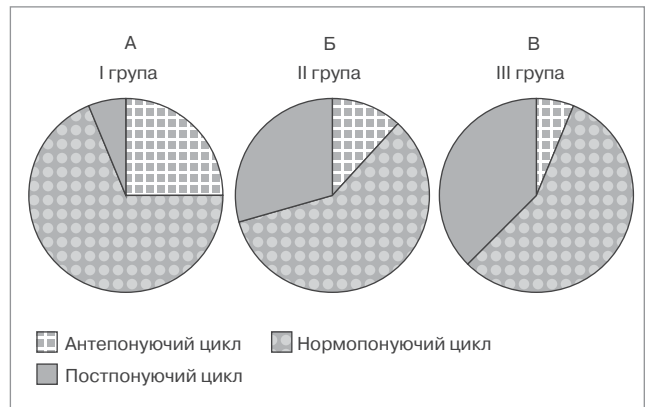


Рис. 6. Характеристика менструального циклу в дівчаток-підлітків: А — I група; Б — II група; В — III група

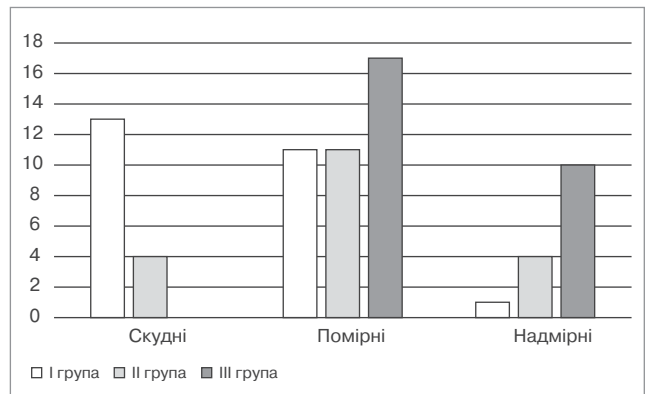


Рис. 7. Характер менструальних виділень у дівчат-підлітків досліджуваних груп

аномаліями пологової діяльності. Пологова травма спостерігалася майже у 2 рази частіше у III групі, що в подальшому негативно впливатиме на формування центральної регуляції репродуктивної системи. Детальніше дані зображено на рис. 1 та 2.

Важливе місце у формуванні початку пубертату відіграє соматична патологія. Структуру соматичної захворюваності відображено на рис. 3.

Найважливіший показник для оцінки менструальної функції та статевого розвитку в цілому — це термін менархе (рис. 4).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

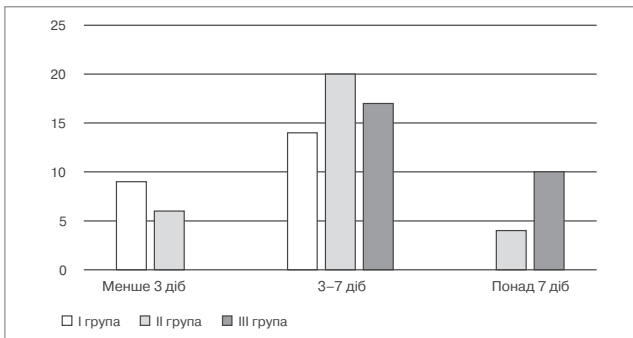


Рис. 8. Тривалість менструальної кровотечі в дівчат-підлітків досліджуваних груп

У процесі формування репродуктивної функції дівчаток I групи була характерною затримка формування вторинних статевих ознак. У III групі виражено відмічалася лобкове та аксиллярне оволосіння. Особливості становлення менструальної функції в досліджуваних групах наведено на рис. 5.

Далі досліджено характер менструального циклу в дівчат-підлітків із гінекологічною патологією, народжених із полярними значеннями маси тіла. Нормопонація відмічалася достовірно частіше в I групі (69% проти 59% і 56% відповідно до II і III груп, $p \leq 0,05$). Тривалість менструації менше 21 доби також мала достовірно вище значення серед дівчат, народжених із низькою масою тіла (25% проти 12% і 6% для II і III груп, $p \leq 0,05$). Тривалий менструальний цикл був достовірно характерним для III групи (38% проти 6% і 29% для I і II груп, $p \leq 0,05$). Основні показники наведено на рис. 6.

Під час дослідження характеру менструальних виділень в обстежуваних групах виявлено, що скудні виділення достовірно частіше зустрічалися в I групі (51%, $p \leq 0,05$), а надмірні — у III групі (36%, $p \leq 0,05$). Отримані дані наведено на рис. 7.

Під час аналізу тривалості менструальної кровотечі досліджено такі закономірності (рис. 8). Кровотеча менше 3 діб була характерною для маловісно народжених дівчаток-підлітків (37%, $p \leq 0,05$), а тривала — для дівчаток із макросомією при народженні (20%, $p \leq 0,05$).

Під час аналізу структури порушення менструальної функції серед обстежених груп (рис. 9) виявлено, що дисменорея відмічалася

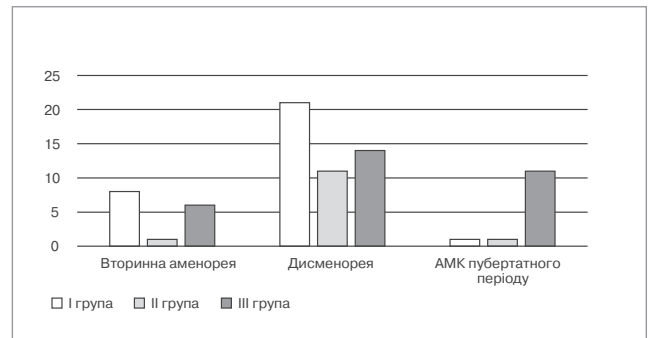


Рис. 9. Порушення менструальної функції в дівчат-підлітків досліджуваних груп

частіше в I групі (82%, $p \leq 0,05$), АМК пубертатного періоду — у III групі (32%, $p \leq 0,05$).

Висновки

З кожним роком в Україні зменшується кількість жінок репродуктивного віку, тому здоров'я кожної дівчини є важливим аспектом збереження репродуктивного потенціалу нації. Отримані дані свідчать про достовірні відмінності в становленні та функціонуванні репродуктивної системи в дівчат залежно від маси тіла.

Синдром затримки внутрішньоутробного росту плода призводить до відставання фізичного розвитку, до порушення менструальної функції, що спричиняє гіпоменструальний синдром.

Макросомія у свій час впливає на пізні настання менархе, тривале становлення менструального циклу і на формування гіперменструального синдрому.

Виявлені особливості доцільно використовувати в подальших дослідженнях для своєчасної оптимізації формування груп ризику у фертильному віці. Поетапний моніторинг і прогностичні моделі формування та збереження оваріального резерву цієї когорти дадуть змогу реалізувати диференційну прегравідарну підготовку в ранньому репродуктивному віці.

Перспективами подальших досліджень є прогнозування розвитку порушень репродуктивної системи в дівчат-підлітків, народжених із полярною масою тіла, на основі визначення маркерів оваріального резерву в сироватці крові.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Bogdanova EA. (2011). Prakticheskaia ginekologhiia molodykh. Practical gynecology of young people. Moscow: Meditsinskaiia kniha: 238. [Богданова ЕА. (2011). Практическая гинекология молодых. Москва: Медицинская книга: 238].
- Garces A, Perez W, Harrison MS, Hwang KS, Nolen TL, Goldenberg RL et al. (2020). Association of parity with birthweight and neonatal death in five sites: The Global Network's Maternal Newborn Health Registry study. *Reprod Health*. 17 (3): 182. doi: 10.1186/s12978-020-01025-3. PMID: 33334362. PMCID: PMC7745358.
- Huraseva AB. (2010). Reproktivnoie zdorovie zhenshchin, rodivshikhsia s poliarnymi znacheniiami massy tela. Reproductive health of women born with polar body weights. Extended abstract of Doctor's thesis. Volgograd: 40. [Хурасева АБ. (2010). Репродуктивное здоровье женщин, родив-

- шихся с полярными значениями массы тела. Автореферат диссертации на соискание доктора медицинских наук. Волгоград: 40].
- IOZDP. (2012). Sayt Derzhavnoi ustanovy «Instytut okhorony zdorovia ditei ta pidlitkiv Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy». Rannee i pozdneie poiavlenie pervoi menstruatsii (menarhe) u devochek. Early and late appearance of the first menstruation (menarche) in girls. [IOZDP. (2012). Sayt derzhavnoi ustanovy «Instytut okhorony zdorov'ya ditei ta pidlitkiv Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy». Rannee i pozdneie poiavlenie pervoi menstruatsii (menarhe) u devochek. URL: <http://iozdp.org.ua/index.php/2012-09-03-08-35-35>.
 - Ma R, Luo Y, Wang J, Zhou Y, Sun H, Ren X et al. (2020). Ten-year time trends in preterm birth during a sociodemographic transition period: a retrospective cohort study in Shenzhen, China. *BMJ Open*. 10 (10): e037266. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037266. PMID: 33082182. PMCID: PMC7577040.
 - Nazarenko LG, Nestertsova NS. (2016). Aspekty reproduktyvnoho zdorovia u zhenshchyn s nizkoi i izbytochnoi massoi tela pri rozhdenni. Aspects of reproductive health in women with small and large for gestational age birth weight. *Zdorov'ie zhenshchiny. Woman's Health*. 10 (116): 53–55. [Назаренко ЛГ, Нестерцова НС. (2016). Аспекты репродуктивного здоровья у женщин с низкой и избыточной массой тела при рождении. *Здоровье женщины*. 10: 53–55]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_10_12.
 - Tuchkina I, Vygovskaya L, Novikova A. (2019). Features of uterine blood flow in adolescents with abnormal uterine bleeding of puberty. *J Clin Med Kaz*. 4 (54): 21–24. doi: 10.23950/1812-2892-JCMK-00679.
 - Tuchkina IA, Dobrovolskaya LA, Tuchkina MYu. (2016). Kliniko-diahnosticheskiye aspekty pervichnoi dismenorei v podrostkovom vozraste. Clinical and diagnostic aspects of primary dysmenorrhea in adolescence. *Medicine (Almaty)*. 6 (168): 51–56. [Тучкина ИА, Добровольская ЛА, Тучкина МЮ. (2016). Клинико-диагностические аспекты первичной дисменореи в подростковом возрасте. *Медицина (Алма-Аты)*. 6 (168): 51–56].
 - Tuchkina IA, Tuchkina MYu, Novikova AA. (2019). Treatment of adolescent girls with abnormal uterine bleeding taking into account psychoemotional and vegetative status. *Journal of Education, Health and Sport*. 9 (5): 575–582. doi: 10.5281/zenodo.3239459.

Відомості про авторів:

Пилипенко Наталя Сергіївна — аспірант, асистент каф. акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0002-2417-8765>.

Стаття надійшла до редакції 14.08.2020 р.; прийнята до друку 13.12.2021 р.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіренням круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)». «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. 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 кирилических наукометричних базах.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. *Title of Journal*. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. *Sity: Publisher*: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишаються 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.

Прклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова автором у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

Г.В. Велиева¹, М.М. Султанова², С.А. Гусейнова¹

Иммунопатологическое значение интерлейкина-1β и интерлейкина-10 в слезной жидкости у детей в возрасте до 15 месяцев

¹Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

²Национальный центр офтальмологии имени З. Алиевой, г. Баку, Азербайджан

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 32-38; doi 10.15574/PP.2021.88.32.

For citation: Velieva GV, Sultanova MM, Guseynova SA. (2021). Immunopathological value of interleukin-1β and interleukin-10 in lark fluid in children under 15 months. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 32-38. doi 10.15574/PP.2021.88.32.

Цель — определить местный иммунитет органа зрения при дакриоцистите у детей в возрасте до 15 месяцев; изучить действие на него микробиологического препарата, содержащего *Escherichia Coli* и *Enterococcus faecalis* (пробиотики — *Symbioflor*); определить эффективность лечения этим препаратом.

Материалы и методы. Исследованы иммунограммы детей в возрасте до 15 месяцев. Забор слезной жидкости проведен с помощью микрокапиллярных пипеток для сбора биологической жидкости. Исследуемые пациенты предварительно не получали никаких глазных капель за неделю до сбора слезы и никакого терапевтического лечения. Обследованы 74 ребенка, поделенных в зависимости от возраста, пола и диагноза на две группы: 1-я группа (здоровые) — 18 соматически относительно здоровых детей без выявленных офтальмологических проблем; 2-я группа (больные) — 56 соматически относительно здоровых детей с подтвержденным диагнозом дакриоцистита новорожденных. Каждая группа разделена на еще три группы (до 6 месяцев, 7–12 месяцев, 13–15 месяцев). Всем пациентам проведено общеклиническое лабораторное исследование.

Результаты и выводы. У пациентов с дакриоциститом новорожденных содержание в слезной жидкости ИЛ-1β значительно выше нормальных значений, а ИЛ-10 — ниже возрастной нормы. Применение пробиотиков позволяет стабилизировать содержание ИЛ-1β в слезе больных с дакриоциститом новорожденных. На состав слезы здоровых детей использование данного класса препаратов не действует, изменений не наблюдается. Применение пробиотиков может быть рекомендовано в комплексном лечении дакриоцистита новорожденных, поскольку вышеуказанный препарат безопасен и помогает стабилизировать локальный иммунитет конъюнктивальной полости.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: интерлейкин-1β, интерлейкин-10, регуляция воспаления.

Immunopathological value of interleukin-1β and interleukin-10 in lark fluid in children under 15 months

G.V. Velieva¹, M.M. Sultanova², S.A. Guseynova¹

¹Azerbaijan Medical University, Baku,

²National Center of Ophthalmology named after Z. Aliyeva, Baku, Azerbaydzhan

Purpose — to determinate local immunity of the organ of vision in dacryocystitis in children under 15 months, study the effect of a microbiological preparation containing *Escherichia Coli* and *Enterococcus faecalis* (probiotics — *Symbioflor*) on it, as well as determinate the effectiveness of treatment with these drugs.

Materials and methods. Were studied immunograms in children under 15 months of age. Lacrimal fluid was collected using microcapillary pipettes to collect biological fluid. The study patients had not previously received any eye drops one week prior to tear collection and no therapeutic treatment. We examined 74 children, divided according to age, gender and diagnosis into two groups: group 1 (healthy). 18 somatically relatively healthy children without identified ophthalmological problems; group 2 (patients) — 56 somatically relatively healthy children with a confirmed diagnosis of neonatal dacryocystitis. Each group is divided into three groups (up to 6 months, 7–12 months, 13–15 months). All patients underwent general clinical laboratory research.

Results and conclusions. In patients with neonatal dacryocystitis, the content of IL-1β in the lacrimal fluid is significantly higher than normal values, and IL-10 is below the age norm. The use of probiotics makes it possible to stabilize the content of IL-1β in the tears of patients with dacryocystitis of newborns. The use of this class of drugs does not affect the composition of the tears of healthy children, no changes are observed. The use of probiotics can be recommended in the complex treatment of neonatal dacryocystitis, since the drug is safe and helps to stabilize the local immunity of the conjunctival cavity. 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: interleukin-1β, interleukin-10, regulation of inflammation.

Имунопатологічне значення інтерлейкіна-1β та інтерлейкіна-10 у слізній рідині в дітей віком до 15 місяців

Г.В. Велиєва¹, М.М. Султанова², С.А. Гусейнова¹

¹Азербайджанський медичний університет, м. Баку

²Національний центр офтальмології імені З. Алієвої, м. Баку, Азербайджан

Мета — визначити місцевий імунітет органа зору при дакриоциститі в дітей віком до 15 місяців; вивчити дію на нього микробиологічного препарату, що містить *Escherichia Coli* і *Enterococcus faecalis* (пробиотики — *Symbioflor*); визначити ефективність лікування цим препаратом.

Матеріали та методи. Досліджено імунограми в дітей віком до 15 місяців. Збір слізної рідини проведено за допомогою мікрокапілярних пипеток для збору біологічної рідини. Досліджувані пацієнти заздалегідь не одержували жодних очних крапель за тиждень до збору сльози і жодного терапевтичного лікування. Обстежено 74 дитини, поділені залежно від віку, статі й діагнозу на дві групи: 1-ша група (здорові) — 18 соматично відносно здорових дітей без виявлених офтальмологічних проблем; 2-га група (хворі) — 56 соматично відносно здорових дітей з підтвердженим діагнозом дакриоциститу новонароджених. Кожна група розділена ще на три групи (до 6 місяців; 7–12 місяців; 13–15 місяців). Усім пацієнтам проведено загальноклінічне лабораторне дослідження.

Результати та висновки. У пацієнтів із дакриоциститом новонароджених зміст у слізній рідині ІЛ-1 β значно вищий за нормальні значення, а ІЛ-10 — нижчий за вікову норму. Застосування пробіотиків дає змогу стабілізувати зміст ІЛ-1 β у сльози хворих із дакриоциститом новонароджених. На склад сльози здорових дітей цей клас препаратів не діє, змін не спостерігається. Пробиотики можуть бути рекомендовані в комплексному лікуванні дакриоциститу новонароджених, оскільки препарат безпечний і допомагає стабілізувати локальний імунітет кон'юнктивальної порожнини. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-10, регуляція запалення.

По современным представлениям, цитокины — это набор полипептидных медиаторов, осуществляющих регуляцию и формирование защитных свойств организма. Основное воздействие этих белков производится через специальные комплексы, а именно, клеточные рецепторы, связывающиеся с цитокинами с высокой аффинностью. По характеру воздействия цитокины делятся на провоспалительные, индуцирующие воспалительный процесс, и противовоспалительные. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) является основным провоспалительным интерлейкином, а интерлейкин-10 (ИЛ-10) — главным противовоспалительным. В свою очередь, ИЛ-1 имеет две фракции: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Эти пептидные молекулы имеют одинаковую массу (17,5 кДа) и схожую биологическую активность. В организме они вырабатываются многими клетками. Триггером синтеза провоспалительного интерлейкина могут быть различные факторы, основными из которых являются компоненты клеточных структур бактерий, антигены и т.д. ИЛ-1 имеет плейотропный характер и регулирует иммунный ответ. Большая роль в этом процессе принадлежит ИЛ-1 β , поскольку этот интерлейкин секретируется в окружающую среду, а ИЛ-1 α находится в виде мембранной формы. ИЛ-10 — основной противовоспалительный цитокин. Его главная функция — ограничение и подавление воспалительного процесса. ИЛ-10 также выделяется многими клетками организма, одними из которых являются Т-хелперы-2 лимфоциты и Б-лимфоциты, макрофаги и другие [1,7,9]. Продукция ИЛ-10 происходит под воздействием как эндогенных, так и экзогенных факторов. Данный интерлейкин тормозит продукцию цитокинов Т-хелперов, хемокинов, фактора некроза опухоли и других компонентов, ингибирует действие макрофагов и нейтрофилов. В конечном итоге, ИЛ-10 стимулирует секрецию иммуноглобулинов, ингибирует цитокиновый каскад и уменьшает воспаление [4,8].

Описанные выше свойства интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-10) являются важным элементом данного исследования, поскольку может стать

ключевым моментом, обеспечивающим неосложненное течение и раннее саморазрешение дакриоцистита новорожденных (ДН).

Анализ современной литературы показывает, что с каждым годом количество публикаций, посвященных исследованию слезной жидкости, возрастает. Исследуется иммунологический характер слезной жидкости при различных офтальмологических заболеваниях [2,3]. Конъюнктивы глаза, а также зона лимба, слезная жидкость и дренажная система содержат мукоассоциирующую лимфоидную ткань, являющуюся частью иммунной системы человека. Главная функция этой ткани — МАЛТ-опосредованный иммунитет. Развитие различных патологий индуцирует изменение местного иммунитета. Слезная жидкость является наиболее доступным объектом для исследования элементов клеточного иммунитета, а именно ИЛ-1 β и ИЛ-10 [3,5,6].

Цель исследования — определить местный иммунитет органа зрения при дакриоцистите у детей до 15 месяцев; изучить действие на него микробиологического препарата, содержащего *Escherichia Coli* и *Enterococcus faecalis* (пробиотики — *Symbioflor*).

Материалы и методы исследования

Исследованы иммунограммы (показатели клеточного иммунитета — реакция блансформации лейкоцитов) у детей в возрасте до 15 месяцев. Забор слезной жидкости проведен с помощью микрокапиллярных пипеток для сбора биологической жидкости. Исследуемые пациенты предварительно не получали никаких глазных капель за неделю до сбора слезы и никакого терапевтического лечения. Обследованы 74 ребенка, поделенных в зависимости от возраста, пола и диагноза на две группы: 1-я группа (здоровые) — 18 соматически относительно здоровых детей без выявленных офтальмологических проблем; 2-я группа (больные) — 56 соматически относительно здоровых детей с подтвержденным диагнозом ДН. Каждая группа разделена на еще три группы (до 6 месяцев, 7–12 месяцев, 13–15 месяцев). Всем пациентам проведено общеклиническое лабораторное

Таблиця 1

Содержание ИЛ-1β и ИЛ-10 в слезной жидкости здоровых детей и пациентов с дакриоциститом новорожденных до и после лечения пробиотиками

| Показатель | Группа | N | M | ±m | Min | Max | PF | PU |
|------------------------------|----------|----|-------|------|------|-------|--------|--------|
| ИЛ-1β до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 18 | 4,9 | 0,8 | 0 | 10,6 | >0,001 | <0,001 |
| | Больные | 56 | 119,7 | 11,4 | 32,8 | 256,1 | | |
| ИЛ-1β после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 18 | 4,92 | 0,81 | 0 | 10,6 | 0,050 | 0,358 |
| | Больные | 26 | 14,72 | 3,99 | 0,1 | 80 | | |
| ИЛ-10 до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 18 | 5,18 | 1,24 | 0 | 17,3 | 0,059 | 0,484 |
| | Больные | 37 | 3,25 | 0,36 | 0,6 | 9,9 | | |
| ИЛ-10 после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 18 | 5,18 | 1,24 | 0 | 17,3 | <0,001 | >0,001 |
| | Больные | 37 | 0,69 | 0,11 | 0 | 2,1 | | |

исследование. Принцип исследования слезной жидкости включал в себя оценку уровня ИЛ-1β и ИЛ-10 до и после лечения микробиологическим препаратом в течение месяца. Использован метод определения интерлейкинов, основанный на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ИЛ-1β и ИЛ-10 с использованием набора реактивов ИЛ-1β ИФА БЕСТ и ИЛ-10 ИФА БЕСТ в аппарате «Stat Fax 2100» («AWARENESS TECHNOLOGY INC», USA) с помощью коммерческих тест-систем в соответствии с инструкцией производителя. Полученные результаты выражены в pkq/ml. Сравнение количественных признаков проведено после вычисления среднего квадратичного отклонения величины средней ошибки по методу Mann-Whitney и Wilcoxon W. с использованием компьютерной программы «Microsoft Office Excell».

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

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования определены уровни ИЛ-1β и ИЛ-10 в слезной жидкости больных детского возраста с диагнозом ДН.

По данным таблицы 1, содержание ИЛ-1β в слезной жидкости здоровых детей составило 4,9±0,8 pkq/ml. При этом у подавляющего числа здоровых детей в возрасте до 15 месяцев данный показатель равнялся 0 pkq/ml, то есть ИЛ-1β в слезе не определялся. Это означает, что наличие провоспалительного интерлейкина в слезе ребенка уже свидетельствует о проблемах в конъюнктивальной полости. Попадание патогенных бактерий в конъюнктивальную полость пациента стимулирует образование факторов защиты, призванных уничтожить возбудителя патологии. Соответственно, можно определить их содержание в средах организма. Отсутствие патогенной микрофлоры позволяет гуморальному иммунитету оставаться в покое, провоспалительные цитокины не определяются. У части детей содержание ИЛ-1β в слезной жидкости находилось на уровне 3,0–5,0 pkq/ml, у 2 пациентов значения равнялись 10,0–10,6 pkq/ml, что составило максимальные показатели. Наличие невысокого уровня цитокина воспаления в слезе у этих детей можно объяснить индивидуальными особенностями организма, который в ряде случаев может дать реакцию и на непатогенную микрофлору, в норме содержащуюся в конъюнктивальной полости.

Уровень ИЛ-1β в слезной жидкости больных с ДН составил 119,7±11,4 pkq/ml, при этом минимальные значения определялись в количестве 32,8 pkq/ml, а максимальные —

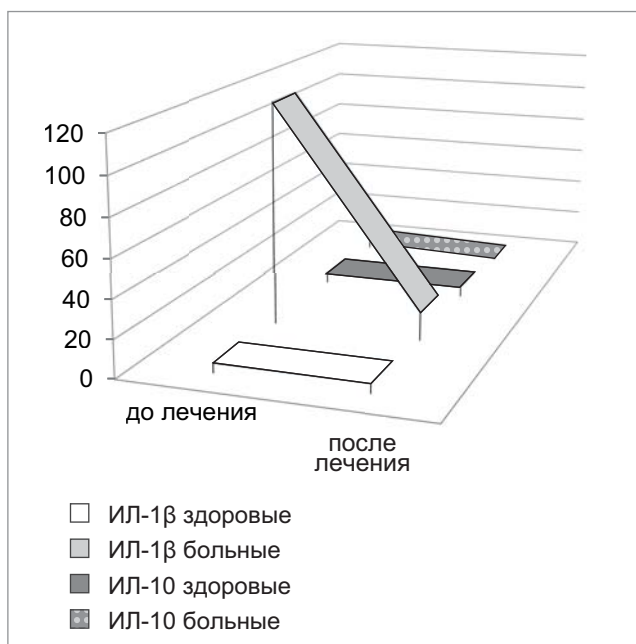


Рис. 1. Изменение уровня ИЛ-1β и ИЛ-10 в слезной жидкости здоровых детей и пациентов с дакриоциститом новорожденных в возрасте до 15 месяцев до и после лечения пробиотиками

Таблиця 2

Содержание ИЛ-1β и ИЛ-10 в слезной жидкости здоровых детей мужского пола и мальчиков с дакриоциститом новорожденного до и после лечения пробиотиками

| Показатель | Группа | N | M | ±m | Min | Max | PU |
|------------------------------|----------|----|-------|------|------|-------|--------|
| ИЛ-1β до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 9 | 4,9 | 1,1 | 0 | 10,6 | >0,001 |
| | Больные | 32 | 117,0 | 14,2 | 32,8 | 256,1 | |
| ИЛ-1β после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 9 | 4,94 | 1,13 | 0 | 10,6 | 0,119 |
| | Больные | 13 | 14,77 | 4,92 | 0,4 | 54 | |
| ИЛ-10 до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 9 | 3,40 | 1,29 | 0 | 12,4 | 0,997 |
| | Больные | 21 | 3,40 | 0,51 | 0,6 | 9,9 | |
| ИЛ-10 после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 9 | 3,40 | 1,29 | 0 | 12,4 | 0,005 |
| | Больные | 21 | 0,76 | 0,15 | 0 | 2,0 | |

256,1 pkq/ml. Подобный разброс показателей можно объяснить разными сроками забора материала. Для формирования иммунного ответа организма необходимо время, соответственно, чем больше времени проходит с момента возникновения инфекционного агента, тем более яркая реакция наблюдается. Следовательно, чем младше пациент, тем ниже значения провоспалительных факторов. Кроме того, как демонстрируют исследования разных авторов, при ДН не всегда сразу выявляется патогенная микрофлора, чаще она присоединяется через некоторое время. Это также может объяснять несколько запоздалую реакцию организма в формировании факторов воспаления. Чем старше испытуемый, тем более высокие цифры наблюдаются. Однако в определенный момент показатели снова снижаются. Начинается выработка противовоспалительных цитокинов, стабилизирующих местную воспалительную реакцию в конъюнктивальной полости. По данным таблицы 1, различия показателей ИЛ-1β у здоровых детей и у детей с ДН статистически достоверны (Pu<0,001).

Повторно исследования проводились у детей после применения пробиотиков. В таблице 1 представлены следующие результаты. В группе здоровых детей после приема препарата, содержащего пробиотики, изменений в составе слезы

по изучаемым показателям не наблюдалось. Различия в результатах были минимальными. Совсем другие результаты получены в группе детей с ДН. Содержание ИЛ-1β в слезе этой подгруппы после лечения снизилось до 14,72±3,99 pkq/ml, при минимальных показателях 0,1 pkq/ml, а максимальных — 80 pkq/ml. Таким образом, очевидно, что применение пробиотиков приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов в слезной жидкости детей.

Количество ИЛ-10 в слезе здоровых детей составило 5,18±1,24 pkq/ml, при минимальных значениях 0 pkq/ml, а максимальных — 17,3 pkq/ml (табл. 1). Как и в случае с ИЛ-1β, применение пробиотиков не повлияло на состав слезной жидкости в группе здоровых детей. Среди пациентов с ДН средний уровень содержания ИЛ-10 составил 3,25±0,36 pkq/ml. Самые низкие показатели в этой группе исследуемых были 0,6 pkq/ml, а самые высокие — 9,9 pkq/ml. Данные, полученные через месяц на фоне применения пробиотиков, продемонстрировали снижение уровня ИЛ-10 в слезе больных детей. Средние значения составили 0,69±0,11 pkq/ml. Минимальные значения определялись на уровне 0 pkq/ml, а максимальные — 2,1 pkq/ml. Как известно, первичным является образование провоспалительных факторов иммунитета, стимулирующих выработку противовоспалительных

Таблиця 3

Содержание ИЛ-1β и ИЛ-10 в слезной жидкости здоровых детей женского пола и девочек с дакриоциститом новорожденного до и после лечения пробиотиками

| Показатель | Группа | N | M | ±m | Min | Max | PU |
|------------------------------|----------|----|-------|------|------|-------|--------|
| ИЛ-1β до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 9 | 4,9 | 1,2 | 0 | 9,6 | 0,001 |
| | Больные | 24 | 123,4 | 18,9 | 39,4 | 255,0 | |
| ИЛ-1β после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 9 | 4,89 | 1,23 | 0 | 9,6 | 0,231 |
| | Больные | 13 | 14,68 | 6,49 | 0,1 | 80 | |
| ИЛ-10 до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 9 | 6,96 | 2,01 | 0 | 17,3 | 0,026 |
| | Больные | 16 | 3,07 | 0,51 | 0,7 | 9,3 | |
| ИЛ-10 после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 9 | 6,96 | 2,01 | 0 | 17,3 | >0,001 |
| | Больные | 16 | 0,59 | 0,16 | 0 | 2,1 | |

Таблиця 4

Содержание ИЛ-1 β и ИЛ-10 в слезной жидкости здоровых детей и пациентов с дакриоциститом новорожденного в возрасте до 6 месяцев до и после лечения пробиотиками

| Показатель | Группа | N | M | $\pm m$ | Min | Max | PU |
|-------------------------------------|----------|---|-------|---------|------|-------|-------|
| ИЛ-1 β до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 5,8 | 0,9 | 3,6 | 9,6 | 0,017 |
| | Больные | 3 | 130,5 | 61,1 | 60,7 | 252,4 | |
| ИЛ-1 β после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 5,77 | 0,86 | 3,6 | 9,6 | 0,137 |
| | Больные | 1 | 9,80 | 0 | 9,8 | 9,8 | |
| ИЛ-10 до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 7,57 | 2,98 | 0,9 | 17,3 | 0,394 |
| | Больные | 2 | 2,55 | 1,25 | 1,3 | 3,8 | |
| ИЛ-10 после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 7,57 | 2,98 | 0,9 | 17,3 | 0,284 |
| | Больные | 2 | 1,15 | 0,75 | 0,4 | 1,9 | |

элементов локального ответа. Отсутствие провоспалительных цитокинов свидетельствует о прекращении воспаления, о чем и сигнализируют клетки конъюнктивы. Соответственно, останавливается выработка противовоспалительных факторов местного иммунитета, а именно ИЛ-10. Наглядно изменения уровня интерлейкинов в слезе здоровых и больных детей представлены на рис. 1.

Нами также проанализированы результаты исследования слезы на содержание ИЛ-1 β и ИЛ-10 у здоровых детей и у малышей с ДН до и после применения пробиотиков в зависимости от пола. Результаты исследования показателей у пациентов мужского пола приведены в таблице 2, в которой наглядно представлены те же закономерности, что описаны для общей популяции. Каких-либо отличий в зависимости от пола ребенка не наблюдалось. Схожие результаты получены и у девочек в возрасте до 15 месяцев (табл. 3).

Следующий этап исследования посвящен анализу содержания провоспалительного и противовоспалительного интерлейкинов в слезной жидкости детей в возрасте до 6 месяцев. Полученные результаты представлены в таблице 4. По данным таблицы 4, уровень ИЛ-1 β в слезной жидкости здоровых детей в возрасте до 6 месяцев составил $4,9 \pm 1,2$ pkq/ml при минимальных показателях 0 pkq/ml, а максимальных — 9,6 pkq/ml.

При ДН в слезной жидкости этой возрастной группы количество ИЛ-1 β составило в среднем $123,4 \pm 18,9$ pkq/ml. Самые низкие показатели оказались на уровне 39,4 pkq/ml, а самые высокие — 255,0 pkq/ml.

После применения пробиотиков показатели остались неизменными у здоровых детей. В группе пациентов с ДН показатели снизились до уровня $14,68 \pm 6,49$ pkq/ml при минимальных показателях 0,1 pkq/ml, максимальных — 80 pkq/ml. Уровень ИЛ-10 в слезе в группе здоровых исследуемых составил $6,96 \pm 2,01$ pkq/ml. Минимальные значения выявлялись на уровне 0 pkq/ml, максимальные — 17,3 pkq/ml. Во второй группе содержание в слезе ИЛ-10 было в среднем $3,07 \pm 0,51$ pkq/ml, при самых низких значениях 0,7 pkq/ml, высоких — 9,3 pkq/ml. При втором обследовании в группе здоровых детей изменений не наблюдалось. У пациентов с ДН содержание ИЛ-10 в слезной жидкости снизилось до $0,59 \pm 0,16$ pkq/ml, минимальные значения достигли 0 pkq/ml, максимальные — 2,1 pkq/ml.

У здоровых детей в возрасте 7–12 месяцев средний уровень ИЛ-1 β составил $6,8 \pm 1,6$ pkq/ml (табл. 5). Минимальные значения определялись в количестве 0 pkq/ml, максимальные — 10,6 pkq/ml. У пациентов с ДН показатели были следующие: средние значения — $127,6 \pm 17,3$ pkq/ml, самые низкие показатели — 44,7 pkq/ml, высокие —

Таблиця 5

Содержание ИЛ-1 β и ИЛ-10 в слезной жидкости здоровых детей и пациентов с дакриоциститом новорожденного в возрасте 7–12 месяцев до и после лечения пробиотиками

| Показатель | Группа | N | M | $\pm m$ | Min | Max | PU |
|-------------------------------------|----------|----|-------|---------|------|-------|-------|
| ИЛ-1 β до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 6,8 | 1,6 | 0 | 10,6 | 0,003 |
| | Больные | 27 | 127,6 | 17,3 | 44,7 | 256,1 | |
| ИЛ-1 β после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 6,83 | 1,59 | 0 | 10,6 | 0,343 |
| | Больные | 9 | 14,7 | 6,36 | 0,1 | 46,4 | |
| ИЛ-10 до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 2,87 | 1,99 | 0 | 12,4 | 0,557 |
| | Больные | 18 | 3,81 | 0,65 | 0,6 | 9,9 | |
| ИЛ-10 после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 2,87 | 1,99 | 0 | 12,4 | 0,074 |
| | Больные | 18 | 0,75 | 0,15 | 0 | 2,1 | |

Таблиця 6

Содержание ИЛ-1β и ИЛ-10 в слезной жидкости здоровых детей и пациентов с дакриоциститом новорожденного в возрасте 13–15 месяцев до и после лечения пробиотиками

| Показатель | Группа | N | M | ±m | Min | Max | PU |
|------------------------------|----------|----|-------|------|------|-------|--------|
| ИЛ-1β до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 2,2 | 1,0 | 0 | 6,4 | 0,003 |
| | Больные | 26 | 110,3 | 15,8 | 32,8 | 255,0 | |
| ИЛ-1β после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 2,15 | 1,01 | 0 | 6,4 | 0,178 |
| | Больные | 16 | 15,04 | 5,56 | 2 | 80,0 | |
| ИЛ-10 до лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 5,10 | 0,72 | 3,1 | 7,8 | 0,002 |
| | Больные | 17 | 2,75 | 0,31 | 0,7 | 4,9 | |
| ИЛ-10 после лечения (pkq/ml) | Здоровые | 6 | 5,10 | 0,72 | 3,1 | 7,8 | >0,001 |
| | Больные | 17 | 0,56 | 0,15 | 0 | 2,0 | |

256,1 pkq/ml. После применения пробиотиков в группе здоровых детей наблюдались незначительные изменения, а в группе больных наблюдалось снижение исследуемого компонента слезной жидкости. Количество ИЛ-10 у здоровых малышей в возрасте 7–12 месяцев составило $2,87 \pm 1,99$ pkq/ml, при минимальных значениях 0 pkq/ml, а максимальных – 12,4 pkq/ml. У больных ДН уровень ИЛ-10 в слезе составил $3,81 \pm 0,65$ pkq/ml, при разбросе показателей от 0,6 pkq/ml до 9,9 pkq/ml. Через месяц при повторном исследовании средние показатели у этих пациентов определялись на уровне $0,75 \pm 0,15$ pkq/ml, минимальные – 0 pkq/ml, максимальные – 2,1 pkq/ml. У здоровых детей изменений не наблюдалось.

В старшей возрастной подгруппе (13–15 месяцев) здоровых детей наблюдались следующие показатели уровня ИЛ-1β: средние значения – $2,2 \pm 1,0$ pkq/ml, минимальные – 0 pkq/ml, максимальные – 6,4 pkq/ml (табл. 6). При повторном

исследовании состав слезы у этих малышей не изменился. У пациентов с ДН количество ИЛ-1β в слезной жидкости в среднем составило $110,3 \pm 15,8$ pkq/ml, минимальные значения – 32,8 pkq/ml, максимальные – 255,0 pkq/ml. После курса пробиотиков уровень ИЛ-1β в слезе снизился до $15,04 \pm 5,56$ pkq/ml, разброс показателей составил 2,0–80,0 pkq/ml. Количество ИЛ-10 в слезной жидкости здоровых детей данной возрастной подгруппы в среднем было $5,10 \pm 0,72$ pkq/ml, при минимуме 3,1 pkq/ml, а максимуме – 7,8 pkq/ml. В группе больных исследуемых содержание ИЛ-10 составило $2,75 \pm 0,31$ pkq/ml, разброс показателей был в пределах 0,7–4,9 pkq/ml. После применения пробиотиков состав слезной жидкости здоровых детей не изменился, у больных ДН показатели снизились до $0,56 \pm 0,15$ pkq/ml, минимальные значения были 0 pkq/ml, максимальные – 2,0 pkq/ml.

Наглядно изменение уровня содержания ИЛ-1β у здоровых и больных детей представле-

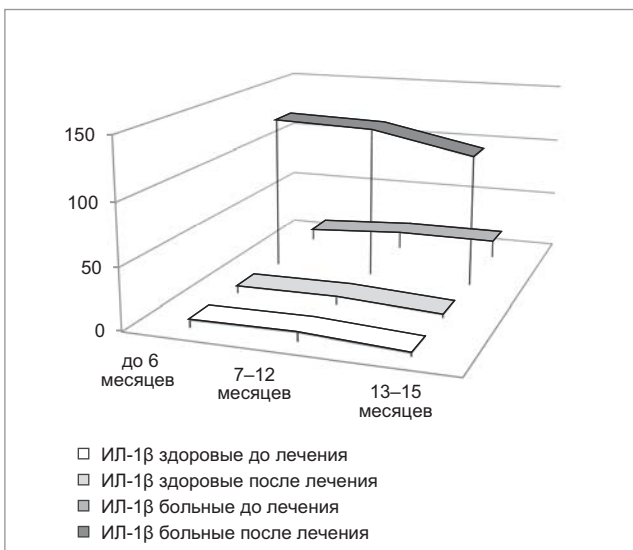


Рис. 2. Содержание ИЛ-1β в слезной жидкости здоровых детей и пациентов с дакриоциститом новорожденных до и после лечения пробиотиками в зависимости от возраста

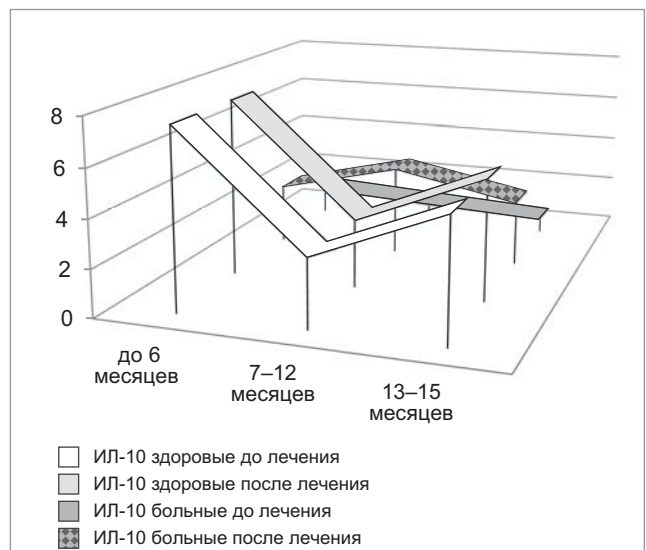


Рис. 3. Содержание ИЛ-10 в слезной жидкости здоровых детей и пациентов с дакриоциститом новорожденных до и после лечения пробиотиками в зависимости от возраста

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ны на рис. 2. По данным рис. 2, уровень ИЛ-1 β примерно был одинаковым в возрастных подгруппах до 6 месяцев и 7–12 месяцев, и даже несколько выше — у более старших детей. Однако показатели заметно снизились в возрасте 13–15 месяцев. При этом, как отмечалось ранее, каких-либо изменений при использовании пробиотиков не наблюдалось (рис. 2).

Совершенно иная картина наблюдалась у пациентов с ДН. Показатели до применения пробиотиков были значительно выше нормальных, но при этом самые высокие показатели регистрировались в подгруппе до 6 месяцев. У более старших детей значения были хоть и высокими, но несколько ниже. Применение пробиотиков в течение 1 месяца способствовало стабилизации уровня ИЛ-1 β в слезе пациентов с ДН. При этом наиболее яркая реакция, и как следствие, самые низкие показатели наблюдались в подгруппе до 6 месяцев. Во всех возрастных подгруппах показатели не достигали нормальных значений.

На рис. 3 представлены те же изменения для ИЛ-10. По данным рис. 3, у здоровых детей уровень содержания ИЛ-10 был максимальным

в возрасте до 6 месяцев. В возрастной подгруппе 7–12 месяцев показатели были ниже, а в 13–15 месяцев — несколько выше. Применение пробиотиков не приводило к каким-либо изменениям в составе слезной жидкости по количеству цитокинов у здоровых испытуемых. У пациентов с ДН показатели были значительно ниже во всех возрастных подгруппах, но после применения пробиотиков кривая стала более ровной.

Выводы

У пациентов с ДН содержание в слезной жидкости ИЛ-1 β значительно выше нормальных значений, а ИЛ-10 — ниже возрастной нормы.

Пробиотики позволяют стабилизировать содержание ИЛ-1 β в слезе больных с ДН. На состав слезы здоровых детей данный класс препаратов не действует, изменений не наблюдается.

Применение пробиотиков может быть актуальным в комплексном лечении ДН, поскольку вышеуказанный препарат безопасен и помогает стабилизировать локальный иммунитет конъюнктивальной полости.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References/Література

- Burmeister AR. (2018). The Interleukin 10 Family of cytokines and their Role in the CNS. *Front Cell Neurosci.* 12: 458.
- Subramanian S, Cheng G. (2012). Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and autoimmune Disease. *Clinical reviews in Immunology.* 32 (1): 23–63.
- Kurata M, Masumoto J et al. (2019). The Role of Interleukin 1 in general pathology NCB. Additional article information. *Inflamm Regen.* 39: 12.
- Roerink ME, van der Schaaf ME, Dinarello CA, Knoop H, van der Meer-Interleukin JWM. (2017). Interleukin-1 as a mediator of fatigue in disease a narrative review. *J Neuroinflammation.* 14 (1): 16.
- Serebrennikova SN, Seminskiy IZh, Semenov NV, Guzovskaya EV. (2012). Interleukin 1, Interleukin 10 v regulatsii vospalitel'nogo protsesssa. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 86. [Серебренникова СН, Семи́нский ИЖ, Семенов НВ, Гузовская ЕВ. (2012). Интерлейкин 1, Интерлейкин 10 в регуляции воспалительного процесса. Сибирский медицинский журнал: 86].
- Kasparova EA. (2002). O primeneniі tsitokinov i ih kompleksov v oftalmologii. *Vestnik oftalmologii.* 4: 47–49. [Каспарова ЕА. (2002). О применении цитокинов и их комплексов в офтальмологии. Вестник офтальмологии. 4: 47–49].
- Kovalchuk LV, Gankovskaya LV. (1995). Immunotsitokiny i lokalnaya immunokorreksiya. *Immunologiya.* 3: 4–6. [Ковальчук ЛВ, Ганковская ЛВ. (1995). Иммуноцитокины и локальная иммунокоррекция. Иммунология. 3: 4–6].
- Kudryashova Yul. (2002). Rol slезnoy zhidkosti, ee kolichestvennogo i kachestvennogo sostava v razvitiі sindroma «suhogо glaza». *Vestnik oftalmologii.* 6: 51–54. [Кудряшова ЮИ. (2002). Роль слезной жидкости, ее количественного и качественного состава в развитии синдрома «сухого глаза». Вестник офтальмологии. 6: 51–54].
- Puchkovskaya NA, Shulgina NS, Mineev MG, Ignatov RK. (1983). *Immunologiya glaznoy patologii.* Moskva. Meditsina: 207. [Пучковская НА, Шульгина НС, Минеев МГ, Игнатов РК. (1983). Иммунология глазной патологии. Москва. Медицина: 207].

Відомості про авторів:

Велієва Гіяфят Вагіф кизи — докторант каф. дитячих хвороб І Азербайджанського медичного університету. Адреса: Азербайджан, AZ 1078, м. Баку, вул. Е. Гасимзаде, 14; тел. (+99412) 597-38-98.

Султанова Маріят Мамедовна — ст. лаборант каф. офтальмології Азербайджанського державного інституту удосконалення лікарів імені А. Алієва; Національний центр офтальмології імені З. Алієвої. Адреса: Азербайджан, AZ1000, м. Баку, вул. Джавадхана, 32/15; тел.: (99412) 569-91-36, (99412) 569-91-37.

Гусейнова Сабіра Абдул кизи — доц. каф. дитячих хвороб І Азербайджанського медичного університету. Адреса: Азербайджан, AZ 1078, м. Баку, вул. Е. Гасимзаде, 14; тел. (+99412) 597-38-98.

Стаття надійшла до редакції 25.08.2020 р.; прийнята до друку 13.12.2021 р.

УДК 618.3+616-053.1:616.155.294/005

І.С. Лісецька, М.М. Рожко

Проблема виникнення та поширеності галітозу в осіб підліткового та юнацького віку, які палять

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 39-43; doi 10.15574/PP.2021.88.39

For citation: Lisecka IS, Rozhko MM. (2021). The problem of the origin and prevalence of halitosis in teenagers and young adults who smoke. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 39-43. doi 10.15574/PP.2021.88.39.

Галітоз на сьогодні є поширеною патологією, що посідає третє місце серед стоматологічних захворювань і залишається серйозною медичною та стоматологічною проблемою. Паління через значну поширеність і шкідливий вплив на здоров'я підлітків та молодих людей є найважливішою проблемою, як в Україні, так і за кордоном. Вплив на органи ротової порожнини, розвиток патологічних станів, у тому числі галітозу, залежить від інтенсивності, тривалості дії та типу паління, а також від індивідуальних генетично обумовлених морфофункціональних особливостей тканин ротової порожнини. Відомо, що паління негативно впливає на біофізичні властивості ротової рідини, неспецифічні фактори захисту, імунні реакції, стан слизової оболонки ротової порожнини, погіршує стан гігієни і т.д., що в сукупності призводить до кількісних та якісних змін складу мікробного біофільму та може спричинити виникнення галітозу.

Мета — вивчити поширеність галітозу в осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

Матеріали та методи. Оплянуто 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років. Серед цих осіб проведено анкетування, яке включало питання щодо наявності неприємного запаху з ротової порожнини та причин його виникнення, визначення стану гігієни ротової порожнини за допомогою індексу Гріна-Вермільйона, апаратний діагностичний тест галітозу за допомогою галіметра Tanita «Breath Alert». Усіх опитаних поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, які регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, які регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, які регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOSи); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички паління.

Результати. Аналіз стану гігієни ротової порожнини в обстежених показав, що структура індексу OHI-S показала найгірші показники в осіб підліткового та юнацького віку, які палять традиційні сигарети, в цих осіб відмічався незадовільний стан гігієни ротової порожнини, за індексом OHI-S він дорівнював $1,77 \pm 0,02$ бала. Стан гігієни ротової порожнини в осіб підліткового та юнацького віку, які палять альтернативні види сигарет, відповідав задовільному рівню, що підтверджувалося значенням індексу OHI-S, — $1,53 \pm 0,01$ бала в II групі та $1,46 \pm 0,02$ бала в III групі. В обстежених IV групи стан гігієни ротової порожнини був також задовільним, однак показник індексу виявився значно нижчим — $0,87 \pm 0,03$ бала. Щодо реєстрації неприємного запаху, то апаратний діагностичний тест переважно виявляв галітоз в осіб I групи (64%), у решти обстежених галітоз відмічався значно рідше: у II групі — у 12%, у III групі — у 8%, у IV групі — у 2%. Слід зазначити, що галітоз середнього ступеня спостерігався тільки в осіб I групи — 26%, а легкого ступеня — у 38%. У решти обстежених груп порівняння відмічався галітоз легкого ступеня.

Висновки. Галітоз є актуальною медичною та соціальною проблемою, оскільки поширений майже в половині обстежених осіб підліткового і юнацького віку, причому переважно в осіб, які регулярно активно палять традиційні сигарети. Більшість обстежених володіють недостатньою інформацією про галітоз, фактори його виникнення, діагностику, ліквідацію.

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, галітоз, гігієна ротової порожнини, паління.

The problem of the origin and prevalence of halitosis in teenagers and young adults who smoke

I.S. Lisecka, M.M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Today, halitosis is a common pathology, which ranks third among dental diseases and remains a serious medical and dental problem. Smoking due to its high prevalence and harmful effects on the health of adolescents and young people is a major problem, both in our country and abroad, due to the widespread spread of this harmful habit. The impact on the organs of the oral cavity, the development of pathological conditions, including halitosis, depends on the intensity, duration and type of smoking, as well as on individual morphofunctional features of oral tissues that are genetically determined. It is known that smoking adversely affects the biophysical properties of oral fluid, non-specific protective factors, immune responses, the condition of the oral mucosa, impairs hygiene, etc., which together leads to quantitative and qualitative changes in microbial biofilm and can cause halitosis.

Purpose — to study the prevalence of halitosis in adolescents and adolescents who smoke.

Materials and methods. Were examined, conducted a questionnaire, which included the presence of bad breath and the causes of its occurrence, determining the state of oral hygiene using the Green Vermilion index, hardware diagnostic test for halitosis with a Tanita halimeter «Breath Alert» for 114 adolescents and young people aged 15 to 24, who were divided into groups: Group I involved 26 people who regularly smoke traditional cigarettes; to the second group — 22 people who regularly smoke electronic cigarettes (Vapi); to group III — 23 people who regularly smoke tobacco heating devices (IQOS); to group IV — 43 people without a bad habit of smoking.

Results. Analysis of oral hygiene in the respondents showed that the structure of the OHI-S index showed the worst performance in adolescents and adolescents who smoke traditional cigarettes and looked like this: in the first group of respondents found poor oral hygiene OHI-S was equal to (1.77 ± 0.02) points. The state of hygiene of RP in adolescents and adolescents who smoke alternative cigarettes corresponded to a satisfactory level, which was confirmed by the value of the OHI-S index, respectively, in subjects of group II — (1.53 ± 0.01) and in subjects of group III — (1.46 ± 0.02) points. In the surveyed group IV, the state of hygiene of the RP was also satisfactory, but the index was much lower — (0.87 ± 0.03) points. As for the registration of unpleasant odor, the hardware diagnostic test mainly revealed halitosis in persons of group I, namely in 64% of persons. In the rest of the examined halitosis was detected much less often: in persons of group II — in 12%, in persons of group III — in 8%, in persons of group IV — in 2%. It should be noted that moderate halitosis was detected only in persons of group I — 26%, mild halitosis was registered in 38%. Mild halitosis was reported in the remaining comparison groups.

Conclusions. Halitosis is an important and urgent medical and social problem, as it was found in almost half of the surveyed adolescents and young people, and was mainly found in people who regularly smoke traditional cigarettes. Most of the subjects have insufficient information about halitosis, factors of its occurrence, diagnosis, elimination.

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: adolescents, adolescents, halitosis, oral hygiene, smoking.

Проблема возникновения и распространенности галитоза у лиц подросткового и юношеского возраста

И.С. Лисецкая, М.М. Рожко

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Галитоз на сегодняшний день является распространенной патологией, которая занимает третье место среди стоматологических заболеваний и остается серьезной медицинской и стоматологической проблемой. Курение из-за широкого распространения и вредного воздействия на здоровье подростков и молодых людей является важнейшей проблемой, как в Украине, так и за рубежом. Воздействие на органы полости рта, развитие патологических состояний, в том числе и галитоза, зависит от интенсивности, продолжительности действия и типа курения, а также от индивидуальных генетически обусловленных морфофункциональных особенностей тканей ротовой полости. Известно, что курение негативно влияет на биофизические свойства ротовой жидкости, неспецифические факторы защиты, иммунные реакции, состояние слизистой оболочки полости рта, ухудшает состояние гигиены и т.д., что в совокупности приводит к количественным и качественным изменениям состава микробного биофильма и может быть причиной возникновения галитоза.

Цель — изучить распространенность галитоза у курящих лиц подросткового и юношеского возраста.

Материалы и методы. Осмотрены 114 человек подросткового и юношеского возраста от 15 до 24 лет. Среди этих лиц проведено анкетирование, включавшее вопросы наличия неприятного запаха из полости рта и причин его возникновения, определение состояния гигиены полости рта с помощью индекса Грина—Вермиллиона, аппаратный диагностический тест галитоза с помощью галлиметра Tanita «Breath Alert». Анкетированные поделены на группы: в I группу включены 26 человек, которые регулярно курят традиционные сигареты; во II группу — 22 человека, которые регулярно курят электронные сигареты (Вейпы); в III группу — 23 человека, которые регулярно курят устройства для нагрева табака (IQOSы); в IV группу — 43 человека без вредной привычки курения.

Результаты. Анализ состояния гигиены полости рта у обследованных выявил, что структура индекса ОНI-S показала наихудшие показатели у лиц подросткового и юношеского возраста, курящих традиционные сигареты, и выглядела следующим образом: у обследованных I группы выявлено неудовлетворительное состояние гигиены полости рта, по индексу ОНI-S был равен $1,77 \pm 0,02$ балла. Состояние гигиены ротовой полости у лиц подросткового и юношеского возраста, курящих альтернативные виды сигарет, соответствовало удовлетворительному уровню, что подтверждалось значением индекса ОНI-S — $1,53 \pm 0,01$ балла и $1,46 \pm 0,02$ балла у обследованных II и III групп соответственно. У обследованных IV группы состояние гигиены ротовой полости было также удовлетворительным, однако показатель индекса оказался значительно ниже — $0,87 \pm 0,03$ балла. Что касается регистрации неприятного запаха, то аппаратный диагностический тест преимущественно выявлял галитоз у лиц I группы — 64%. У остальных обследованных галитоз наблюдался значительно реже: во II группе — у 12%, в III группе — у 8%, в IV группе — у 2%. Следует отметить, что средней степени галитоз отмечался только у лиц I группы — 26%, легкая степень галитоза — у 38%. У остальных обследованных групп регистрировалась легкая степень галитоза.

Выводы. Галитоз является актуальной медицинской и социальной проблемой, так как он наблюдается почти у половины обследованных лиц подросткового и юношеского возраста, причем преимущественно у регулярно курящих традиционные сигареты. Большинство обследованных владеют недостаточной информацией о галитозе, факторах его возникновения, диагностике, ликвидации.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: подростки, юноши, галитоз, гигиена полости рта, курение.

Вступ

Відомо, що після карієсу та захворювань тканин пародонту наявність неприємного запаху з ротової порожнини (РП) посідає третє місце серед стоматологічних захворювань та залишається серйозною медичною і стоматологічною проблемою [3,5]. Епідеміологічні дослідження в різних країнах світу свідчать, що близько половини населення світу страждає на цю патологію, частота якої коливається в різних регіонах від 60% до 80%. Частота проявів галітозу в населення Європи становить 50–60%, у США — 30–65%, в Україні — 40–65%. За даними незалежного опитування у Великій Британії, майже 50% респондентів стверджують, що неприємний запах із рота суттєво зашкоджує успішній кар'єрі, 20% опитаних вважають галітоз одним із найбільш відштовхувальних фізіологічних проявів особистості. Бельгійські вчені, вивчаючи проблему галітозу, встановили, що неприємний запах із рота хвилює 60% населення, із них 90% вказують, що основна його причина — запалення тканин пародонту [1,2,9].

Цей патологічний стан можна вважати індикатором захворювань різних органів і систем

організму людини. Водночас ця проблема має й психологічну складову, оскільки негативно впливає на соціальне й особисте життя, наприклад, є причиною суспільної ізоляції, перешкодою в побудові кар'єри, родини тощо. Галітоз (озостомія, стоматодисодія, *fetor oris* або *fetor ex ore*) — це стійкий неприємний запах із рота, який не усувається традиційними засобами профілактики й гігієни, на сьогодні розглядається, з одного боку, як прояв патології, а з іншого — як низький рівень гігієни РП [6,13].

На сьогодні розроблено класифікацію галітозу, яка включає в себе такі поняття: псевдогалітоз, галітофобія, істинний галітоз, який може бути фізіологічним і патологічним, оральним і екстраоральним [6]. Виділяють дві групи факторів такого патологічного стану: місцеві та загальні. Основним етіологічним фактором неприємного запаху з рота (зокрема, у 85–90% випадків орального галітозу) є вироблення сірководню анаеробними бактеріями. Поява та збільшення нальоту на язиці приводить до виникнення галітозу. Виявлено мікроорганізми в нальоті спинки язика різновиду *Streptococcus moorei* при галітозі, яких немає в пацієнтів

без галітозу [14]. Крім того, існує ряд факторів розвитку фізіологічного галітозу, зокрема: раціон і режим харчування, паління, недотримання індивідуальної гігієни РП, гормональні коливання, стрес, застосування деяких лікарських засобів, соціально-економічний статус. Оральний патологічний галітоз виникає при таких захворюваннях РП: карієс та його ускладнення, захворювання тканин пародонту та слизової оболонки ротової порожнини, ксеростомія. Екстраоральний патологічний галітоз може виникати при захворюваннях ЛОР-органів, верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, а також інших органів і систем, що можуть зумовлювати гематогенний галітоз [4,9].

Паління через значну поширеність і шкідливий вплив на здоров'я підлітків та молодих людей є найважливішою проблемою, як в Україні, так і за кордоном. Вплив на органи РП, розвиток патологічних станів, у тому числі галітозу, залежить від інтенсивності, тривалості дії та типу паління, а також від індивідуальних генетично зумовлених морфофункціональних особливостей тканин РП [11]. Відомо, що паління негативно впливає на біофізичні властивості ротової рідини, неспецифічні фактори захисту, імунні реакції, стан слизової оболонки РП, погіршує стан гігієни РП тощо, а це в сукупності призводить до кількісних і якісних змін складу мікробного біофільму та може бути причиною виникнення галітозу [8,10,12].

Мета дослідження — вивчити поширеність галітозу в осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети оглянуто 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років (50 осіб підліткового (від 15 до 18 років) та 64 особи юнацького (від 18 до 24 років) віку); класифікацію вікової періодизації запропоновано ООН у 1982 р. — Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications). Серед оглянутих проведено анкетування, яке включало запитання щодо наявності неприємного запаху з РП та причин його виникнення, визначення стану гігієни РП за допомогою індексу Гріна—Вермільйона (Oral Hygiene Index-Simplified, Green-Vermillion, 1964) [7,15], апаратний діагностичний тест галітозу за допомогою галіметра Tanita «Breath Alert», фірми «Air — lift», Іспанія. Респондентів поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, які регулярно палять традиційні сигарети;

до II групи — 22 особи, які регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, які регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOSи); до IV групи — 43 особи 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.

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», в якій згруповано матеріали за контингентом вивчення (розрахунок відносних і середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частина завдань щодо розроблення 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.

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 і 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, більшість опитаних підлітків та юнаків вказали, що доглядати за РП їх навчили батьки (53,32±3,82% респондентів I групи, 54,61±2,73% осіб II групи, 55,74±3,66% осіб III групи, 56,53±4,26% осіб IV групи). Також значна частка респондентів відповіли, що знання стосовно правильного догляду за РП були отримані від лікаря-стоматолога (34,65±2,73% респондентів I групи, 36,43±3,25% осіб II групи, 37,52±3,84% опитаних III групи, 40,31±2,55% осіб IV групи).

Також встановлено, що більшість респондентів володіють інформацією стосовно правильного догляду за гігієною РП, однак не всі опитані володіють повним обсягом інформації. На це вказали 24,81±6,21% підлітків та юнаків I групи, 22,73±4,78% осіб II групи, 21,85±3,97% опитаних III групи і 17,86±6,42% осіб IV групи.

Крім того, під час індивідуальної оцінки власних навичок догляду за РП за даними

анкетування в респондентів виявлено, що не всі опитані регулярно доглядають за РП. В I групі тільки 61,23±3,57% опитаних вказали на регулярний догляд за РП, що в 1,4 раза менше, ніж у IV групі — 85,56±4,26% (p<0,001). Дещо вищим виявився відсоток серед респондентів II і III груп порівняно з особами, які не палять, — відповідно 68,43±5,21% і 72,38±4,68%.

За результатами порівняльного аналізу застосування додаткових засобів гігієни РП відмічено достовірно вищі показники в респондентів IV групи (34,25±4,34%), ніж в основної — 19,77±3,56% (p<0,05). Серед респондентів II і III груп показники виявилися дещо нижчими порівняно з особами, які не палять, — відповідно 24,39±6,65% і 26,62±4,12%, а цього недостатньо для ретельного догляду за РП.

Стосовно питання додаткового очищення язика отримано більшість позитивних відповідей серед респондентів IV групи (22,15±2,12%), що в 1,8 раза більше порівняно з I групою (12,34±1,65%), в 1,5 раза — порівняно з II групою (14,67±3,21%) і в 1,6 раза — порівняно з III групою (13,58±2,74%) (p<0,05).

Установлено, що більшість респондентів усіх груп звертають увагу на стан РП, незважаючи на недостатній рівень усвідомлення якісного догляду за РП, що вказує на необхідність регулярного проведення санітарно-просвітницьких заходів для навчання, корекції та закріплення знань щодо індивідуальної гігієни РП, а також впливу шкідливої звички паління не тільки на здоров'я загалом, але й на його стоматологічну складову, у тому числі галітоз.

За результатами аналізу стану гігієни РП в обстежених, структура індексу ОНІ-S показала найгірші показники в осіб підліткового та юнацького віку, які палять традиційні сигарети, та виглядала так: в осіб цієї групи відмічався незадовільний стан гігієни РП, який за індексом ОНІ-S дорівнював 1,77±0,02 бала. Стан гігієни РП в осіб підліткового та юнацького віку, які палять альтернативні види сигарет, відповідав задовільному рівню, що підтверджувалося значенням індексу ОНІ-S: в обстежених II групи — 1,53±0,01 бала, в осіб III групи — 1,46±0,02 бала. В обстежених IV групи стан гігієни РП був також задовільним, однак показник індексу виявився значно нижчим — 0,87±0,03 бала.

Під час аналізу стану гігієни РП окремо в підгрупах осіб підліткового та юнацького віку простежено тенденцію погіршення структури індексу ОНІ-S залежно від віку та стажу куріння. Так, у підлітків, які палять традиційні сига-

рети, значення індексу ОНІ-S становило 1,71±0,01 бала, що 1,1 раза менше, ніж в осіб юнацького віку тієї ж групи — 1,83±0,03 бала (p<0,05). Аналогічну тенденцію відмічено в інших групах: у підлітків II групи значення індексу ОНІ-S становило 1,47±0,02 бала, в осіб юнацького віку тієї ж групи — 1,59±0,01 бала; у підлітків III групи значення індексу ОНІ-S становило 1,41±0,03 бала, в осіб юнацького віку тієї ж групи — 1,51±0,02 бала. У підлітків IV групи значення індексу ОНІ-S становило 0,75±0,01 бала, в осіб юнацького віку — 0,98±0,02 бала.

З проведеного анкетування встановлено, що 63,76% опитаних усіх груп не турбує неприємний запах з рота, при цьому на наявність галітозу переважно вказали респонденти, які палять традиційні сигарети. Під час аналізу анкет виявлено, що серед 36,24% 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 чищення 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 із галітозом.

За результатами анкетування, більшість опитаних не турбує неприємний запах з РП, однак за результатами інструментального дослідження виявлено протилежне. Рівень галітозу діагностувався за допомогою галіметра Tanita «Breath Alert» та оцінювався за шкалою відповідно до інструкції приладу: норма (80–120 rpd), легкий (121–160 rpd), середній ступінь (161–200 rpd), тяжкий (>200 rpd). Переважно апаратний діагностичний тест виявив галітоз в осіб I групи — у 64%. У решти обстежених галітоз відмічався значно рідше: у II групі — у 12%, у III групі — у 8%, у IV групі — у 2%. Слід зазначити, що галітоз середнього ступеня спостерігався тільки в осіб I групи — 26%, а легкого ступеня — у 38%. У решти обстежених груп відмічався галітоз легкого ступеня.

Висновки

Галітоз є актуальною медичною та соціальною проблемою, оскільки відмічається майже в половини обстежених осіб підліткового і юнацького віку, причому переважно в осіб, які регулярно активно палять традиційні сигарети.

Більшість обстежених володіють недостатньою інформацією про галітоз, фактори його виникнення, діагностику, ліквідацію. Отже, в обстежених групах спостереження причинами виникнення галітозу можна вказати регулярне активне паління та недостатню гігієну РП. За отриманими результатами, невід'ємною складовою роботи лікаря-стоматолога мають бути просвітницькі заходи з мотивації до навчання та індивідуальної гігієни РП. Особливу увагу слід регулярно приділяти аспектам виникнення та укорінення шкідливих звичок, зокрема паління, адже відомо, що без припинення паління неможливо досягти стійких і довготривалих результатів лікувально-профілактичних заходів. Тому обов'язково потрібно включати до алгоритму надання лікувально-профілактичної допомоги гігієнічне навчання і виховання, а також мотиваційні бесіди про припинення паління.

Перспективи подальших досліджень полягають у науковому обґрунтуванні підходів до розроблення та впровадження програми профілактичних заходів щодо формування стійкої мотивації відмови від паління в осіб підліткового та юнацького віку, а також збереження і зміцнення здоров'я осіб цього віку.

Зв'язок публікації з плановими науководослідними роботами. Дане 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. Abraham's OG. (2014). Halitosis: a new problem in dentistry. Dentistry for everyone. 1: 18–20. [Авраамова ОГ. (2014). Галітоз: нова проблема в стоматології. Стоматологія для всіх. 1: 18–20].
2. Arowojulo MO, Dosumu EB. (2014). Halitosis Feter oris in patients seen at the periodontal-ogy clinic of the University College Hospital, Ibadan — A subjective evaluation. Niger Postgrad. Med. J. 11,3: 221–224.
3. Bohatu SI, Lyubchenko OA. (2020). Is halitosis just a dental problem? (Analytical review). Bulletin of Marine Medicine. 4 (89): 127–135. [Богату СІ, Любченко ОА. (2020). Галітоз — лише стоматологічна проблема? (Аналітичний огляд). Вісник морської медицини. 4 (89): 127–135].
4. Gorobets SM, Romanenko IG, Bobkova SA, Dzhereley AA, Kryuchkov DU, Gorobets OV. (2017). Risk factors for halitosis (review). Crimean Therapeutic Journal. 3: 13–18. [Горобець СМ, Романенко ІГ, Бобкова СА, Джерелей АА, Крючков ДЮ, Горобець ОВ. (2017). Фактори ризику розвитку галітоза (обзор). Кримський терапевтичний журнал. 3: 13–18].
5. Ilenko NV, Petrushanko TO. (2009). The problem of halitosis in dentists. Ukrainian Dental Almanac. 5: 4–10. [Іленко НВ, Петрушанко ТО. (2009). Проблема галітозу в стоматологів. Український стоматологічний альманах. 5: 4–10].
6. Janishen IV, Maslovsky OS, Goryushko VS. (2017). Halitosis as a problem of clinical dentistry: frequency and severity at the stages of orthopedic treatment. Modern dimension of medical science and practice: materials of the international scientific-practical conference. Dnipro: 77–82. [Янішен ІВ, Масловський ОС, Горюшко ВС. (2017). Галітоз як проблема клінічної стоматології: частота і тяжкість на етапах ортопедичного лікування. Сучасний вимір медичної науки та практики: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Дніпро: 77–82].
7. Khomenko LO. (2015). Therapeutic dentistry for children. Kyiv: Bookplus. 2: 328. [Хоменко ЛО. (2015). Терапевтична стоматологія дитячого віку. Київ: Книга-плюс. 2: 328].
8. Mammadov 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, Алексєрова СМ (2017). Патогенетические аспекты влияния курения на состояние органов и тканей полости рта. 2 (136): 367–372].
9. Petrushanko TO, Ilenko NV, Ilenko NM. (2009). Clinical and informational aspects of halitosis in future physicians and the possibility of its correction. Modern dentistry. 3: 79–82. [Петрушанко ТО, Іленко НВ, Іленко НМ. (2009). Клінічні та інформаційні аспекти галітозу в майбутніх лікарів і можливості його корекції. Современная стоматология. 3: 79–82].
10. Picass OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. Bulletin of problems of biology and medicine. 1 (126): 48–52. [Пікас ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. Вісник проблем біології і медицини. 1 (126): 48–52].
11. Romanova YUG, Zolotukhina OL. (2018). Influence of exogenous factor — smoking and concomitant gastric pathology on the condition of periodontal tissues (literature review). Experimental and clinical dentistry. 2: 14–17. [Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. (2018). Вплив екзогенного фактора — тютюнопаління та супутньої патології шлунка на стан тканин пародонта (огляд літератури). Експериментальна та клінічна стоматологія. 2: 14–17].
12. Shcherba VV, Lavrin OYa. (2016). Smoking: prevalence and effects on oral organs and tissues (literature review). Clinical dentistry. 2: 27–33. [Щерба ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). Клінічна стоматологія. 2: 27–33].
13. Sidelnikova LF, Dudnikova MO. (2011). Rationale for the choice of means and methods of individual oral hygiene in patients with halitosis in different clinical situations. Dentistry news. 4: 33–36. [Сідельнікова ЛФ, Дуднікова МО. (2011). Обґрунтування вибору засобів і методів індивідуальної гігієни порожнини рота у пацієнтів, які хворіють на галітоз, у різних клінічних ситуаціях. Новини стоматології. 4: 33–36].
14. Violet IH, Zambon Joseph J, Prem K. (2007). Identification of oral bacterial species associated with halitosis. Am. Dent Assoc. 138: 1113–1120.
15. World Health Organization. (2013). Oral health surveys: basic methods. 5: 125.

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к.мед.н., доц. 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., проф. каф. стоматології ПО Івано-Франківського НМУ, Засл. діяч науки і техніки України. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6876-2533>.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2021 р.

Стан провізорних органів у плодів при вітальних та летальних аномаліях (огляд літератури)

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 44-51; doi 10.15574/PP.2021.88.44.

For citation: Grebinichenko GO, Gordienko IYu, Luk'yanova IS, Dzyuba OM, Medvedenko GF. (2021). The state of the provisional organs in the fetus with vital and lethal anomalies (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 44-51. doi 10.15574/PP.2021.88.44.

Провізорні органи (плацента, пуповина, амніотичні мембрани, навколоплідні води) відіграють значну роль під час вагітності. Їх нормальний морфо-функціональний стан є важливою умовою нормального розвитку і задовільного стану плода, неускладненого перебігу вагітності. Вроджені вади розвитку і хромосомні аномалії є одними з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. Для плодів із вадами розвитку порушення функції провізорних органів (ПО) можуть стати критичними і вплинути на виживання. Експертна коректна оцінка ПО під час комплексного пренатального обстеження може стати діагностичним і прогностичним інструментом у системі заходів спеціалізованої допомоги плодам як пацієнтам та новонародженим для оптимізації системи пренатальної диспансеризації.

За результатами проведеного аналітичного огляду праць визначено, що існують певні закономірності стану ПО при патології в плода, а це потребує змін тактики пренатального спостереження та розродження. Варіативність морфологічних / ультразвукових проявів і клінічних наслідків ускладнює встановлення діагнозу й прийняття рішень щодо ведення пацієнтів у конкретних випадках. Необхідні подальші дослідження, що дадуть змогу оптимізувати протоколи ультразвукових оглядів та прогнозувати перинатальні ускладнення при патології ПО у плодів із нормальним розвитком і вродженими вадами розвитку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: пренатальна діагностика, провізорні органи, плацента, пуповина, амніотична мембрана, амніотична рідина, вітальні та летальні вроджені вади розвитку, перинатальні наслідки, плід.

The state of the provisional organs in the fetus with vital and lethal anomalies (literature review)

G.O. Grebinichenko, I.Yu. Gordienko, I.S. Luk'yanova, O.M. Dzyuba, G.F. Medvedenko

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

Provisional organs (placenta, umbilical cord, amniotic membranes, amniotic fluid) play a significant role during pregnancy. Their normal morpho-functional state is an important condition for normal development and well-being of the fetus, as well as for uncomplicated course of pregnancy. Congenital malformations (CM) and chromosomal abnormalities are major causes of perinatal morbidity and mortality. For fetuses with malformations, dysfunction of the provisional organs (PO) can become critical and affect survival. Expert correct examination of PO during a comprehensive prenatal examination can become a diagnostic and prognostic tool for specialized management of fetuses as patients, and newborns to optimize the system of prenatal dispensary evaluation.

Literature review has shown that there are certain patterns of the PO pathology in cases of fetal abnormal development, which require changes in the tactics of prenatal observation and delivery. The variability of morphological/ultrasound changes and clinical outcomes makes it difficult to reach definite diagnosis and make correct decisions about the management of patients in specific cases. Further research is needed to optimize the protocols of ultrasound examinations and prediction of perinatal complications in the pathology of the PO in fetuses with normal and abnormal development.

No conflict of interests were declared by the authors.

Key words: prenatal diagnosis, provisional organs, placenta, umbilical cord, amniotic membrane, amniotic fluid, vital and lethal congenital malformations, perinatal consequences, fetus.

Состояние провизорных органов у плодов при витальных и летальных аномалиях (обзор литературы)

А.А. Гребиниченко, И.Ю. Гордиенко, И.С. Лукьянова, Е.Н. Дзюба, Г.Ф. Медведенко

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

Провизорные органы (плацента, пуповина, амниотические мембраны, околоплодные воды) играют значительную роль во время беременности. Их нормальное морфофункциональное состояние является важным условием нормального развития и удовлетворительного состояния плода, неосложненного течения беременности. Врожденные пороки развития и хромосомные аномалии являются одними из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Для плодов с пороками развития нарушения функции провизорных органов (ПО) могут стать критическими и повлиять на выживание. Экспертная корректная оценка ПО при комплексном пренатальном обследовании может стать диагностическим и прогностическим инструментом в системе мероприятий специализированной помощи плодам-пациентам и новорожденным для оптимизации системы пренатальной диспансеризации.

По результатам проведенного аналитического обзора работ определено, что существуют закономерности изменений ПО при патологии у плода, что требует изменения тактики пренатального наблюдения и родоразрешения. Варіативність морфологічних / ультразвукових проявлень і клінічних наслідків ускладнює встановлення діагнозу і прийняття рішень по веденню пацієнтів в конкретних случаях. Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие оптимизировать протоколы ультразвуковых осмотров и прогнозирование перинатальных осложнений при патологии ПО у плодов с нормальным развитием и врожденными пороками развития.

Автори заявляють об отсутствиі конфлікта інтересів.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, провизорные органы, плацента, пуповина, амниотическая мембрана, амниотическая жидкость, витальные и летальные врожденные пороки развития, перинатальные исходы, плод.

Вступ

Провізорні органи (ПО), до яких належать плацента, пуповина, амніотичні мембрани, навколоплідні води, хоча і зникають після народження дитини, однак відіграють значну роль під час вагітності, зв'язують між собою організм матері та плід, впливають не тільки на стан плода, але й вагітної [37,43]. Ураження плода і новонародженого внаслідок змін плаценти, пуповини, амніотичних мембран (передлежання плаценти та судин, гіперплазія, інфаркти плаценти, плацентарна недостатність, анатомічні зміни та пухлини пуповини тощо) входять до міжнародної класифікації хвороб [47].

Нормальний морфофункціональний стан ПО є важливою умовою нормального розвитку і задовільного стану плода, неускладненого перебігу вагітності та пологів. Патологія плаценти й пуповини посідає провідне місце серед причин перинатальної захворюваності та смертності [31]. Частота ушкодження плаценти і пуповини в разі мертвонародження коливається в межах від 11,2% до 64,8% [14,43].

Водночас одними з основних причин перинатальної захворюваності, смертності та інвалідності є вроджені вади розвитку (ВВР). Етіологічні фактори виникнення вад розвитку різноманітні. До найвагоміших причин належать генетичні, фактори навколишнього середовища та інфекції. Патологічні впливи на запліднення, формування структурних аномалій у плода та стан ПО, імовірно, виникають одночасно, а наслідки спостерігаються на всіх етапах онтогенезу. Для плодів із вадами розвитку порушення функції ПО можуть стати критичними та вплинути на виживання. Існують дані про затримку росту плода, важливі порушення гемодинаміки в системі «мати—плацента—плід» при ВВР (зокрема, вроджених вадах серця (ВВС), центральної нервової системи тощо), що призводить до негайних і віддалених клінічних наслідків [4,41].

Сучасні технології дають змогу проводити діагностику та моніторинг при патологічних станах плода, які впливають на його здоров'я. Найвагомішу діагностичну цінність мають такі пренатальні дослідження: ультразвукове (УЗ) сканування, доплерографія судин плода, визначення біофізичного профілю, а також лабораторні методи діагностики, що можуть надати інформацію про стан плода із вродженими аномаліями [29,48].

Експертна коректна оцінка стану ПО під час комплексного пренатального обстеження може

стати діагностичним і прогностичним інструментом у системі заходів спеціалізованої допомоги плодам як пацієнтам та новонародженим — для оптимізації системи пренатальної диспансеризації.

Мета дослідження — опрацювати зарубіжну та вітчизняну наукову літературу за напрямками: зміни ПО при вітальних і летальних аномаліях у плода; способи діагностики патології ПО, порушення стану плодів і новонароджених; методики прогнозування перинатальних наслідків для визначення актуальності проблеми.

На різних термінах вагітності кількість / склад ПО, їхня морфологічна будова та функціональне значення змінюються [3,35,37]. Функціональне та клінічне значення кожного ПО відрізняються, проте нормальна анатомічна будова і функція кожного з них має критичне значення для перебігу вагітності та розвитку плода. Виражені порушення в ПО на ранніх етапах призводять до репродуктивних втрат (мимовільні викидні, *missed abortion*), а на пізніших — до затримки росту, дистресу та антенатальної загибелі плода, передчасних пологів тощо [3].

У монографії, присвяченій екстраембріональним та навколоплодовим структурам [35], виділяють такі екстраембріональні структури (ЕЕС): хоріон або хоріальний мішок, амніон або амніотичний мішок, жовтковий мішок, ніжка тіла ембріона з алантоїсом (майбутня пуповина). Така морфологічна класифікація не враховує амніотичної рідини, а також рідини в целомічній порожнині, між тонкою амніотичною мембраною та хоріоном, до того етапу, коли амніотична порожнина збільшиться в розмірах, «розправиться» та зіллється з хоріальним мішком. Порушення цілісності амніотичного мішка, контакт ембріона з рідиною целомічного простору вважають патогенетичним підґрунтям синдрому амніотичних тяжів [29].

На пізніших термінах до ПО відносять плаценту, пуповину, амніотичну оболонку, навколоплодові води. Жовтковий мішок та алантоїс зникають [3,35,37].

Формування ПО відбувається паралельно з розвитком анатомічних структур ембріона, ці процеси тісно взаємопов'язані [37]. За даними [35], формування ПО випереджає анатомічний розвиток зародка людини.

Амніотична мембрана (оболонка) — найбільший за площею та найпростіший за макро- і мікробудовою ПО. Амніотична мембрана складається з трьох шарів: I — амніон (тонкий

аваскулярний шар епітеліальних клітин і сполучної тканини, вистилає амніотичну порожнину, функцією якої є секреція та абсорбція амніотичної рідини); II — гладкий хоріон (*chorion laeve*, що складається з шару сполучної тканини і містить плодові (*chorioallantoic*) судини); III — зовнішній (*decidua capsularis*, що складається з модифікованих клітин ендометрія, материнських судин та імунокомпетентних клітин — фагоцити тощо) [3,35,37]. Порушення морфологічної будови амніотичних мембран, первинне, або вторинне, може призводити до їх виточення та передчасного розриву плодових оболонок.

До ВВР плода, пов'язаних з амніотичними мембранами, належить група амніотичних адгезій: тонкі амніотичні тяжі (з можливим перетисканням кінцівок плода та пуповини за відсутності інших вад розвитку), широкі амніотичні тяжі (на значній площі прикріплюються до черепа, обличчя та тулуба плода й асоціюються з ефектами більших розмірів, а також аномалії стебла тіла (*limb-body wall complex*) [29,48]. Остання патологія являє собою клініко-анатомічний спектр, характерними ознаками якого є тяжкі зміни анатомії плода, зокрема, передньої черевної стінки та стінки грудної клітки з масивною евентрацією внутрішніх органів, значні деформації нервової трубки та черепа. Пуповина відсутня або дуже коротка, органи черевної порожнини та грудної клітки розташовані ззовні амніотичної порожнини, у ціломічному просторі. Точна етіологія та патогенез цих станів не визначені [29,48].

Плацента людини має спільне плодове і материнське походження. З боку плода у формуванні плаценти беруть участь трофобласт та екстраембріональна мезодерма (хоріонічна пластинка). Материнським компонентом є децидуальна пластинка (*decidua basalis*). Основними анатомо-функціональними складовими плаценти є ворсини, які відповідно до будови судинного дерева плаценти сформовані в котиледони. Існує 3 стадії розвитку ворсин — первинні, вторинні й третинні ворсини [3,35,37]. Процес анатомічної еволюції ворсин пов'язаний з декількома хвилями інвазії трофобласту в децидуальну оболонку (ендометрій) та маткові судини. А.П. Мілованов виділяє 3 хвилі інвазії: початкова — у ранній період плаценталії (до 5-го тижня); перша — на 6–12-му тижнях; друга — на 18–30-му тижнях [25].

Плацента людини має дискоїдальну, ворсинчасту та гемохоріальну будову. Розташу-

вання потоків крові матері та плода відповідає багатоворсинчастому типу обмінної системи. Хоріон / плацента та амніон разом утворюють замкнутий контур, усередині якого утворюється унікальне середовище для розвитку плода. Враховуючи істотні відмінності антигенної будови, газового, електролітного, білкового, гормонального складу крові матері та плода, бар'єрна функція плаценти / амніотичних оболонок є вкрай важливою [3,35,37].

Функції, що частково або повністю виконує плацента під час вагітності замість ще не зрілих органів ембріона / плода:

- а) газообмін (згодом — функція легень);
- б) видільна, а також підтримка водного балансу, регуляція рН (пізніше — функція нирок);
- в) катаболічна та резорбтивна (пізніше — функція кишечника);
- г) синтетична та секреторна (замість більшості ендокринних залоз);
- д) численні метаболічні та секреторні функції печінки;
- ж) гематопоетична функція кісткового мозку (на ранніх термінах вагітності);
- к) теплообмінна функція шкіри;
- л) імунологічна (обсяг повністю не вивчений).

Розвиток ворсин і судин плаценти регулюється за допомогою складної системи біологічно активних речовин (факторів росту, ангіогенезу тощо). Деякі з них чутливі до гіпоксії, яка може бути преплацентарною, матково-плацентарною і постплацентарною (з нормальними та підвищеними рівнями кисню в плаценті) [35].

Враховуючи складний комплексний механізм формування хоріону та плаценти, їм притаманна значна структурна та функціональна варіабельність. Зазвичай плацента має округлу або овальну форму, рідше — неправильну форму (багатодольчаста, зірчаста), що асоціюється з меншою вагою новонароджених і може свідчити про гіршу функцію. Розгалуження судин плаценти може бути за дисперсним або магістральним типом. Перший тип зустрічається приблизно в 62% випадків, при цьому судини розгалужуються відразу після виходу з кореня пуповини і являють собою велику кількість («сітку») дрібних судин. За магістрального типу судини йдуть уздовж поверхні практично до краю плаценти з мінімальною кількістю гілок, їхній діаметр є більшим та майже незмінним [3].

До аномальних форм плаценти належать дводольні (*bilobed*), *placenta circumvallate*, мем-

бранозні (*placenta membranacea*), плаценти з додатковими долями (*succenturiate placenta*), з порожньою центральною частиною (*placenta fenestrata*) [3]. Додаткові долі плаценти можуть бути пов'язані з основним плацентарним масивом широким тканинним «мостиком» або тільки плацентарними судинами. Пуповина може виходити як з основного плацентарного масиву, так і з додаткових дольок.

До патології розташування належить передлежання плаценти (*placenta previa*). Походження цього терміну полягає в тому, що плацента розташована перед частиною плода, що передлежить та повністю або частково перекриває внутрішнє вічко шийки матки. Об'єм плацентарного масиву може варіювати — це може бути край плаценти (часткове передлежання плаценти) або весь плацентарний масив (центральне передлежання плаценти). Ця аномалія є основною причиною профузних акушерських кровотеч, які можуть призвести до смерті матері та плода [19,45]. Передлежання часто поєднується з патологічною інвазією плаценти [2,3,6].

При дводольній плаценті, додаткових долях плаценти або оболонковому виході пуповини спостерігається патологічний стан, за якого плацентарні судини розміщуються над внутрішнім вічком шийки матки або поруч із ним. Такий стан називають передлежанням судин (*vasaprevia*) [3,6].

Структурні ураження плаценти можуть бути локальними та дифузними, спричинятися системним порушенням росту або неопластичними процесами. До найвідоміших серед поширених дифузних уражень плаценти належить спектр трофобластичних хвороб — група доброякісних і злоякісних новоутворень трофобласта (повний або частковий міхурцевий занесок, інвазивний і метастатичний міхурцевий занесок, хоріокарцинома, трофобластична пухлина плацентарної площадки, епітеліоїдна трофобластична пухлина) [3,29,48]. Схожа УЗ-картина, проте інший гормональний профіль та кращі перинатальні результати можливі за умови мезенхімальної дисплазії плаценти [27]. Найчастішими локальними пухлинами плаценти васкулярного походження є гемангіома та хоріоангіома [3,12].

Виражені зміни плаценти з порушенням її функції відмічаються в разі хромосомних аномалій, що спричиняє значну частоту ранніх репродуктивних втрат (завмирання вагітності, мимовільні викидні), а також до вираженої затримки росту плода, антенатальної загибелі

плода і передчасних пологів на пізніших термінах вагітності [16,17,20,38].

Пуповина являє собою довгу структуру, що містить судини (дві артерії пуповини та одну вену), занурені в сполучну тканину специфічної будови — Вартонові драгли (*Wharton's jelly*) та вкриті амніотичним епітелієм [3,37,35]. Патологія пуповини може бути пов'язана зі зміною її довжини (коротка, довга, відсутня при аномалії стебла тіла), аномальною кількістю судин (аплазія артерії пуповини, збільшення кількості судин пуповини в сіамських близнюків), локальними змінами судин (аневризми, варикозні розширення), локальною або дифузною патологією Вартонових драглів (набряк, мукоїдна дегенерація, стоншення), тромбозом судин пуповини, пухлинами пуповини (ангіоми, тератоми, метастатичні ураження при пухлинах інших органів плода), аномальним прикріпленням пуповини до плаценти (крайовий, оболонковий, розщеплений вихід пуповини) [3,32,36]. Окрім цього, спостерігаються справжні та хибні вузли пуповини. Нормальне функціонування судин пуповини критично необхідне для життєздатності плода [42].

Місце виходу пуповини з плаценти (корінь пуповини) зазвичай розташоване центрально або дещо ацентрично. У 7% випадків реєструють крайовий вихід пуповини, в 1% випадків — оболонковий [3]. При оболонковому прикріпленні пуповини судини йдуть до плаценти по поверхні амніотичної оболонки, втрачаючи захисний прошарок Вартонових драглів, унаслідок чого вони стають вразливішими до травм і порушення цілісності [9,15]. Нерідко при оболонковому виході пуповини розгалуження судин також починаються в оболонці, у таких випадках пуповина набуває характерного вигляду роздвоєної (*furcate cord*). Між артеріями пуповини практично в усіх випадках відбувається комунікація у вигляді анастомозу (анастомози *Hyrtl*) або їхнє злиття неподалік від кореня пуповини [3].

Не всі аномалії пуповини призводять до порушення кровообігу в ній, однак у деяких випадках кровопостачання плода під час вагітності або в пологах різко зменшується, унаслідок чого порушується стан плода та можлива антенатальна загибель плода [15]. За даними [14], до 19% випадків антенатальної загибелі плода пов'язані з пуповинним фактором.

До основних функцій амніотичної рідини належать бар'єрна, а також амортизація, теплообмін, параплацентарна доставка речовин,

забезпечення розвитку легень і шлунково-кишкового тракту. Амніотична рідина має складний комплексний механізм утворення, у підтримці її кількості та якісного складу беруть участь амніон, плацента та плід [3].

Об'єм амніотичної рідини не є статичними і змінюється на різних термінах вагітності. До складу амніотичної рідини, який є більш сталим протягом вагітності, входять глюкоза, амінокислоти, білки, ліпіди, сечовина, сечова кислота, білірубін, креатинін, гормони (прогестерон, естріол, тестостерон, кортизол, гормони щитоподібної залози тощо), ензимні регульовальні речовини, мікроелементи [35]. Аномальна кількість і склад навколоплодових вод зазвичай є наслідком інших патологічних станів, які можуть бути пов'язані з аномаліями плода, змінами ПО та захворюваннями матері. Стан і кровообіг матері опосередковано впливають на гомеостаз амніотичної рідини.

Вроджені вади розвитку та хромосомні аномалії плода найчастіше є причиною екстремальних змін кількості навколоплодових вод — вираженого маловоддя / безводдя, а також гострого багатоводдя [29,46]. Чим раніше виявляються подібні зміни, тим більш імовірні ВВР. Значне маловоддя може бути наслідком передчасного розриву плодових оболонок та підтікання амніотичної рідини [46]. Інші різноманітні стани можуть бути причинами маловоддя — внутрішньоутробні інфекції, плацентарна недостатність, порушення стану плода неплацентарного генезу [34,46]. Багатоводдя виникає внаслідок діабету, інфекцій, імунних конфліктів, порушення ковтання в плода, погіршення прохідності верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Можливі ідіопатичні варіанти маловоддя та багатоводдя [29,46].

Патологічні стани вагітності та плода, пов'язані з неналежним формуванням ПО:

а) патологічне місце імплантації (трубна, яєчникова, черевна, шийкова вагітність, вагітність в істмічному відділі маткової труби, у додатковому розі матки, у ділянці післяопераційного рубця, передлежання плаценти);

б) патологічна глибина імплантації (аномальна інвазія плаценти, у тому числі в ділянці післяопераційних рубців на матці, *placenta accreta spectrum*);

в) патологічне формування ПО на макро- і мікрорівні;

г) вторинне ураження ПО внаслідок гіпоксичних, інфекційних, імунних травматичних та інших пошкоджень.

Роль ультразвукових досліджень (УЗД) у діагностиці зазначених патологічних станів може бути різною: пряма візуалізація з визначенням безпосередньо діагностичних ознак / патернів патології, візуалізація з пошуком непрямих ознак і розрахунком ступеня ризику патологічного стану, оцінка наслідків / результатів порушення функції ПО.

За допомогою прямої візуалізації можна визначити патологічне розташування плідного яйця під час позаматкової вагітності, неналежне розташування плаценти (передлежання плаценти), ділянки відшарування плаценти та амніотичних мембран, зміну макробудови плаценти й пуповини (дводольна плацента, плацента у вигляді мушлі, додаткові дольки плаценти, ацентричний / крайовий / оболонковий вихід пуповини, вузли, кісти пуповини тощо) [1,10,36].

Порушення росту плода, плодової гемодинаміки та кількості амніотичної рідини може бути проявом аномальної функції плаценти. Ці зміни спостерігаються за умови нормально-го розвитку плода, а також можуть поєднуватися з хромосомними аномаліями та ВВР у плода.

Під час стандартного УЗД потрібно визначати такі характеристики ПО: локалізація плаценти відносно стінок матки та відносно внутрішнього вічка шийки матки, форма плаценти, товща, ехоструктура, ступінь зрілості, наявність об'ємних утворень (пухлин); локалізація кореня пуповини [11,13].

Також обов'язково слід визначати кількість судин пуповини, місце розташування кореня пуповини для виключення оболонкового або крайового прикріплення. Крім того, потрібно визначати наявність і кратність обвиття пуповини навколо шийки плода [39]. Об'ємні утворення та вузли пуповини не завжди діагностують пренатально, хоча вони мають важливе клінічне значення [5].

Оцінку кількості амніотичної рідини пренатально можна проводити трьома методами: кількісним / суб'єктивним, якісним із вимірюванням максимальної вертикальної кишені, якісним з обчисленням амніотичного індексу [48]. Окрім цього, під час УЗД слід оцінювати наявність патологічних включень амніотичної рідини та її ехоструктуру (гіперехогенна суміш, сладжі над зоною внутрішнього вічка шийки матки, згортки крові тощо) [29]. В амніотичному міхурі можуть бути візуалізовані амніотичні тяжі, амніотичні листки, тяжисті ехоструктури іншого походження (маткові синехії тощо) [32].

Особливого значення набуває оцінка ПО під час багатоплідної вагітності, оскільки дає змогу диференціювати різні типи хоріальності, які мають різний ступінь перинатальних ризиків і різний обсяг спостереження. Додатковою структурою під час багатоплідної вагітності є амніотична перетинка, яка при дихоріальній плацентації складається з 4 шарів і на УЗД виглядає товстою, а при монохоріальній — з 2 шарів і виглядає тонкою. Плаценти при дихоріальній двійні можуть бути розташовані повністю окремо або близько, з формуванням у місці прикріплення амніотичної мембрани лямбдоподібної ехоструктури (лямбда-ознака), що дає змогу диференціювати типи двієнь [18,28].

Під час вагітності двійнею збільшується частота порушень розвитку ПО, зокрема, єдиної артерії пуповини, крайового та оболонкового прикріплення пуповини, передлежання плаценти, тощо [19,21]. У >80% дизиготних дихоріальних двієнь визначалося центральне прикріплення пуповини, серед монозиготних дихоріальних двієнь цей показник був вірогідно меншим (65%), серед монозиготних монохоріальних — тільки 53%. Дослідники виявили достовірно меншу масу тіла при народженні в близнюків із будь-яким типом плацентації, які мали периферичне прикріплення пуповини. Монозиготні дихоріальні близнюки на тлі злиття плацент та ацентричного виходу пуповини важили при народженні в середньому на 300 грамів менше, порівняно з тими, хто мав повністю роздільні плаценти та центральне прикріплення пуповини [21].

Особливості будови єдиної плаценти при монохоріальному типі плацентації призводять до формування специфічних ускладнень, зокрема, фето-фетального трансфузійного синдрому (ФФТС), селективної затримки росту плода (СЗРП), синдрому анемії-поліцитемії, синдрому зворотної артеріальної перфузії [18]. Такі ускладнення діагностуються тільки за допомогою УЗД і потребують УЗ-спостереження в динаміці. СЗРП обумовлена нерівномірним розподіленням частин плаценти для плодів і проявляється зменшенням розмірів одного плода <10 перцентиля, та дисоціацією очікуваної маси тіла плодів >30%. У класифікації СЗРП виділяють три типи: I — нормальні показники кровотоку, II — постійний нульовий / реверсний кровотік в артерії пуповини, III — інтермітуючий нульовий / реверсний кровотік в артерії пуповини [13].

Фето-фатальний трансфузійний синдром є наслідком незбалансованої трансфузії від

одного близнюка (донора) до іншого (реципієнта), характерною унікальною УЗ-ознакою такого синдрому є дискордантна кількість навколоплодових вод — маловоддя в донора та багатоводдя в реципієнта. Для стадіювання цієї патології застосовуються інші ознаки, зокрема, наповнення сечових міхурів плодів, доплерівські показники в артерії пуповини, наявність водянки та внутрішньоутробної загибелі одного або обох плодів [33].

Описано характерні УЗ-зміни плаценти при ще одному специфічному ускладненні монохоріальної двійні — синдромі анемії-поліцитемії. За такого стану відбувається хронічний скид еритроцитів крові від донора до реципієнта через анастомози дрібного діаметра, наслідком чого є анемія в донора та поліцитемія в реципієнта. До діагностичних ознак УЗД належать дискордантні зміни швидкості кровотоку в середньомозковій артерії, а також дискордантні зміни зображення частин єдиної плаценти: частина плаценти донора виглядає більш ехогенною («світлою») та потовщеною, а частина плаценти реципієнта — тоншою, гіпоехогенною («темною») [18].

Унаслідок розташування в єдиному амніотичному міхурі часто визначається унікальна для монохоріальних моноамніотичних двієнь патологія — переплетіння пуповин. Цей феномен із I триместру вагітності спостерігається практично в усіх моноамніотичних близнюків; чим ближче розташовані місця виходу пуповин, тим вищий ризик переплетіння. Можливе переплетіння пуповин одна навколо одної, їхній істинний вузол і обвиття навколо плодів [30].

Хромосомні аномалії нерідко поєднуються з патологією ПО. Так, при трисоміях 13, 16, 18 тощо спостерігаються обмеження росту, аваскулярність, набряк ворсин плаценти, що призводить до гіпоплазії плаценти [3]. При трисомії хромосом 2 і 22 описані атипова проліферація ворсин плаценти, подібна до міхурцевого заносу [26]. При триплоїдіях із батьківським походженням додаткового хромосомного матеріалу (*paternal, diandric*) у плаценті також відмічаються молярні (міхурцеві) зміни та високі рівні хоріонічного гонадотропіну людини в сироватці вагітної. При триплоїдіях із материнським походженням додаткового хромосомного матеріалу (*maternal, digynic*), навпаки, спостерігається гіпоплазія плаценти та низькі рівні біохімічних маркерів [24].

Значна варіабельність морфологічної будови плаценти зумовлює широкий спектр різнома-

нітних УЗ-знахідок, але вони не завжди призводять до порушення функції органа. Плацентарна дисфункція (ПД) — це патологічний синдром вагітності, який розвивається внаслідок порушення транспортної, ендокринної та метаболічної функції плаценти, призводить до порушення стану і розвитку плода та дотепер є однією з найактуальніших проблем акушерства, має велике соціальне значення, не має тенденції до зниження та потребує пошуку нових діагностичних критеріїв для зменшення кількості ускладнень і перинатальних втрат [40].

Серед неінвазивних тестів, що визначають порушення роботи плаценти та страждання плода, найбільш широко застосовуються УЗД (біометрія плода, оцінка кількості амніотичної рідини, доплерографія судин фетоплацентарної системи), кардіотокографія, оцінка біофізичного профілю плода.

Незважаючи на значний обсяг даних про зв'язок гемодинамічних змін у фетальних, плодово-плацентарних і матково-плацентарних судинах, проблеми ПД і дистресу плода потребують подальшого вивчення й пошуку критеріїв оцінки стану плода, функціонування фетоплацентарного комплексу для прогнозування ступеня перинатального ризику.

У дослідженнях, присвячених оцінці функціонального стану немовлят, які народилися в жінок із різними екстрагенітальними захворюваннями, при пізніх самовільних викиднях, внутрішньоутробному інфікуванні, плацентарній дисфункції, встановлено, що внаслідок тяжкого ураження плода відмічаються суттєві зміни рівня гормонів кори наднирників у крові. У дітей, які перенесли перинатальну гіпоксію та асфіксію в пологах, спостерігаються порушення становлення функції кори наднирників

залежно від ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічного та травматичного ураження центральної нервової системи [8]. Ці зміни можуть виникати антенатально та бути маркерами дистресу, визначати перинатальний прогноз, особливо за наявності супутньої патології плода у вигляді ВВР. У літературі практично немає посилань з акцентом на стан плода та новонародженого з ВВС, внутрішньоутробний розвиток яких проходив на тлі ПД. На цей час частота ВВС у дітей, які народилися живими, становить до 30% серед усіх вад розвитку (у середньому 1:5000) [7]. Завдяки успіхам кардіохірургії стали можливими при ВВС складні реконструктивні операції, які раніше вважалися неоперабельними [23]. Основним завданням в організації допомоги дітям із ВВС є своєчасна діагностика і надання кваліфікованої допомоги в кардіохірургічній клініці [22,44]. Однак обсяг і частота пренатального УЗ-спостереження при ВВС плода досі не регламентовані.

Висновки

За результатами аналітичного огляду праць, проблема діагностики патології ПО, пренатального спостереження, визначення тактики розродження з огляду на наявність / відсутність вроджених аномалій у плода та обсягу постнатальних досліджень є актуальною. Варіативність морфологічних / УЗ-проявів і клінічних наслідків ускладнює встановлення діагнозу і прийняття рішень щодо ведення пацієнтів у конкретних випадках. Необхідні подальші дослідження, що дадуть змогу оптимізувати протоколи УЗД і прогнозувати перинатальні ускладнення при патології ПО у плодів із нормальним розвитком та ВВР.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abdalla N, Bachanek M, Trojanowski S et al. (2014). Placental tumor (chorioangioma) as a cause of polyhydramnios: a case report. *Int J Womens Health*. 6: 955–959.
2. Alfirevic Z, Tang AW, Collins SL et al. (2016). Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP): an international consensus: Ad hoc international AIP expert group. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 47 (3): 276–278.
3. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. (2006). *Pathology of the Human Placenta*. 5th edition. Springer, New York: 1069.
4. Berg C, Gembruch O, Gembruch U et al. (2009). Doppler indices of the middle cerebral artery in fetuses with cardiac defects theoretically associated with impaired cerebral oxygen delivery in utero: is there a brain-sparing effect? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 34 (6): 666–672.
5. Bosselmann S, Mielke G. (2015). Sonographic Assessment of the Umbilical Cord. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 75 (8): 808–818.
6. Cunha Castro EC, Poppek E. (2018). Abnormalities of placenta implantation. *APMIS*. 126 (7): 613–620.
7. Dolk H, Loane M, Garne E. (2011). Congenital Heart Defects in Europe Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 123: 841–849.
8. Dubiel M, Breborowicz GH, Marsal K, Gudmundsson S. (2000). Fetal adrenal and middle cerebral artery Doppler velocimetry in high-risk pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 16 (5): 414–418.
9. Ebbing C, Kiserud T, Johnsen SL et al. (2013). Prevalence, Risk Factors and Outcomes of Velamentous and Marginal Cord Insertions: A Population-Based Study of 634, 741 Pregnancies. *PLoS ONE*. 8 (7): e70380.
10. Elsayes KM, Trout AT, Friedkin AM et al. (2009). Imaging of the placenta: a multimodality pictorial review. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 29 (5): 1371–1391.
11. Fadl S, Moshiri M, Fligner CL et al. (2017). Placental Imaging: Normal Appearance with Review of Pathologic Findings. *RadioGraphics*. 37 (3): 979–998.
12. Gordienko Yu, Sopko NI, Lutsenko SV, Archakova TN. (1993). Ul'trazvukovaya diagnostika gemangiom platsenty, patologii pupoviny i ikh svyaz'

- s naruszeniem rozwoju płodu. Ul'trazvukovaya perinatal'naya diagnostika. (2,3): 25–27. [Гордиенко ІЮ, Сопко НІ, Луценко СВ, Арчакова ТН. (1993). Ультразвукова діагностика гемангіом плаценти, патології пуповини і їх зв'язь з порушенням розвитку плода. Ультразвукова перинатальна діагностика. (2,3): 25–27].
13. Gratacos EA. (2007). Classification system for selective intrauterine growth restriction in monozygotic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. Gratacos E et al. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* (30): 28–34.
 14. Hammad IA, Blue NR, Allshouse AA et al. (2020). Umbilical Cord Abnormalities and Stillbirth. NICHD Stillbirth Collaborative Research Network Group. *Obstet Gynecol.* 135 (3): 644–652.
 15. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K et al. (2006). Velamentous cord insertion into the lower third of the uterus is associated with intrapartum fetal heart rate abnormalities. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 27 (4): 425–429.
 16. Houlihan OA, O'Donoghue K. (2013). The natural history of pregnancies with a diagnosis of Trisomy 18 or Trisomy 13; a retrospective case series. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 13 (1): 209.
 17. Jauniaux E, Hustin J. (1998). Chromosomally abnormal early ongoing pregnancies: correlation of ultrasound and placental histological findings. *Human Pathology.* 29 (11): 1195–1199.
 18. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine—Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. (2016). ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 47: 247–263.
 19. Kohari KS, Roman AS, Fox NS et al. (2012). Persistence of placenta previa in twin gestations based on gestational age at sonographic detection. *J Ultrasound Med.* 31: 985–989.
 20. Lakovscek IC, Streubel B, Ulm B. (2011). Natural outcome of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy after prenatal diagnosis. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 155 (11): 2626–2633.
 21. Loosa RJF, Deroma C, Deroma R, Vlietinck R. (2001). Birthweight in live-born twins: the influence of the umbilical cord insertion and fusion of placentas. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 108: 943–948.
 22. Lukianova IS, Truba YP, Medvedenko GF, Zhadan OD, Ivanova LA. (2015). Congenital anomalies of the aortic arch: perinatal management. *Perinatologiya i pediatriya.* 2 (62): 16–21. [Лукьянова ІС, Труба ЯП, Медведенко ГФ, Жадан ЕД, Иванова ЛА. (2015). Аномалії дуги аорти: проблеми пренатальної і постнатальної тактики. *Перинатологія і педіатрія.* 2 (62): 16–21]. doi 10.15574/PP.2015.62.16.
 23. Lukyanova IS, Medvedenko GF, Zhuravel' IA, Tarasyuk BA, Ivanova LA. (2016). Prenatal'nye i postnatal'nye paralleli pri kriticheskikh vrozhdennykh porokakh serdtsa u ploda. *Akusherstvo, ginekologiya, genetika.* 3 (2): 31–38. [Лукьянова ІС, Медведенко ГФ, Журавель ІА, Тарасюк БА, Иванова ЛА. (2016). Пренатальні та постнатальні паралелі при критических вроджених пороках серця у плода. *Акушерство, гінекологія, генетика.* 3 (2): 31–38].
 24. Massalska D. (2020). Maternal complications in molecularly confirmed diandric and digynic triploid pregnancies: single institution experience and literature review. *Archives of Gynecology and Obstetrics:* 7.
 25. Milovanov AP. (2019). Tsitotrofoblasticheskaia invaziya — vazhneishii mekhanizm platsentatsii i progressii beremennosti. *Arkhiv patologii.* 81 (4): 5–10. [Мілованов АП. (2019). Цитотрофобластическа інвазія — важнейший механізм плацентации і прогресії вагітності. *Архів патології.* 81 (4): 5–10].
 26. Nagamatsu T, Kamei Y, Yamashita T, Fujii T, Kozuma S. (2014). Placental abnormalities detected by ultrasonography in a case of confined placental mosaicism for trisomy 2 with severe fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res.* 40 (1): 279–283.
 27. Nayeri UA, West AB, Nardini HKG et al. (2012). Systematic review of sonographic findings of placental mesenchymal dysplasia and subsequent pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol:* 10.
 28. Nekrasova ES. (2009). *Mnogoplodnaya beremennost'. 1-e izd.* Moskva. Real Taim: 144. [Некрасова ЕС. (2009). *Многплодна вагітність. 1-е изд.* Москва: Реал Тайм: 144].
 29. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pihu G. (2003). Diagnostic imaging of fetal anomalies. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 1102.
 30. Overton TG, Denbow ML, Duncan KR, Fisk NM. (1999). First trimester cord entanglement in monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 13: 140–142.
 31. Pinar H, Carpenter M. (2010). Placenta and umbilical cord abnormalities seen with stillbirth. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 53 (3): 656–672.
 32. Ples L, Sima RM, Moisei C et al. (2017). Abnormal ultrasound appearance of the amniotic membranes — diagnostic and significance: a pictorial essay. *Medical Ultrasonography.* 19 (2): 211.
 33. Quintero RA. (1999). Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 19: 550–555.
 34. Rabie N, Magann E, Steelman S et al. (2017). Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis: Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 49 (4): 442–449.
 35. Radzinskiy VE, Milovanova AP. (2004). Ekstraembrional'nye i okoloplodnye struktury pri normal'noi i oslozhnennoi beremennosti. Moskva: meditsinskoe informatsionnoe agentstvo: 393. [Радзинский ВЕ, Милованова АП. (2004). Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. Москва: медицинское информационное агентство: 393].
 36. Rocha A, Rodrigues M do C, Braga J. (2017). Umbilical Cord Hemangioma with Pseudocyst: An Exceptional Finding. *Acta Medica Portuguesa.* 30 (9): 662.
 37. Sadler TW. (2012). *Medical Embryology.* Langman's. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Wolters Kluwer: Baltimore, Philadelphia: 400.
 38. Shah SI, Dyer L, Stanek J. (2018). Placental Histomorphology in a Case of Double Trisomy 48,XXX,+18. *Case Reports in Pathology.* 2 (4): 1–5.
 39. Sherer DM, Dalloul M, Ward K et al. (2017). Coexisting true umbilical cord knot and nuchal cord: possible cumulative increased risk of adverse perinatal outcome: Coexisting true umbilical cord knot and nuchal cord: possible cumulative increased risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 50 (3): 404–405.
 40. Sidorova IS, Makarov IO. (2005). Kliniko-diaagnosticheskie aspekty fetoplatsentarnoi nedostatochnosti. Moskva: Med. inform. Agenstvo: 296. [Сидорова ІС, Макаров ІО. (2005). Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. Москва: Мед. информ. агенство: 296].
 41. Sopko NI. (2002). Otsenka ul'trazvukovykh kriteriev patologii ekstraembrional'nykh struktur u beremennykh zhenshchin grupy vysokogo riska. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny.* 2: 147–151. [Сопко НІ. (2002). Оцінка ультразвукових критеріїв патології екстраембриональних структур у вагітних жінок групи високого ризику. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2: 147–151].
 42. Stanek J. (2016). Association of coexisting morphological umbilical cord abnormality and clinical cord compromise with hypoxic and thrombotic placental histology. *Virchows Archiv.* 468 (6): 723–732.
 43. Thilaganathan B. (2017). Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 49: 7–9.
 44. Tworetzky W, McElhinney DB. (2009). In Utero Valvuloplasty for Pulmonary Atresia With Hypoplastic Right Ventricle: Techniques and outcomes. *Pediatrics.* 124: 510–518.
 45. Vahanian SA, Lavery JA, Ananth CV et al. (2015). Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 213 (4): S78–S90.
 46. Volante E, Gramellini D, Moretti S et al. (2004). Alteration of the amniotic fluid and neonatal outcome. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis.* 75 (1): 71–75.
 47. WHO. (2021). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f714000734>.
 48. Woodward PG, Kennedy A, Sohaey R et al. (2005). Diagnostic imaging — obstetrics: Altona, Amirsys: 1000.

Відомості про авторів:

Гребініченко Ганна Олександрівна — д.мед.н., ст.дослідник, ст.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0003-4391-6724>.

Гордиенко Ірина Юрівна — д.мед.н., проф., зав. відділенням медицини плода ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0001-7594-4880>.

Лук'янова Ірина Сергіївна — д.мед.н., проф., керівник відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-14-46. <https://orcid.org/0000-0002-6340-5668>.

Дзюба Олена Миколаївна — к.мед.н., лікар вищої категорії, ст.н.с. відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-14-46.

Медведенко Галина Федорівна — к.мед.н., лікар вищої категорії відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-14-46.

Стаття надійшла до редакції 22.07.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2021 р.

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

Контраверсійні питання менеджменту вагітності при імунній тромбоцитопенії

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 52-59; doi 10.15574/PP.2021.88.52

For citation: Naumchik OM, Davydova YuV, Lymanska Alu. (2021). Contraverted questions of management of pregnancy with immune thrombocytopenia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 52-59. doi 10.15574/PP.2021.88.52.

Серед аутоімунних цитопеній під час вагітності імунна тромбоцитопенія (ІТП) виникає найчастіше. Тромбоцитопенія (ТП), зниження числа тромбоцитів менше за $150 \times 10^9/\text{л}$, зустрічається у 5–12% вагітностей. Імунна тромбоцитопенія є діагнозом виключення та потребує диференційної діагностики передусім із гестаційною ТП (ГТП). Преконцепційне консультування вкрай важливе при ІТП для вироблення індивідуального плану ведення вагітності. Прогнозування та прорахунок анте-, перинатальних та акушерських ризиків для плода та вагітної повинні бути проведені неодноразово протягом вагітності. Питання вибору часу початку терапії та виду медикаментозного супроводу не є однозначним з огляду на специфічність препаратів і можливий вплив на плід. Питання неонатальної тяжкої тромбоцитопенії та геморагічних ускладнень, які можуть виникнути ще на антенатальному етапі в ряді випадків пояснюється не материнською імунною тромбоцитопенією, а фетально-неонатальною алоімунною тромбоцитопенією (ФНАТ). Однозначного керівництва з профілактики та ведення випадків з ФНАТ ще не розроблено.

У статті висвітлено сучасні світові тенденції щодо цього питання. Вагітні з тяжкими ТП є групою високого перинатального ризику, ведення вагітності й розродження яких має відбуватися в родопомічному закладі III рівня із залученням мультидисциплінарної команди та індивідуальним планом менеджменту вагітності, розроблення тактики розродження й ведення післяпологового та неонатального періодів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської ТП. Проконцепційне консультування, розвиток дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: імунна тромбоцитопенія, вагітність, фетально-неонатальна алоімунна тромбоцитопенія, гестаційна тромбоцитопенія.

Contraverted questions of management of pregnancy with immune thrombocytopenia

O.M. Naumchik, Yu.V. Davydova, A.Iu. Lymanska

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

Among autoimmune cytopenias during pregnancy, immune thrombocytopenia (ITP) occurs most often. Thrombocytopenia (TP), a decrease in platelet count less than $150 \times 10^9/\text{l}$, occurs in 5 to 12% of pregnancies. Immune thrombocytopenia is a diagnosis of exclusion and requires differential diagnosis primarily with gestational TP. Pre-conception counseling is extremely important in ITP to develop an individual pregnancy management plan. Prediction and calculation of antero-, perinatal and obstetric risks for the fetus and pregnant woman should be performed repeatedly during pregnancy. The choice of the time of initiation of therapy and the type of medication is not clear due to the specificity of the drugs and the possible impact on the fetus. The issue of neonatal severe thrombocytopenia and hemorrhagic complications that may occur at the antenatal stage in some cases is not explained by maternal immune thrombocytopenia, and fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAT). An unambiguous guide to the prevention and management of cases with FNAT has not been developed at present. We have highlighted current global trends on this issue. Pregnant women with severe TP are a group of high perinatal risk, pregnancy and childbirth should take place in a maternity hospital of III level with the involvement of a multidisciplinary team and an individual plan of pregnancy management, development of delivery and management of postpartum and neonatal periods.

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: immune thrombocytopenia, pregnancy, fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia, gestational thrombocytopenia.

Контраверсионные вопросы менеджмента беременности при иммунной тромбоцитопении

О.М. Наумчик, Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская

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

Среди аутоиммунных цитопений при беременности иммунная тромбоцитопения (ИТП) возникает чаще всего. Тромбоцитопения (ТП), снижение числа тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, встречается в 5–12% беременностей. Иммунная тромбоцитопения является диагнозом исключения и требует дифференциальной диагностики в первую очередь с гестационной ТП. Преконцепционное консультирование крайне важно при ИТП для выработки индивидуального плана ведения беременности. Прогнозирование и расчет анте-, перинатальных и акушерских рисков для плода и беременной должны быть проведены неоднократно в течение беременности. Вопрос выбора времени начала терапии и вида медикаментозного сопровождения не однозначен с учетом специфичности препаратов и возможного влияния на плод. Вопрос неонатальной тяжелой тромбоцитопении и геморагических осложнений, которые могут возникнуть еще на антенатальном этапе, в ряде случаев объясняется не материнской иммунной тромбоцитопенией, а фетально-неонатальной алоиммунной тромбоцитопенией (ФНАТ). Однозначное руководство по профилактике и ведению случаев с ФНАТ не разработано в настоящее время.

В статье освещены современные мировые тенденции по данному вопросу. Беременные с тяжелыми ТП являются группой высокого перинатального риска, ведение беременности и родоразрешение которых должно происходить в родоупомощательных учреждениях III уровня с привлечением мультидисциплинарной команды и индивидуальным планом менеджмента беременности, разработки тактики родоразрешения и ведения послеродового и неонатального периодов.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, беременность, фетально-неонатальная алоиммунная тромбоцитопения, гестационная тромбоцитопения.

Імунна тромбоцитопенія (ІТП), або ще відома як ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, — набуте імунноопосередковане захворювання, що характеризується постійним або тимчасовим зниженням кількості тромбоцитів і підвищеним ризиком кровотеч, що залежить від їх числа [19].

Останнім часом до цієї патології значно зріс інтерес світових вчених, суттєво змінилися підходи до діагностики, лікування, оцінки ефективності даного захворювання. В умовах потужних наукових досліджень постала проблема значної гетерогенності й суперечливості

в термінології, клінічних характеристиках пацієнта, відповіді на терапію, клінічних результатах при такому захворюванні, що зумовило необхідність стандартизації та гармонізації цих понять. У 2009 р. опубліковано висновки засідання Міжнародної робочої групи (International Working Group), проведеного у Віченца, Італія [24]. Термін «ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура» замінено на «імунна тромбоцитопенія», що підкреслює імуноопосередкований механізм захворювання, а слово «первинна» означає відсутність передіснуючих причин для аутоімунної агресії. При цьому абревіатура ІТП збереглася. Критичним рівнем кількості тромбоцитів для встановлення діагнозу визнано $100 \times 10^9/\text{л}$. «Вторинною імуною тромбоцитопенією» визнано всі форми імуноопосередкованої тромбоцитопенії (ТП), крім первинної. Визначено фази захворювання залежно від часу встановлення діагнозу — нещодавно діагностована (до 3 місяців), персистуюча (3–12 місяців), хронічна (від 12 місяців). Тяжкою ТП названо за наявності симптомів кровотечі при маніфестації або появи нових геморагічних симптомів, що потребують додаткових терапевтичних призначень — зміни препарату, що підвищує тромбоцити, або збільшення дози [19]. Однак у значній кількості публікацій тяжкість ТП визначено, як і раніше, за кількістю тромбоцитів: легка — $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$, середня — $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$, тяжка — $<50 \times 10^9/\text{л}$ [5,14].

Критеріями рефрактерної ІТП визнано неективність спленектомії або рецидив після неї, необхідність призначення лікування для зменшення ризику клінічно значущої кровотечі при первинній ІТП з виключенням причин для вторинної. Також встановлено критерії ефективності терапії [19].

Епідеміологія

Серед аутоімунних цитопеній (ТП, гемолітична анемія, нейтропенія) під час вагітності ІТП виникає найчастіше. Близько двох третин випадків виявляють до вагітності, іншу третину — під час, частіше як випадкову знахідку, рідше при появі симптомів [15].

Тромбоцитопенія, зниження числа тромбоцитів менше за $150 \times 10^9/\text{л}$, зустрічається у 5–12% вагітностей. Лідером серед причин цього стану є гестаційна тромбоцитопенія (ГТП) — 70–85% [15,17], однак роль ІТП значно збільшується за наявності помірної або тяжкої ТП. Уражує переважно жіноче населення з піком у репродуктивному віці [15]. Частота

серед вагітних становить 0,1–1 на 1000 [1,15]. Серед захворювань, що обумовлюють ТП та виникнення яких не пов'язане з вагітністю, найчастіше зустрічається ІТП, яка спричиняє 1–5% ТП під час вагітності [8,15]. ІТП є провідною причиною ТП у першому й ранньому другому триместрах [20].

Патогенез

Сучасне уявлення полягає в тому, що причиною ІТП є аутоімунний процес, наслідком якого є вироблення аутоантитіл до поверхневих тромбоцитарних глікопротеїнів, зокрема Іb/ІІа та Іb/ІХ комплексів. Із циркуляції шляхом прикріплення до Fc-рецепторів макрофагів у ретикулоендотеліальній системі вкриті антитілами тромбоцити видаляються [7]. Ці антитіла виявляються шляхом імуноферментного аналізу або проточної цитометрії. Такий діагностичний метод не є специфічним, оскільки приблизно у 90% жінок з ІТП виявляються антитромбоцитарні антитіла, у тому числі при ГТП і прееклампсії [7]. Один із додаткових механізмів ТП при ІТП, окрім імуноопосередкованого, полягає в пригніченні мегакаріоцитів у кістковому мозку [15,20]. Оскільки ІТП обумовлена Іg класу G, здатними проникати крізь плаценту, існує ризик фетальної ТП [1,15,20].

Діагностика

У більшості випадків діагноз ІТП встановлюється до вагітності. За наявності легкої ТП на тлі вагітності найчастіше відмічається ГТП за відсутності інших причин ТП (гіпертензивні розлади, коморбідні стани з проявами ТП тощо). У разі зниження тромбоцитів менше за $70 \times 10^9/\text{л}$ слід шукати інші причини ТП [14]. Діагностичний алгоритм полягає у виключенні можливих причин ТП і проведенні диференційної діагностики з ГТП [17].

Преконцепційне консультування

У разі встановлення діагнозу ІТП до вагітності, доцільно провести преконцепційне консультування. Оскільки ІТП не є протипоказанням до виношування вагітності, однак певні пункти слід проговорити на візиті під час планування вагітності.

- Циркулювання антитромбоцитарних антитіл продовжуватиметься, тому ІТП може бути в ремісії з відносно нормальним рівнем тромбоцитів, можливе загострення.
- За потреби лікування ІТП, воно має стосуватися як матері, так і плода.
- Існує дещо підвищений ризик геморагічних ускладнень під час пологів, однак він

Таблиця 1

Перелік лабораторних обстежень при тромбоцитопенії у вагітної

| | |
|--|--|
| Рекомендовані | Кількісний аналіз крові Число ретикулоцитів Дослідження мазка крові з ручним підрахунком тромбоцитів Тести печінкової функції (білірубін, альбумін, загальний білок, лактатдегідрогеназа, аспаратаміно-трансфераза, аланінамінотрансфераза) Тести функції щитоподібної залози Тести ниркової функції 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 <i>H. pylori</i> Пряма проба Кумбса Кількісний рівень Ig Тестування на хворобу Вілебранда II типу |
| Не рекомендовані | Антитромбоцитарні антитіла Дослідження кісткового мозку Рівень тромбопоетину Дослідження зразків фетальної крові |

Таблиця 2

Критерії диференційної діагностики гестаційної та імунної тромбоцитопенії під час вагітності

| Ознака | Гестаційна тромбоцитопенія | Імунна тромбоцитопенія |
|--------------------------------------|--|---|
| Час виникнення | II, III триместр зі збільшенням частоти при наближенні терміну пологів | будь-який, діагноз найімовірніший при виникненні у I, II триместрах |
| Мазок крові | морфологічно незмінні елементи | |
| Тяжкість ТП за кількістю тромбоцитів | $\geq 70 \times 10^9 / \text{л}$ | може бути безкінечно мала |
| ТП поза вагітністю | відсутня | можлива |
| Геморагічний синдром | відсутній | можливий |
| Лікування | не потребує | послідовне застосування I, II, III лінії терапії |
| Відновлення після пологів | протягом 2–12 тиж | тривале |
| Діагноз виключення | так | так |

не є великим навіть при зниженій кількості тромбоцитів.

- Існує вірогідність того, що епідуральна анестезія буде протипоказаною.
- Прорахувати ризик ускладнень із боку плода та новонародженого складно, оскільки немає чітко визначених предикативних факторів, які б свідчили про підвищений ризик. У деяких публікаціях перенесену мамою спленектомію визнано фактором підвищеного ризику ТП у плода та новонародженого.

Аntenатальне ведення

Метою антенатального спостереження не є досягнення нормативних показників рівня тромбоцитів, а підтримання його на безпечних рівнях залежно від триместру та клінічної ситуації для запобігання геморагічним ускладненням під час вагітності, пологів, у ранньому післяпологовому періоді, що, своєю чергою, дає змогу мінімізувати вплив недоречного лікування на матір та плід. Універсально затверджених «безпечних» цифр тромбоцитів

немає, однак найбільш прийнятними є такі: антенатально за відсутності необхідності інвазивних процедур – $\geq 20 \times 10^9 / \text{л}$; вагінальні пологи – $\geq 40 \times 10^9 / \text{л}$; оперативні або інструментальні пологи – $\geq 50 \times 10^9 / \text{л}$; епідуральна анестезія – $\geq 70 \times 10^9 / \text{л}$ [15,16]. Вагітність у жінки з ІТП має вестися мультидисциплінарною командою у складі акушера-гінеколога, гематолога, анестезіолога, неонатолога.

Частота контролю рівня тромбоцитів має бути більша, ніж при неускладненій вагітності: щомісяця – у першому й другому триместрах; що два тижні – у третьому триместрі; щотижня – у терміні пологів. Частота моніторингу залежить не тільки від абсолютного числа, але й від динаміки зміни рівня тромбоцитів [15].

Прогнозування ризиків

Найбільш очікуваними ускладненнями є геморагічні, як із боку матері, так і з боку плода й новонародженого. Під час вагітності при «безпечному» рівні тромбоцитів геморагічні ускладнення з боку вагітної малоймовірні.

При кількості тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ у пологах геморагічні ускладнення не очікуються [15], однак, з практичної точки зору, потрібно намагатися досягти визнаного безпечним для регіональної анестезії рівня тромбоцитів. У разі потреби проведення профілактики венозного тромбоемболізму на тлі ІТП слід підтримувати показник тромбоцитів на рівні $50 \times 10^9/\text{л}$ [16]. Достовірних прогностичних факторів ризику фетальної або неонатальної ТП немає. Рівень тромбоцитів матері під час пологів не має кореляційного зв'язку з рівнем тромбоцитів новонародженого [21]. Однак анамнез попередніх пологів і народження дітей з ТП частіше обумовлює повторення під час наступних пологів [8,21]. Спленектомія в анамнезі матері визнана фактором ризику ТП новонародженого [6]. Найбільш грізним геморагічним ускладненням у новонародженого є інтракраніальний крововилив, на щастя, частота цього ускладнення становить $<1\%$ [1].

Лікування. Мета. Коли починати? Який вид обрати?

Мета лікування полягає в забезпеченні цільового рівня тромбоцитів відповідно до клінічної ситуації. Перед призначенням лікування слід розуміти: коли та як лікувати? У більшості випадків лікування протягом вагітності не потрібне, однак перед пологами може виникнути необхідність підвищення рівня тромбоцитів. Під час вибору лікувальної тактики слід враховувати такі фактори: швидкість, з якою необхідне підняття рівня тромбоцитів; тривалість лікувального ефекту; який вид терапії має найменший індивідуальний потенційний ризик [15].

Першою лінією терапії ІТП під час вагітності, як і поза нею, є оральні кортикостероїди. Вони мають ряд переваг: оральна форма, добре вивчені, можуть застосовуватися протягом тривалого часу, можна індивідуально підібрати дозу, не є продуктом крові, не високовартісні [15,20]. Початкова доза становить 10–20 мг преднізолону, з можливістю подальшого її збільшення за потреби до 1 мг/кг і поступового зниження після досягнення ефекту [1,15,16]. Початковий ефект очікується за 3–7 діб, максимальний — за 2–3 тижні [15,20]. Побічні ефекти: гіперглікемія, імуносупресія, остеопороз, гіпертензія [15,16,20]. Лактація не протипоказана при дозі до 30 мг, яку отримує мати [20]. В/в Іг показані за наявності побічних ефектів від кортикостероїдів або наявності протипоказань до них, а також у разі необхідності швидшого підняття рівня тромбоцитів [1]. Первин-

ний ефект настає за 6–72 год [15], максимальний — за 2–7 діб [17]. Серед негативних факторів терапії в/в Іг — висока вартість, обмежена доступність, в/в введення, продукт крові з потенційним ризиком інфікування, недовготривалий ефект (<1 міс), ризик інфузійних реакцій, асептичного менінгіту, головного болю [1,15,20]. До першої лінії терапії відноситься анти-D Іг у дозі 0,75 мг/кг [16,20]. Однак в європейських країнах немає зареєстрованого препарату анти-D Іг, окрім як для профілактики резус-конфлікту, тому цей вид терапії ІТП неможливий.

У разі нечутливості до першої лінії терапії застосовують засоби другої лінії. Можна комбінувати високі дози метилпреднізолону (1 г в/в) з в/в Іг або азатиоприном [16]. На цей час спленектомію проводять украй рідко, а за необхідності її проведення, рекомендують лапароскопічну методику у ІІ триместрі [1,15,16].

Такі препарати, як мікофенолат мофетил, алкалоїди барвінку, даназол, циклофосфамід, протипоказані під час вагітності у зв'язку з тератогенністю [15–17,20].

Трансфузію тромбоцитів застосовують як тимчасовий захід для контролю над загрозою життю кровотечею або для підготовки до розродження на тлі тяжкої ІТП і відсутності часу очікування ефекту від медикаментозної терапії чи нечутливості до неї [1,15].

На сьогодні продовжують дослідження ефективності та безпечності застосування таких препаратів для лікування ІТП під час вагітності, як агоністи тромбопоєтинових рецепторів, моноклональні антитіла, рекомбінантний людський тромбопоєтин [24]. Зазначені препарати дозволені до застосування «Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia 2019» [16]. Дані щодо застосування цих препаратів обмежуються описаними окремими *case*-випадками чи невеликими за вибіркою дослідженнями. Тому їх застосування в період вагітності є на цей час *off-label*.

Контраверсійним питанням є застосування препаратів, ефективних та призначених для лікування ІТП поза вагітністю, у вагітних жінок, яке є по суті *off-label*. Питання застосування препаратів *off-label* є надскладним [11].

С. Herring et al. дослідили 18 тис. антенатальних призначень 235 препаратів в Liverpool Women's Hospital, з яких 25% призначень

16% препаратів були за прописаними в інструкціях показаннями, 19% призначень 24% препаратів були *off-label*, 55% призначень 54% препаратів були протипоказані під час вагітності [10].

Приймаючи рішення про призначення препарату поза визначеними показаннями, лікар має враховувати три аспекти: юридичні/нормативні, клінічні дані, етичні норми, пацієнт має бути інформованим про призначення препарату поза рекомендованими показаннями [4,11].

Проблема залучення вагітних до дослідження ефективності й безпечності медикаментів є дискусійним з етичних міркувань. Існує думка, що потенційні переваги справедливого залучення вагітних до клінічних випробувань перевищує потенційні ризики та є виправданою з огляду на необхідність надання ефективної допомоги, забезпечення безпеки плода, попередження субоптимальної допомоги (за недостатнього дозування) [12]. Проблема дослідження з визначенням співвідношення «користь / ризик» методів лікування ІТП під час вагітності ускладнюється ще й відносною рідкісністю патології, що ускладнює проведення масштабних випробувань.

Застосування препаратів *off-label* не заборонено в США, країнах Європи, однак додаткова відповідальність покладається на лікаря [2,4,11].

Вид розродження

Метод розродження слід обирати відповідно до акушерської ситуації, оскільки немає даних, що кесарів розтин попереджає розвиток геморагічних ускладнень у плода [1,15,16,20]. Інструментальні пологи можуть провокувати травмування голівки плода, тому, враховуючи ризик неонатальної ТП, яку спрогнозувати достовірно досить складно, тому, за можливості, потрібно уникати такого методу розродження [15]. Питання щодо програмованих пологів може постати за нестабільного числа тромбоцитів і слабкої відповіді на терапію в період їх максимальної кількості [15]. План розродження слід розробляти індивідуально у складі мультидисциплінарної команди [15].

Післяпологове спостереження

Після пологів моніторинг рівня тромбоцитів необхідно продовжувати з частотою відповідно до числа й тренду зміни. Після народження слід взяти зразок пуповинної крові, а в разі виявлення ТП — повторити визначення з венозного зразка новонародженого [15,20]. При рівні тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$ потрібно провести транскраніальну ультразвукову діагностику

(УЗД) та виключити в/м ін'єкції (для вітаміну К переважним є оральний шлях введення) [16,20]. За наявності неонатальної ТП необхідно щодня монітувати рівень тромбоцитів до їх стабілізації, мінімальна кількість очікується на 2–5-ту добу, що пов'язано з дозріванням селезінки [1,15,16]. При рівні тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ слід розпочати терапію в/в Ig і трансфузію тромбоцитів, за $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ без кровотечі — тільки в/в Ig [16].

Фетально-неонатальна алоїмунна тромбоцитопенія (ФНАТ) є основною причиною помірної й тяжкої ТП у плодів і новонароджених, на противагу материнській ІТП, і, що особливо важливо, основною причиною найтяжчого геморагічного ускладнення — внутрішньочерепної кровотечі (ВЧК), у тому числі антенатальної [1,15,18,22,23]. ФНАТ є аналогічною за патогенезом до аутоїмунної гемолітичної хвороби плодів і новонароджених із тією суттєвою різницею, що може виникати в першій вагітності. ФНАТ спричинена материнськими алоантитілами проти плодових людських тромбоцитарних антигенів (human platelet antigens — HPA), успадкованих від батька [22]. У достатній кількості антигени експресуються після 16 тижнів гестації [15]. За трансплацентарного проникнення алоантитіла спричиняють фетальну тромбоцитопенію [15,22]. Описано багато систем HPA, однак у кавказькій популяції (світлошкірі європейці) 90–95% ФНАТ обумовлені несумісністю за системами HPA-1a та HPA-5b [15,18,22,23]. У 2% жінки кавказької популяції є негативними щодо HPA-1a, близько 10% із них мають антитіла до цього антигена [15]. У патогенезі геморагічних ускладнень певна роль відводиться не тільки руйнуванню плодових антитіл, а ще й інгібуванню тромбоцитопоезу, порушенню цілісності судин та ангиогенезу, що призводить до можливих фетальних і неонатальних геморагічних ускладнень, а також до потенційно перинатальної смертності [23]. Таке ускладнення виникає з частотою 1 на 1000 вагітностей [18,23]. ВЧК є найважливішою причиною смертності та довготривалої захворюваності при ФНАТ [15]. Тяжка ФНАТ (тромбоцити $<25 \times 10^9/\text{л}$) виникає в 1 випадку на 10 000 народжених живими; 80% ВЧК при ФНАТ виникає внутрішньоутробно, 14% — до 20 тижнів вагітності, 28% — до 30 тижнів [15,18].

Діагноз ФНАТ у новонародженого є правомірним у разі виключення синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання,

інфекційних (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірус) або вроджених станів (хромосомні аномалії, вроджені вади серця), асоційованих з ТП, від матері з неускладненою вагітністю без аутоімунних захворювань, у тому числі ІІ, застосування ліків, здатних спричинити ТРП, в анамнезі [15].

Скринінгові методи діагностики та профілактики ФНАТ, які б задовольняли вимоги економічної вигідності й відсутності ризику гіпердіагностики, зважаючи на рідкісність патології, на цей час ще не затверджені, однак періодично це питання переглядається світовими спільнотами.

Під час першої вагітності ФНАТ часто не діагностується до періоду новонародженості. Найбільш значущим фактором ризику є геморагічні ускладнення на тлі ФНАТ у попередній вагітності з ризиком повторення геморагічних ускладнень 79% [15,18,23]. Ризик повторення ФНАТ без геморагічних ускладнень у попередній вагітності становить 7–30% [15,18].

На сьогодні у світі бракує центрів, що спеціалізуються на веденні вагітності з ФНАТ, і сертифікованих лабораторій, що виконують дослідження при цій патології. Мета спостереження при наступній вагітності — попередити ВЧК або інші тяжкі геморагічні ускладнення [22].

За останні декілька років підходи до діагностики й лікування ФНАТ суттєво змінилися на неінвазивні, які не поступаються інвазивним за ефективністю зі значно меншими ризиками [18,23].

За наявності в анамнезі вагітності з ФНАТ слід провести дослідження і з'ясувати, чи має плід антиген, проти якого спрямовані материнські антитіла. Починають із батька дитини: при гомозиготності батька у 100% дитина буде експресувати НРА-антиген, при гетерозиготності батька необхідним є генотипування плода. Сучасним методом є неінвазивний метод визначення *cell-free* фетальної ДНК зі зразка плазми матері [1,18,22,23]. Інвазивний забір фетального генетичного матеріалу (біопсія хоріону або амніоцентез) супроводжується 0,5–1% ризиком втрати вагітності та можливістю стимуляції алоїмунної реакції [18,23]. При негативному НРА-1а-статусі матері, визначення людського лейкоцитарного антигену — (HLA)-DRB3*0101, наявного в 1 із 3 жінок кавказької популяції, є ризик розвитку ФНАТ: за відсутності цього гену ФНАТ не виникне з вірогідністю 99% [15,18].

У разі наявності ризику ускладнень у плода необхідно провести профілактичні заходи. На цей час немає міжнародних рекомендацій

з менеджменту таких вагітностей; у Норвегії, Данії, Нідерландах існують національні протоколи з ведення ФНАТ [18,23]. Історично моніторинг цього захворювання передбачав періодичні забори зразку крові шляхом кордоцентезу і внутрішньоматкові тромбоцитарні трансфузії. Наразі достовірно відомо, що такі методики на тлі ТП плода асоціюються з тяжкими побічними ефектами — посилення алоїмунізації, фетальна брадикардія, тромбоз пуповини, кровотечі, внутрішньоматкова загибель та екстремий кесарів розтин [22,23]. Крім того, з причини недовготривалого «життя» тромбоцитів після трансфузії, необхідні періодичні повтори, що значно підвищує сумарні ризики — до 11%, з одним з основних — загибель плода [22,23].

На сьогодні ефективність неінвазивних методик у профілактиці, діагностиці й лікуванні ФНАТ є доведеною при нижчих сумарних ризиках ускладнень [18,22,23]. Однак у різних світових медичних центрах, що спеціалізуються на наданні допомоги при цій патології, затверджені як інвазивні, так і неінвазивні методики [23]. Терапією вибору для профілактики й лікування ФНАТ є введення матері в/в Ig [18,22,23]. Уперше така методика запропонована в 1988 р. Bussel et al. [22,23]. Найчастіше застосовується щотижня в дозі 1 г/кг/тиждень, її ефективність становить від 97,3% до 98,7% випадків [23]. Однак є певні особливості застосування — початок терапії, дозування, можливість доповнення оральними кортикостероїдами [18,22,23].

У терапії вагітностей високого ризику (в анамнезі ВЧК у плода) рекомендована доза в/в Ig становить 1 г/кг щотижня, початок терапії — між 12 і 20-м тижнями. Для вагітностей стандартного ризику (без випадків ВЧК при попередній вагітності) початок терапії — між 20 і 24-м тижнями з/без додавання кортикостероїдів [23].

Дослідження S. Wienzek—Lischka et al. відображають ефективність повністю неінвазивного підходу до профілактики й лікування ФНАТ із щотижневим застосуванням в/в Ig без додавання кортикостероїдів на тлі частих, однак слабких побічних ефектів для матері. Головний біль — провідний побічний ефект (92% випадків) як метод профілактики пропонується задовільний питтєвий режим. Наступними були нудота й блювання (42%), екзантема (25%), озноб (25%), гіпертезія (17%), гіпотензія (8%) [22].

За даними F. Regan, у разі відсутності можливості дослідити *cell-free* ДНК плода та при відмові від амніоцентезу, можна з профі-

лактичною метою застосовувати емпірично в/в Ig з 18 тижнів гестації, однак ймовірне застосування в потенційно непотрібних 50% випадків, з відповідними побічними ефектами й необґрунтованою затратністю [18]. Амніоцентез дає змогу визначати не тільки фетальний статус щодо НРА-антигену, але й резус-приналежність у випадку плода-дівчинки, оскільки в разі обрання тактики із застосуванням внутрішньоматкової трансфузії тромбоцитів вони мають бути НРА-1а та -5b-негативні і також Rh-негативні при негативному Rh-статусі плода [18].

При наступній вагітності зі встановленим ФНАТ слід застосовувати в/в Ig як терапію першої лінії з 18 тижнів у дозі 1 г/кг/тиждень. За наявності в анамнезі ВЧК плода чи тяжкої ТП починати застосування в/в Ig можна з 12 тижнів [18].

Існує підхід, що базується на поділі жінок на групи: дуже високого ризику (ВЧК або низький рівень тромбоцитів плода — $<20 \times 10^9$ /л під час попередньої вагітності), екстремально високого ризику (низькі тромбоцити і ВЧК до 28 тижнів), високого ризику (низькі тромбоцити без ВЧК). Пацієнти екстремально високого ризику та дуже високого ризику отримували в/в Ig з/без додавання кортикостероїдів з 12 тижнів вагітності, у цій групі призначали контроль аналізу крові плода в 20–24 тижні. Пацієнти високого ризику отримували в/в Ig тільки після аналізу крові плода в 20–24 тижні. Такий підхід до стратифікації мав дуже низький рівень виникнення ВЧК [3]. Описано інший підхід без застосування інвазивної методики отримання крові плода. У групі дуже високого ризику застосовували в/в Ig 1 г/кг/тиждень з 12 тижнів, подвоювали дозу в/в Ig або додавали преднізолон емпірично з 20 тижнів та додавали в іншій формі з 28 тижнів. У групі екстремально високого ризику призначали в/в Ig з 12 тижнів у дозі 2 г/кг/тиждень із додаванням преднізолону з 20 тижнів. У групі високого ризику застосовували в/в Ig у дозі 1 г/кг/тиждень із преднізолоном або в/в Ig 2 г/кг/тиждень із 20 тижнів та додавали в іншій формі в 32 тижні вагітності [13]. Інші автори, за наявності ВЧК під час попередньої вагітності, ініціювали терапію в/в Ig з 16 або 16–18 тижнів з огляду на початок експресії плодового НРА, за відсутності ВЧК — з 28 або 28–34 тижнів, інші за стандартного ризику починали терапію з 20 тижнів [18].

Додавання кортикостероїдів є контрверсійним питанням, при стандартному ризику не виявило переваг із потенційним наростанням ризику побічних ефектів [18].

Розроблення медикаментозних засобів для профілактики ФНАТ, аналогічних для застосування при попередженні Rh-конфлікту, сьогодні проходить III стадію випробувань [18]. Ghevaert et al. запропонували рекомбінантний анти-НРА-1а-препарат із механізмом дії, що полягає у зв'язуванні антитіл і блокуванні можливості виникнення ФНАТ [9].

УЗД-контроль слід проводити після другого скринінгового дослідження у 18–20 тижнів що два тижні з акцентом на мозкові структури [18].

Метод розродження потрібно обирати з огляду на анамнез. При ризику ФНАТ та наявності під час попередньої вагітності ВЧК плода / новонародженого рекомендується профілактичний кесарів розтин у 37 тижнів із попереднім застосуванням 2 доз стероїдів (більше для дозрівання легень плода, аніж для збільшення тромбоцитів). При повторних пологах можлива індукція пологів у 38 тижнів без застосування акушерських щипців або вакуум-екстракції плода [18]. Існують методики дострокового кесаревого розтину в 36–38 тижнів із наявністю НРА-1а-негативного донора для новонародженого для попередження впливу анти-НРА-1а-антитіл наприкінці вагітності, профілактики травми й завчасної підготовки НРА-1а-негативних тромбоцитів (для застосування за наявності петехій у новонародженого або при рівні тромбоцитів $<35 \times 10^9$ /л) [18].

У разі виникнення ВЧК смертність становить близько 50%, ризик неврологічного дефіциту можливий у 70% випадках [18].

Недостатньо даних для підтримки скринінгового дослідження на ФНАТ.

Профілактичні заходи — у стадії розробки.

Неінвазивні методики діагностики й лікування витіснили інвазивні методики — внутрішньоматкову трансфузію тромбоцитів з аналізом крові плода. Застосування в/в Ig є безпечним та ефективним, з рекомендованим початком у 16–18 тижнів.

На сьогодні існують непереконаливі дані щодо ролі раннього застосування в/в Ig з 12 до 16 тижня та додавання кортикостероїдів.

Висновки

Імунна тромбоцитопенія є однією з основних причин ТП під час вагітності.

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

Алгоритм обстеження, вирішення питання щодо ініціювання чи посилення лікування, обрання тактики спостереження при ТП під час вагітності, прорахування акушерських і перинатальних ризиків, підготовка до розродження та визначення методу залежать від причини ТП та суттєво різняться.

Вагітні з тяжкими ТП становлять групу високого перинатального ризику, ведення

вагітності й розродження яких слід проводити в родопомічному закладі III рівня із залученням мультидисциплінарної команди.

Залишаються контраверсійними питання *off-label* щодо призначення препаратів для лікування ІТП під час вагітності.

Актуальною проблемою є ФНАТ, що асоціюється з тяжкими геморагічними ускладненнями в новонароджених і потребує диференціації з ТП новонароджених при ІТП матері.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- ACOG. (2019). ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 133: 181. doi: 10.1097/AOG.00000000000003100.
- Aronson JK, Ferner RE. (2017, Dec). Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol.* 83 (12): 2615–2625. doi: 10.1111/bcp.13394. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28779556.
- Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A et al. (2010). Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 203 (135): e1–14.
- Dresser R, Frader J. (2009). Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. *J Law Med Ethics.* 37 (3): 476–486, 396. doi: 10.1111/j.1748-720X.2009.00408.x.
- Fadiloglu E, Unal C, Tanacan A, Portakal O, Beksac MS. (2020). 5 Years? Experience of a Tertiary Center with Thrombocytopenic Pregnancies: Gestational Thrombocytopenia, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Geburtsh Frauenheilk.* 80: 76–83. URL: <https://doi.org/10.1055/a-0865-4442>.
- Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J, Dan K, Omine M, Mizoguchi H. (2002, May). Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol.* 75 (4): 426–433. doi: 10.1007/BF02982137.
- Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL. (2017). *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 7th Edition. Elsevier.
- George JN, McIntosh JJ. (2020, Apr). Thrombocytopenia in pregnancy. *UpToDate.*
- Ghevaert C, Herbert N, Hawkins L, Grehan N, Cookson P, Garner SF et al. (2013). Recombinant HPA-1a antibody therapy for treatment of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: proof of principle in human volunteers. *Blood.* 122: 313–320.
- Herring C, McManus A, Weeks A. (2010, Aug). Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract.* 18 (4): 226–229. doi: 10.1211/ijpp.18.04.0007.
- Holt GR. (2019, Dec 9). Ethical Considerations in Off-Label Drug Prescribing ENTToday. URL: <https://www.enttoday.org/article/ethical-considerations-in-off-label-drug-prescribing/>.
- Kaye DK. (2019). The moral imperative to approve pregnant women's participation in randomized clinical trials for pregnancy and newborn complications. *Philos Ethics Humanit Med.* 14: 11. URL: <https://doi.org/10.1186/s13010-019-0081-8>.
- Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ Jr, Bussel JB, McFarland JG, Saade GR. (2011). Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a management algorithm based on risk stratification. *Obstet Gynecol.* 118: 1157–1163.
- 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.
- Pavord S, Hunt B. (2010). *The Obstetric Hematology Manual.* Cambridge University Press.
- 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>.
- Rajasekhar A, Gernsheimer T, Stasi R, James AH. (2013). *2013 Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy.* Washington, DC: American Society of Hematology.
- Regan F, Lees CC, Jones B, Nicolaides KH, Wimalasundera RC, Mijovic A, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2019). Prenatal Management of Pregnancies at Risk of Fetal Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). *Scientific Impact Paper No. 61.* BJOG. 126: e173–185.
- 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.
- Sankaran S, Robinson SE. (2011). Immune thrombocytopenia and pregnancy. *Obstet Med.* 4 (4): 140–146. doi: 10.1258/om.2011.110025.
- Weber KE, Mittal R, Sigouin C, Hedde 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.
- Wienzek—Lischka S, Sawazki A, Ehrhardt H, Sachs UJ, Axt—Fiedner R, Bein G. (2020). Non-invasive risk-assessment and bleeding prophylaxis with IVIG in pregnant women with a history of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: management to minimize adverse events. *Arch Gynecol Obstet.* 302 (2): 355–363. doi: 10.1007/s00404-020-05618-y.
- Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, Baker J, Lieberman L, Tanael S, Hume H, Arnold DM, Baidya S, Bertrand G, Bussel J, Kjaer M, Kaplan C, Kjeldsen—Kragh J, Oepkes D, Ryan G. (2017, Mar 16). Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood.* 129 (11): 1538–1547. doi: 10.1182/blood-2016-10-739656. Epub 2017 Jan 27.
- Yavasoglu I, Turgutkaya A. (2020). Pregnancy and immune thrombocytopenia: New trends. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 21 (2): 136–137. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0142.

Відомості про авторів:

Наушчик 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 17.08.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2021 р.

В.К. Кондратюк^{1,2}, Н.Є. Горбань², Н.Д. Коблош²

Сучасні стратегії профілактики раку шийки матки. Реалії сьогодення (огляд літератури)

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
²ДУ «Інститут, педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 60-65; doi 10.15574/PP.2021.88.60

For citation: Kondratiuk VK, Horban Nle, Koblosh ND. (2021). Modern strategies of prophylaxis of chaste of cervix of the uterus. Realities of present time (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 60–65. doi 10.15574/PP.2021.88.60.

Роль вірусу папіломи людини (ВПЛ) у розвитку раку шийки матки (РШМ) та інших захворювань аногенітальної області доведена та загальновідома. Незважаючи на це, щорічно відзначається зростання показників захворюваності на РШМ. Скринінг РШМ — популяційний комплекс організаційних і медичних заходів, спрямованих на раннє виявлення передпухлинних та пухлинних захворювань шийки матки та на зниження смертності цієї групи пацієнтів. Після відкриття вірусної природи РШМ та впровадження ряду методів виявлення ВПЛ — ВПЛ-тестування набуло важливого значення. Діагностика раку на ранніх стадіях підвищує вірогідність ефективного відповіді на органозберігаюче хірургічне лікування, збільшує шанси пацієнта на виживання та дозволяє застосовувати менш вартісні методи лікування. ВПЛ-скринінг є чутливим не лише до виявлення передракових захворювань, а й істотно знижує захворюваність та смертність від РШМ, що є головним показником його ефективності. Однак, специфічні методи протівірусного лікування ВПЛ не розроблені, єдиним дієвим способом попередження РШМ та інших асоційованих з ним захворювань є вакцинація. За останнє десятиріччя поширеність папіломavirusної інфекції зросла більш як у 10 разів. Один з ключових пунктів профілактики РШМ — це вакцинація. Рутинна вакцинація від ВПЛ рекомендована у віці 11–12 років та може також проводитися починаючи з віку 9 років; вакцинація рекомендована для всіх людей віком до 26 років, які не пройшли процедуру вчасно; при вакцинації осіб віком <15 років рекомендоване введення вакцини за 2-дозовою схемою; особи з вірусом імунодефіциту людини та іншими імунокомпрометованими станами повинні отримувати 3-дозову вакцинацію. В країнах, де вакцинація від ВПЛ застосовується повсюдно, показники захворюваності демонструють зниження частоти РШМ. Пандемія коронавірусної хвороби загрожує зірвати вакцинацію проти ВПЛ в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, що негативно впливає на стратегію ліквідації РШМ. Глобальна відповідь ВООЗ на пандемію COVID стала каталізатором інновацій та адаптацій на рівні системи охорони здоров'я, які можуть бути застосовані для поліпшення доступу та поширення інформації в контексті вакцинації проти ВПЛ і скринінгу на РШМ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вірус папіломи людини, рак шийки матки, вакцинація, коронавірусна хвороба.

Modern strategies of prophylaxis of chaste of cervix of the uterus. Realities of present time (literature review)

V.K. Kondratiuk^{1,2}, N.Ie. Horban², N.D. Koblosh²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

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

The role of human papilloma virus in the development of cervical cancer and other diseases of the anogenital area is proven and well known. Despite this, there is an annual increase in the incidence of cervical cancer. Cervical cancer screening is a population-based set of organizational and medical measures aimed at early detection of precancerous and tumorous diseases of the cervix and to reduce mortality in this group of patients. After the discovery of the viral nature of cervical cancer and the introduction of a number of methods to detect human papilloma virus — HPV testing has become important. Diagnosis of cancer in the early stages increases the likelihood of an effective response to organ-sparing surgical treatment, increases the patient's chances of survival and allows the use of less expensive treatments. HPV screening is sensitive not only to the detection of precancerous diseases, but also significantly reduces the incidence and mortality from cervical cancer, which is the main indicator of its effectiveness. However, specific antiviral treatments for human papillomavirus have not been developed, and vaccination is the only effective way to prevent cervical cancer and other associated diseases. The prevalence of papillomavirus infection has increased more than 10-fold in the last decade. One of the key points in cervical cancer prevention is vaccination. Routine HPV vaccination is recommended at the age of 11–12 years and can also be given from the age of 9; vaccination is recommended for all people under the age of 26 who did not pass the procedure on time; when vaccinating persons <15 years of age, it is recommended to administer the vaccine according to a 2-dose schedule. Individuals with human immunodeficiency virus and other immunosuppressed conditions should receive a 3-dose vaccination. In countries where human papillomavirus vaccination is widely used, the incidence rates show a decrease in the incidence of cervical cancer. The coronavirus pandemic threatens to disrupt vaccination against human viral papilloma in low- and middle-income countries, which negatively affects the strategy to eliminate cervical cancer. The WHO Global Response to the COVID Pandemic has been a catalyst for innovation and adaptation at the health system level that can be used to improve access to and dissemination of information in the context of HPV vaccination and cervical cancer screening.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: human papilloma virus, cervical cancer, vaccination, coronavirus disease.

Современные стратегии профилактики рака шейки матки. Реалии настоящего времени (обзор литературы)

В.К. Кондратюк^{1,2}, Н.Е. Горбань², Н.Д. Коблош²

¹Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Роль вируса папилломы (ВПЧ) человека в развитии рака шейки матки (РШМ) и других заболеваний аногенитальной области доказана и общеизвестна. Несмотря на это, ежегодно отмечается рост показателей заболеваемости РШМ. Скрининг РШМ — популяционный комплекс организационных и медицинских мер, направленных на раннее выявление предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки и на снижение смертности этой группы пациентов. После открытия вирусной природы РШМ и внедрения ряда методов выявления ВПЧ — ВПЧ-тестирование приобрело важное значение. Диагностика рака на ранних стадиях увеличивает вероятность эффективного ответа на органосохраняющее хирургическое лечение, увеличивает шансы пациента на выживание и позволяет применять менее дорогостоящие методы лечения. ВПЧ-скрининг является чувствительным не только к выявлению предраковых заболеваний, а и существенно снижает заболеваемость и смертность от РШМ, что является главным показателем его эффективности. Однако специфические методы противовирусного лечения ВПЧ не разработаны, единственным действенным способом предупреждения РШМ и других ассоциированных с ним заболеваний является вакцинация. За последнее десятилетие распространенность папилломавирусной инфекции выросла более чем в 10 раз. Один из ключевых пунктов профилактики РШМ — это вакцинация. Рутинная вакцинация от ВПЧ рекомендована в возрасте 11–12 лет и может также проводиться, начиная с возраста 9 лет; вакцинация рекомендована для всех людей в возрасте до 26 лет, которые не прошли процедуру своевременно; при вакцинации лиц в возрасте <15 лет рекомендовано введение вакцины по 2-дозовой схеме; лица с вирусом иммунодефицита человека и другими иммунокомпрометированными состояниями должны получать 3-дозовую вакцинацию. В странах, где вакцинация от ВПЧ применяется повсеместно, показатели заболеваемости демонстрируют снижение частоты РШМ. Пандемия коронавирусной болезни угрожает сорвать вакцинацию против ВПЧ в странах с низким и средним уровнем дохода, что отрицательно влияет на стратегию ликвидации РШМ. Глобальный ответ ВОЗ на пандемию COVID стал катализатором инноваций и адаптаций на уровне системы здравоохранения, которые могут быть применены для улучшения доступа и распространения информации в контексте вакцинации против ВПЧ и скрининга РШМ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, вакцинация, коронавирусная болезнь.

Рак — одна з провідних причин смерті в усьому світі, від якої у 2020 р. померло близько 10 млн осіб. Близько 70% випадків смерті від раку реєструється в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, близько 30% випадків раку в цих країнах обумовлені гепатитом і вірусом папіломи людини (ВПЛ) [12,19].

Поширеною проблемою є звернення по медичну допомогу на пізніх стадіях раку та недоступність діагностики й лікування захворювання, особливо в країнах із низьким та середнім рівнем доходу. Про наявність можливостей для всебічного лікування раку повідомляють понад 90% країн із високим рівнем доходу та менше 15% країн із низьким рівнем доходу [17,35].

Вірус папіломи людини на сьогодні вважають найпоширенішою інфекцією, що здебільшого передається статевим шляхом і на яку страждають 440 млн людей у світі. У 2017 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла резолюцію «Профілактика раку та боротьба з ним в контексті комплексного підходу», яка містить заклик до урядів країн і Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) прискорити роботу щодо досягнення цілей зі зниження рівня передчасної смертності від раку [10,32].

Віруси папіломи людини належать до сімейства *Papillomaviridae*, не мають оболонки

і містять дезоксирибонуклеїнову кислоту. Геном ВПЛ закладений у білкову оболонку, що складається з великих (L1) і малих (L2) структурних білків. Здебільшого захворювання, викликані ВПЛ, минуці та мають доброякісний перебіг. Вірусну природу захворювання вивчали із середини ХХ ст., а у 2008 р. її остаточно довів німецький медик і вчений Харальд цур Хаузен, який отримав за це відкриття Нобелівську премію. Хронічне інфікування високоонкогенними типами ВПЛ, вірогідно, може стати етіологічним фактором раку шийки матки (РШМ), піхви, зовнішніх статевих органів, ануса, голови та шиї [10,20,33].

У 95% випадків генотипи ВПЛ 16 та 18 є основними етіологічними факторами виникнення РШМ, при цьому доведено, що генотип 16 має найвищий онкогенний потенціал. Поширеність генотипів ВПЛ варіює залежно від географічних регіонів, але генотип 16 є домінантним. Генотипи ВПЛ 6 та 11 належать до групи низького онкогенного ризику, у 90% випадків викликають аногенітальні кондиломи та практично всі випадки рецидивного респіраторного папіломатозу [1,8,9,26].

Рак шийки матки є четвертим за поширеністю онкологічним захворюванням серед жінок у світі. За відсутності додаткових заходів щодо боротьби з РШМ, у світі очікується зростання

Комплексний підхід до боротьби з раком шийки матки*

| Первинна профілактика | Вторинна профілактика | Третинна профілактика |
|---|---|--|
| Вакцинація проти ВПЛ. Дівчата віком 9–14 років Дівчатка і хлопчики (залежно від ситуації) | Жінки віком від 30 років | Усі жінки за потреби |
| <ul style="list-style-type: none"> санітарно-просвітницька робота та інформування про шкідливість вживання тютюну сексуальна просвіта з урахуванням віку і культурних традицій пропаганда безпечного сексу і роздача презервативів підліткам, які живуть статевим життям чоловіче обрізання | <ul style="list-style-type: none"> «скринінг та лікування» — принцип одного відвідування експрес-тести на ВПЛ високого ризику в пунктах надання медичної допомоги невідкладне подальше лікування лікування на місці | <ul style="list-style-type: none"> лікування інвазивного раку на всіх стадіях і паліативна допомога хірургічне лікування променева терапія хіміотерапія паліативна допомога |

Примітка. Рекомендовані ВООЗ заходи, що стосуються усіх етапів життєвого циклу.

щорічної кількості нових випадків за період 2018–2030 рр. з 570 000 до 700 000, а щорічна кількість випадків смерті — з 311 000 до 400 000. У цілому по Європі (не тільки Євросоюз) у 2018 р. серед злякисних новоутворень у жінок РШМ посів 7-ме місце як за поширеністю (11,2 на 100 тис. населення), так і за смертністю (3,8); а в Україні — 4-те за поширеністю та 6-те за смертністю. Що 2 хвилини РШМ забирає життя однієї жінки у світі. Більшість постраждалих живуть у регіонах із низьким рівнем доходу, щодня у світі внаслідок цієї патології помирає в середньому п'ять жінок [1,6].

Рак шийки матки піддається профілактиці. Він виліковний за умови ранньої діагностики та відповідного лікування. Спільно з країнами і партнерами ВООЗ розробила керівництво з профілактики РШМ і боротьби з цим захворюванням (табл.) [34].

Резолюція Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я у 2020 р. поставила амбітні цілі щодо ліквідації РШМ як проблеми суспільної охорони здоров'я. Ця історична резолюція є першою ініціативою щодо викорінення певного виду раку в світі й закликає 194 держави-члени ВООЗ досягти конкретних цілей до 2030 р. [7].

Шкала потрійного втручання «90–70–90» передбачає такі цільові показники: 90% дівчаток віком до 15 років повністю вакциновані проти ВПЛ; 70% жінок пройшли скринінг принаймні двічі в житті за допомогою високо-ефективного тесту на ВПЛ (приблизно у віці 35–45 років); 90% жінок із захворюванням шийки матки (враховуючи передраковий та інвазивний РШМ) отримали відповідне лікування і догляд [3,7].

Діагностика раку на ранніх стадіях підвищує вірогідність ефективної відповіді на лікування, збільшує шанси пацієнта на виживання та дає змогу застосовувати менш вартісні методи лікування. Раннє виявлення раку та швид-

кий початок лікування сприяють значному поліпшенню якості життя онкологічних хворих. Програми в галузі боротьби з онкологічними захворюваннями мають бути спрямовані на зведення до мінімуму затримок у встановленні діагнозу, наданні лікування та догляду, а також факторів, що перешкоджають цьому [7,34].

Скринінг РШМ — популяційний комплекс організаційних і медичних заходів, спрямованих на раннє виявлення передпухлинних і пухлинних захворювань шийки матки та на зниження рівня смертності цієї групи пацієнтів. Для уникнення надмірної кількості хибно позитивних результатів відбір пацієнтів для скринінгу проводять з урахуванням віку та факторів ризику [2,3].

Під час скринінгу РШМ можна застосовувати низку тестів. ПАП-тест (його ще називають цитологічним скринінгом) дає змогу своєчасно виявляти передракові стани шийки матки середнього й важкого ступеня та пролікувати їх. Регулярне проходження такого тесту з початком статевого життя значно знижує ризик РШМ. У більшості країн світу рекомендують проходити ПАП-тест (цитологічне дослідження шийки матки) що три роки з 21-річного віку [2,21].

Окрім цього, ВПЛ є основною причиною розвитку РШМ, а також головним у запобіганні РШМ, оскільки, знаючи етіологію захворювання, його можна виявляти на ранніх стадіях. Завдяки відкриттю вірусної природи РШМ і впровадженню ряду методів виявлення ВПЛ, не менш важливого значення набуло ВПЛ-тестування. ВПЛ-скринінг є чутливим не тільки до виявлення передракових захворювань, але й дає змогу істотно знизити рівні захворюваності та смертності від РШМ, а це є основним показником його ефективності. Скринінг не проводять жінкам віком до 30 років, за винятком ВІЛ-інфікованих. Інтервали між обстежен-

нями — не менше 5 років, його рекомендують проводити один раз на 3 роки [22,25].

У багатьох країнах первинним тестуванням залишається ПАП-тест із подальшим ВПЛ-тестуванням тільки при невизначених і легких цитологічних змінах (ASCUS, LSIL). Інші країни вже переходять на ко-тестування (ВПЛ+ПАП-тест) або первинний ВПЛ-скринінг із подальшим ПАП-тестом за умови позитивного результату. Доведено, що проведення ко-тестування жінкам віком 30–65 років як рутинної діагностики гарантує безпрецедентну чутливість до виявлення РШМ до 100% [21,22,25,27].

Всесвітня організація охорони здоров'я виступила з глобальною стратегією щодо елімінації РШМ у світі. Відповідно до цієї стратегії, для взяття РШМ під контроль у світі рівень захворюваності має становити менше 4 випадків на 100 тис. жінок [12,19].

За останнє десятиріччя поширеність папіломавірусної інфекції зросла в понад 10 разів. Один із ключових пунктів профілактики РШМ — це вакцинація 90% дівчаток віком до 15 років від ВПЛ. У країнах, де вакцинацію від ВПЛ застосовують повсюдно, показники захворюваності демонструють зниження частоти РШМ. Так, в Австралії, кількість хворих на РШМ сьогодні становить близько 6 на 100 тис. населення, а до 2034 р. очікується, що захворюваність на РШМ становитиме менше 1 людини на 100 тис. населення [12,17,19,35].

Оскільки 90% випадків РШМ припадають на країни з нижчим за середній рівнем доходу, а в Європі й Америці про нього майже забули. «Це — не хвороба минулого, а хвороба бідності», — зазначив F. Knauth et al. (2019) у статті «Рак шийки матки: уроки, витягнуті з забутих тропічних хвороб», опублікованій у «The Lancet». «Висока смертність від раку шийки матки є наслідком багатьох десятиліть байдужого ставлення до цієї проблеми. Але цей сценарій можна переписати, — впевнена помічник Генерального директора ВООЗ д-р Принсес Нотемба (Ноно) Сімелела. — Боротьба з раком шийки матки — це також боротьба за права жінок; невинуваті страждання, викликані цим захворюванням, є наслідком тих проявів нерівності» [24,33].

Інноваційні рішення — вакцина проти РШМ: 1968 рік — теорія вірусного походження РШМ і розроблення вакцини проти онкогенних типів ВПЛ; 2006 рік — впровадження вакцин проти РШМ, зареєстрована для застосування в Європі чотиривалентна вакцина проти

ВПЛ (6, 11, 16, 18) «Gardasil®»; 2006 рік — Нобелівська премія з медицини і фізіології Харальду цур Хаузену за відкриття ролі ВПЛ у розвитку РШМ [24,25,27,30].

На цей час у світі зареєстровано три вакцини для первинної специфічної профілактики захворювань, пов'язаних із ВПЛ: двовалентна «Церварікс» (Бельгія); чотиривалентна «Гардасіл» (США); дев'ятивалентна «Гардасил 9» (США). Вакцини не є терапевтичними, але забезпечують перехресний захист від інших типів ВПЛ. Досвід застосування вакцин проти ВПЛ у світі показав їхню безпечність і високу профілактичну ефективність [18,24,26–28,30].

Вивчено рівень і тривалість імунної відповіді на вакцини проти ВПЛ. Після введення трьох доз вакцини проти ВПЛ у 100% жінок віком 15–26 років, які не мали до вакцинації генотипів ВПЛ, що містяться у вакцині, виявлено антитіла до відповідних генотипів вірусу (16, 18, 6, 11). Рівні антитіл у таких жінок були в 10–100 разів вищими порівняно з жінками, які перенесли природне інфікування цими генотипами ВПЛ. Пік рівня антитіл відмічено за місяць після введення третьої дози вакцини, з подальшим зниженням до вісімнадцятого місяця після вакцинації та їхньою подальшою стабілізацією [11,14,23].

Імунна відповідь на введення чотиривалентної вакцини не залежить від расової приналежності, етносу, одночасного щеплення з вакциною проти гепатиту В або одночасного застосування оральних протизаплідних засобів. Рівень антитіл, досягнутий після вакцинації, обернено пропорційний віку. Паралельні дослідження встановили високу імуногенність вакцини серед хлопчиків і дівчаток віком 9–15 років, рівень антитіл у цій віковій групі був вищим порівняно таким у старшій віковій групі [15,31].

Результати застосування чотиривалентної вакцини (фаза 3) з подальшим спостереженням протягом 36 місяців засвідчили ефективність у запобіганні ЦІН2/3 та AIS, обумовлених ВПЛ 16 або 18 типів, у 98% випадків (95% ДІ: 86–100) серед жінок, які не мали впливу цих типів інфекції до проведення дослідження. Чотиривалентна вакцина в 73% (95% ДІ: 58–83) випадків забезпечувала запобігання зовнішніх аногенітальних і вагінальних уражень, викликаних вірусами, аналогічними тим, що входять до складу вакцини [13,15].

Рекомендації (2020) Консультативного комітету з імунізації (ACIP) у складі Центрів з контролю і профілактики захворювань США

(CDC) щодо щеплень від ВПЛ: рутинну вакцинацію від ВПЛ слід проводити дітям віком 11–12 років, а також можна застосовувати від 9 років; щеплення необхідно проводити усім людям віком до 26 років, які не пройшли процедуру вчасно; за умови вакцинації осіб віком до 15 років потрібно вводити вакцину за 2-дозовою схемою; особам з ВЛ та іншими імунокомпроментованими станами незалежно від віку — за 3-дозовою схемою; клініцисти повинні спільно приймати рішення щодо необхідності щеплення проти ВПЛ дорослим особам віком 27–45 років, які не розпочали або не закінчили серію щеплень на основі індивідуальних факторів ризику та ймовірної користі (відзначено низький рівень ефективності вакцинації і малий потенціал для запобігання раковим захворюванням у цій віковій групі); вакцинацію проти ВПЛ слід проводити за 3-дозовим графіком із введенням другої дози за 1–2 міс. після першої, а третю дозу — за 6 міс. після першої, якщо вік пацієнта становить від 15 років; можна проводити вакцинацію проти ВПЛ у період грудного вигодовування; не рекомендують щеплення в період вагітності [5].

Відповідно до прогнозів, вакцинація проти ВПЛ тільки для дівчаток знизить середню стандартизовану за віком захворюваність на РШМ у країнах із низьким і нижчим за середній рівнем доходу з 19,8 до 2,1 випадку на 100 000 жінок-років, що дозволить у наступному столітті запобігти 61,0 млн випадків РШМ. Скринінг із високим охопленням дівчаток вак-

цинацією проти ВПЛ може сприяти елімінації РШМ до кінця століття в більшості країн із низьким і нижчим за середній рівнем доходу [2,4].

Глобальна пандемія COVID-19 загрожує зірвати поширення вакцинації проти ВПЛ у країнах із низьким і середнім рівнем доходу, а це призведе до серйозних збоїв у плановій імунізації і до затримки впровадження нових вакцин. Це дуже негативно впливає на стратегію ВООЗ із ліквідації РШМ, яка ґрунтується на вакцинації проти ВПЛ [4,29].

Ключові рекомендації з вакцинації проти ВПЛ у країнах із низьким і середнім рівнем доходу: збільшення глобальних фінансових інвестицій; поліпшене постачання вакциною і прискорене її застосування; можливість застосування схеми одноразового введення вакцини; освіта і соціальний маркетинг. Прихильність світової спільноти охорони здоров'я до прийняття цих стратегій сприятиме ефективній ліквідації РШМ [2,4,29].

Глобальна відповідь на пандемію COVID стала катализатором інновацій та адаптацій на рівні системи охорони здоров'я, які можна застосовувати для нарощування потенціалу, поліпшення доступу й поширення інформації в контексті вакцинації проти ВПЛ і скринінгу на РШМ. Необхідні негайні скоординовані дії, щоб об'єднати глобальних партнерів для співпраці з приватними виробниками вакцин, засобів діагностики і лікування раку.

Автори заявлять про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68: 6. doi: 10.3322/caac.21492.
- Brisson M, Kim JJ, Canfell K. (2020, Feb 22). Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 395 (10224): 575–590.
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gomez D, Munoz J, Bosch FX, Sanjose de S. (2018, Feb). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) Human Papillomavirus and Related Diseases Report in EUROPE. Summary Report. URL: <http://www.hpvcentre.net>.
- Canfell K, Kim JJ, Brisson M. (2020, Feb 22). Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 395 (10224): 591–603.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Cancers associated with human papillomavirus. United States — 2012–2016.
- Chee Kai Chan, Gulzhanat Aimagambetova, Talshyn Ukybassova. (2019, Oct 10). Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination — Review of Current Perspectives. *J Oncol.* doi: 10.1155/2019/3257939.
- Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. (2018, Dec). Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses.* 10 (12): 729.
- De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 141: 664–670. doi: 10.1002/ijc.30716.
- Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL. (2021, Feb 20). Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses.* 13 (2): 321. doi: 10.3390/v13020321.
- Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjčec C, Murakami I. (2015, Mar). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol.* 25 (1): 2–23.
- Drolet M et al. (2015). Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 15: 565–580.

12. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M et al. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer. URL: <https://gco.iarc.fr/today>.
13. Future II Study Group. (2007). Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*. 356 (19): 1915–1927.
14. Garland SM et al. (2007). Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 356 (19): 1928–1943.
15. Garland SM et al. (2007). Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*. 356 (19): 1928–1943.
16. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U et al. (2016). HPV PATRICIA Study Group, Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 139 (12): 2812–2826.
17. GHDx. (2021). GBD results tool. Seattle (WA): Institute for Health Metrics. University of Washington. URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
18. Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. (2007). Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 369: 1693–1702.
19. Martel de C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 8 (2): e180–e190.
20. McBride AA. (2017). Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. *Biol Chem*. 398: 919–927. doi: 10.1515/hsz-2017-0113.
21. Mezei AK, Armstrong HL, Pedersen HN et al. (2017). Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low- and middle-income countries: A systematic review. *Int J Cancer*. 141 (3): 437–446.
22. Ogilvie GS, van Niekerk D, Kraiden M et al. (2018). Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. *JAMA*. 320 (1): 43–52. doi: 10.1001/jama.2018.7464.
23. PATH. (2019, November). Global HPV Vaccine Introduction Overview: projected and current national introductions, demonstration/pilot projects, gender-neutral vaccination programs, and global HPV vaccine introduction maps (2006–2022). URL: <https://www.path.org/resources/global-hpv-vaccine-introduction-overview/>.
24. Prilepskaya VN, Gusakov KI, Nazarova NM. (2019). Vaccination as an effective method of prevention for cervical diseases associated with human papillomavirus (literature review). *Gynecology*. 21 (2): 23–27. doi: 10.26442/20795696.2019.2.190396.
25. Riley L. (2019). Monitoring cervical cancer: screening and treatment coverage. Presentation using the WHO Steps Survey (cervical cancer screening) 2019. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275391>.
26. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, Sanjose de S, Fakhry C, Monk BJ, Stanley MA, Franceschi S. (2016). Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2: 16086. doi: 10.1038/nrdp.2016.86.
27. Smith MA, Gertig D, Hall M et al. (2016). Transitioning from cytology-based screening to HPV-based screening at longer intervals: implications for resource use. *BMC Health Serv Res*. 16 (1): 147. doi: 10.1186/s12913-016-1375-9.
28. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. (2012). Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis*. 54 (7): 891–898.
29. The Lancet. (2020, Feb 1). Eliminating cervical cancer. Editorial. *Lancet*. 395 (10221): 312. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30247-6.
30. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM. (2019). Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus *Infect Drug Resist*. 12: 1951–1967.
31. WHO. (2005). Expanded Programme on Immunization. Vaccine. Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Geneva. URL: http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/777_screen.pdf.
32. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
33. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. (2021, Jul 23). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *Recomm Rep*. 70 (4): 1–187.
34. World Health Organization. (2018). Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2nd ed Geneva, Switzerland: WHO Press.
35. World Health Organization. (2020). Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva.

Відомості про авторів:

Кондратюк Валентина Костянтинівна — д.мед.н., проф. каф. акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; пров.н.с. відділення планування сім'ї ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-6220-2116>.

Горбань Наталія Євгенівна — д.мед.н., зав. відділення медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-8175-6579>.

Коблош Наталія Дмитрівна — к.мед.н., зав. жіночої консультації ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-5620-9845>.

Стаття надійшла до редакції 16.08.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2021 р.

S. Aggoune

Clinical and therapeutic aspects of sickle cell disease in three clinical cases

Pediatric Hassan badi hospital, El Harrach, Algeria
Algiers's University

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 66-71; doi 10.15574/PP.2021.88.66.

For citation: Aggoune S. (2021). Clinical and therapeutic aspects of sickle cell disease in three clinical cases. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 66-71. doi 10.15574/PP.2021.88.66.

One of the reasons of high pediatric mortality in developing countries, sickle cell disease is gradually emerging and is becoming a public health problem in many countries where it is rare. In Algeria the incidence is 2.7%. The management of sickle cell disease is increasingly better codified now thanks to better knowledge of the condition. It takes into account not only currently accepted universal principles but also the realities specific to our country.

Purpose: to share with health care professionals our therapeutic attitude during main acute complications as well as during the inter-critical phase of sickle cell disease in Algerian children.

Clinical cases. In this article, we presented three clinical cases concerning two adolescents and a two-year-old infant, carriers of major sickle cell syndrome, who were hospitalized for severe forms.

Conclusions. Providing right care for children with sickle cell disease could help prevent or improve many complications associated with this disease and allow them to lead healthier and more productive lives. Our patients were presented late. These cases revealed the problematic nature of early diagnosis, regular follow-up and early detection of complications in SCD patients especially with asymptomatic osteonecrosis of the femoral head.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patients was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the author.

Keywords: sickle cell disease, acute anemia, stroke, osteonecrosis.

Клініко-терапевтичні аспекти серпоподібноклітинної анемії у трьох клінічних випадках

S. Aggoune

Pediatric Hassan badi hospital, El Harrach, Algeria
Algiers's University

Однією з хвороб, що призводить до високої смертності серед дітей у країнах, що розвиваються, є серпоподібноклітинна анемія, яка поступово набирає поширення і стає однією з проблем громадської охорони здоров'я в багатьох країнах. В Алжирі захворюваність становить 2,7%. Ведення пацієнтів з серпоподібноклітинною анемією тепер набагато краще систематизоване завдяки більш глибокому розумінню цього стану. Воно бере до уваги прийняті нині універсальні принципи, а також реалії, характерні для нашої країни.

Мета — поділитися з медичними працівниками терапевтичною позицією під час основних гострих ускладнень, а також під час міжкритичної фази серпоподібноклітинної анемії серед алжирських дітей.

Клінічні випадки. У цій статті наведено три клінічні випадки у двох підлітків та дворічної дитини, що страждають на серпоподібноклітинний синдром, і госпіталізовані з приводу тяжких форм захворювання.

Висновки. Надання належного догляду за дітьми з серпоподібноклітинною анемією може допомогти запобігти або полегшити перебіг багатьох ускладнень, пов'язаних з цим захворюванням, та може дозволити їм вести здоровіше та продуктивніше життя. Пацієнти, описані в статті, були госпіталізовані пізно. Ці випадки виявили проблеми ранньої діагностики, диспансерного спостереження та раннього виявлення ускладнень у хворих на серпоподібноклітинну анемію, особливо у випадку безсимптомного остеонекрозу головки стегнової кістки.

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, пацієнтів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: серповидноклітинна анемія, інсульт, остеонекроз.

Клинико-терапевтические аспекты серповидноклеточной анемии в трех клинических случаях

S. Aggoune

Pediatric Hassan badi hospital, El Harrach, Algeria
Algiers's University

Одним из заболеваний, приводящих к высокой смертности среди детей в развивающихся странах, является серповидноклеточная анемия, которая постепенно распространяется и становится одной из проблем общественного здравоохранения во многих странах. В Алжире заболеваемость составляет 2,7%. Ведение пациентов с серповидноклеточной анемией теперь намного лучше систематизировано благодаря более глубокому пониманию этого состояния. Оно принимает во внимание принятые ныне универсальные принципы, а также реалии, характерные для нашей страны.

Цель — поделиться с медицинскими работниками нашей терапевтической позицией во время основных острых осложнений, а также во время межкритической фазы серповидноклеточной анемии среди алжирских детей.

Клинические случаи. Представлены три клинических случая у двоих подростков и двухлетнего ребенка, страдающих серповидноклеточным синдромом, госпитализированных по поводу тяжелых форм заболевания.

Выводы. Оказание надлежащего ухода за детьми с серповидноклеточной анемией может помочь предупредить или облегчить течение многих осложнений, связанных с этим заболеванием, и может позволить им вести более здоровую жизнь. Пациенты, описанные в статье, поступили поздно. Эти случаи выявили проблемы ранней диагностики, диспансерного наблюдения и раннего выявления осложнений у больных с серповидноклеточной анемией, особенно в случае бессимптомного остеонекроза головки бедренной кости.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, пациентов.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: серповидноклеточная анемия, острая анемия, инсульт, остеонекроз.

Introduction

About 2% of newborn babies suffer from sickle cell disease (SCD), predominantly Hb SS and SC disease types [3]. SCD has a worldwide distribution. It is estimated that 300,000 infants are born annually with SCD, most of them in sub-Saharan Africa [25,39]. Sickle cell disease is spreading around the world due to increased migratory flows and geographic spread of certain pathological genes. In some African countries, from 50 to 80% of children die before the age of five years [6,23]. Currently the SCD incidence in Algeria is 2.7% [8].

Pain (acute or chronic) is the hallmark feature of SCD [13]. The frequency and severity of painful episodes vary widely both across patients and over time in each patient. Effective treatment of acute pain is one of the most common and challenging problems in the management of SCD. Vaso-occlusion episodes (VOEs) are severe, which manifest themselves with acute pain as a result of VOEs with inflammatory and ischaemic consequences [34]. Other defined sickle cell disease complications include sequestration crisis (pooling the blood into an organ), aplastic crisis (reduced function of bone marrow), haemolytic crisis (rapid breakdown of blood cells causing a decrease in haemoglobin levels), acute chest syndrome (ACS), or other acute organ damage (including myocardial infarction), and stroke [13,16].

Immune function in pediatric SCD patients is impaired for variety of reasons, including deficient splenic clearance of opsonized encapsulated bacteria [10,11]. This results in a propensity to infection by encapsulated bacteria such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi* and non-typhi, and *Meningococcal species*.

Management includes treatment of the underlying infection, blood transfusion and some supportive measures. Hypersplenism may warrant elective splenectomy, though a more common presentation is functional hyposplenism as a result of splenic infarction. Acute painful crises may occur caused by a combination of VOEs and inflammation due to raising the intramedullary pressure. Small bones of the hands and feet as well as juxta-articular long bones may be affected. Painful crises can be precipitated by cold, infection, hypoxia, dehydration, stress [9].

Given the risk of poor adherence to daily prophylaxis and the development of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* strains, immunization against pneumococcal infection as well as penicillin prophylactics is recommended. The recommended immunization schedule for previously unvaccinated children with SCD consists of three

doses of conjugated vaccine 6 to 8 weeks apart, followed by a booster dose 1 year later, then by a polysaccharide vaccine after age of 2 years, with additional doses every 3–5 years [18].

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patients was obtained for conducting the studies.

Clinical cases

During the follow-up of our patients with major sickle cell syndrome, we were confronted with extremely serious and rare clinical forms. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patients was obtained for conducting the studies.

The **first patient** was a two-year-old infant with S/B thalassemia, who was consulted in the emergency unit for severe acute anemia. Clinical examination revealed intense skin and mucous pallor, pain in the region of spleen, tachycardia with the heart rate 130/min, and type III splenomegaly.

The **second patient** was a 13-year-old teenager, who referred to our hospital for the management of excruciatingly rebellious headaches with convulsive illness. Post critical clinical examina-

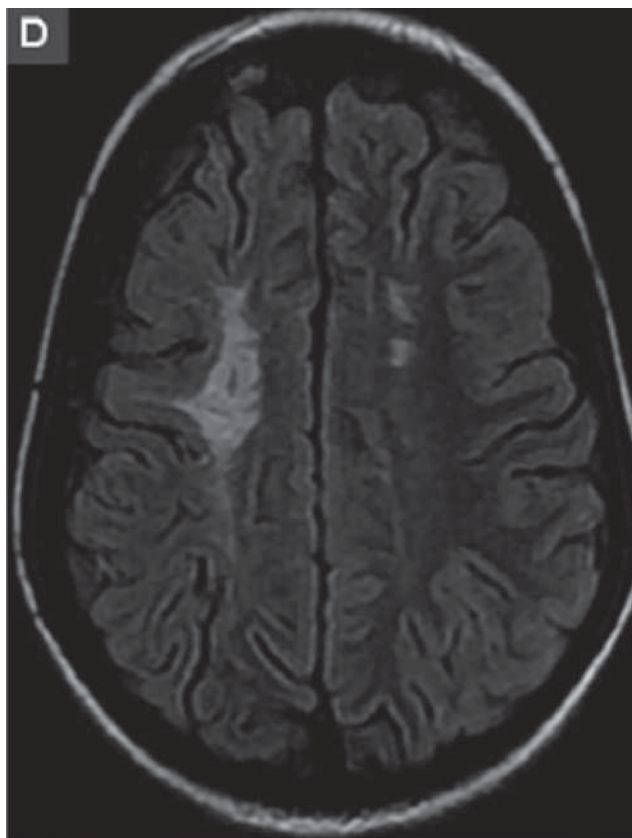


Fig. 1. Axial view, bilateral lesions of the anterior junctional white matter, extended in the right range, multiple hypersignals on the left

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

tion found the adolescent girl in stage I coma, afebrile, hemodynamically stable with moderate skin-mucous pallor, with no fever. Her weight was 27.4 kg and height 139 cm with a body mass index of 14.18 kg/m². The arterial pressure was 110/60 mm Hg; the heart rate was 112 beats/min; the respiratory rate was 32 per minute. Hemiparesis of the right half of the body was revealed.

The **third patient**, a 12-year-old teenager, who was admitted in emergency for lameness. On clinical examination, there was pain on palpation of the right lower limb, with limited abduction movements of the same limb. Furthermore, he was afebrile but reported a pain score of 3 according to the Visual Analogue Scale (VAS).

Results

For our little infant, the blood count found an acute anemia at 4 g/dl, the reticulocyte rate was

400,000/mm³. Our emergency management quickly corrected this acute anemia by blood transfusion after a bedside compatibility test, increasing the hemoglobin level to a baseline hemoglobin of 9 g/dl. The transfusion took two hours and a half, due to the low hemoglobin level on admission. For the adolescent admitted in convulsive state, magnetic resonance imaging showed the absence of aneurysm or arteriovenous malformation (Fig. 1,2).

The teenager of the second clinical case had benefited from hyperhydration with analgesics. Then a transfusion exchange was performed aimed at reducing hemoglobin S to 30%. Currently the teenager is on a transfusion exchange sub-program with rehabilitation sessions for her right hemiplegia. For other 12-year-old boy, the hip x-ray revealed radiological abnormalities. Magnetic resonance imaging of the hip had found foci of dif-

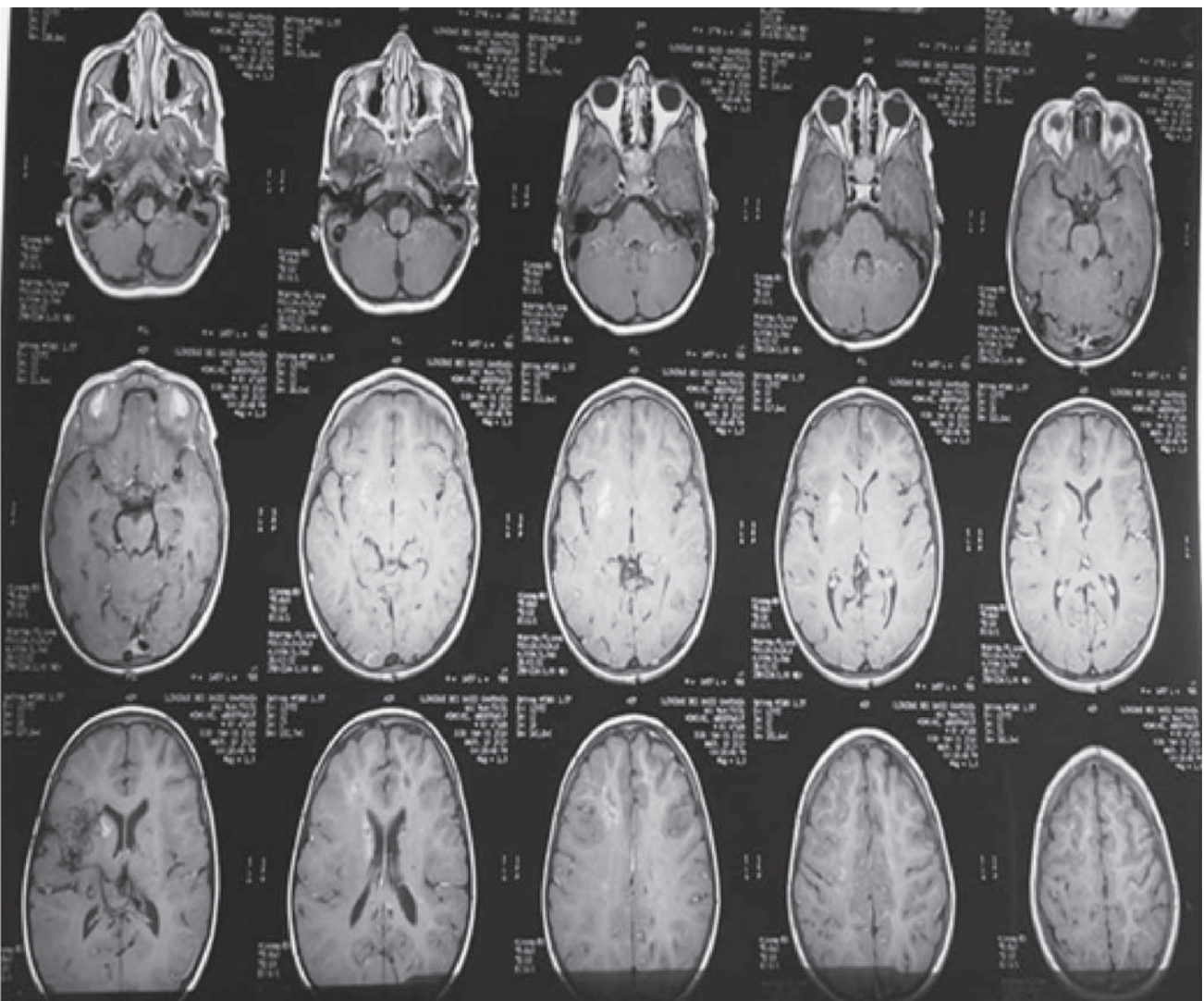


Fig. 2. Early subacute ischemics of the corona radiata of the right fronto-parietal junctional zone, late subacute ischemical lesion of the left deep white matter, multiple micronodular lesions of the deep white matter and periventricular more important diffuse at the level of the right hemisphere

fuse upper left femoral epiphyseal bone infarction, left upper metaphyseal, and focal right upper femoral epiphyseal (Fig. 3).

The teenager benefited from hyperhydration with analgesics for level 2. Orthopedic treatment was offered with a splint kept in abduction for six months with radiological controls. After a year of follow-up, he resumed walking with slight right lameness, and was put on the «Hydrea» because of the severe clinical course of his disease (an acute chest syndrome, several attacks of vasoocclusive crises).

Discussion

Since the average lifespan of sickle cells is about two weeks due to chronic hemolysis, there is very active erythropoiesis. Each patient has a baseline hemoglobin level which is specific to them and results from the hemolysis-production balance, this level generally varying between 6 and 11 g/dL and remaining more or less stable for the same patient in the absence of complications.

Acute splenic sequestration is defined as an increase in the size of the spleen of 2 cm, and a drop in hemoglobin of at least 2 g/dl, frequently accompanied by thrombocytopenia and general and abdominal signs [12].

Children with homozygous sickle cell disease (HbSS) are often affected until the age of six while individuals with other heterozygous forms of sickle cell disease (HbS β Thal, HbSC, HbSD) are at risk even during adulthood [15]. In addition, most of the patients hospital courses were characterized by hemodynamic instability manifesting with hypotension, tachycardia, or orthostasis [27]. The incidence of Acute Splenic Sequestration Crisis (ASSC) was found to occur in 10 to 30% of SCD children younger than 5 years [17,21]. After the second episode, a transfusion program should be discussed for children. A splenectomy is sometimes justified in severe or recurrent forms. Education of parents on palpation of the spleen and recognition of signs of acute anemia is therefore essential [7]. Subsequent transfusions, if necessary, should be administered with caution and in smaller volumes due to the potential for auto-transfusion of sequestered blood which could result in hyperviscosity. Splenectomy should be considered in cases of severe or recurrent acute splenic sequestration [11].

Our first patient has no indication for splenectomy since he has never had an identical episode.

Another serious complication in pediatric hematology is cerebral vasculopathy. Ischemic



Fig. 3. Decrease in left and right epiphyseal height with irregular appearance of the left epiphyseal contours

stroke is 250 times more common in children with sickle cell disease than in the general pediatric population.

Stroke symptoms and signs in SCD patients are similar to those in other stroke patients; therefore, excluding other traditional risk factors is mandatory. According to literature data, in children 27% of ischemic strokes are manifested by the first epileptic seizure [32]. Convulsions are the revealing mode of the ischemical cerebral accident in our patient.

The prevention is done by the practice at the age of 12 months of the DTP with measurement of the cerebral wave fastness which must not exceed 20 mm/s. The management is twofold: primary prevention, i.e. prevention of the first stroke which affects the child, and prevention of recurrence (secondary prevention) after the first stroke. Primary prevention is based on two findings: the majority of cerebral infarctions are secondary to obstruction or occlusion of the internal carotid artery or anterior cerebral arteries; the need for screening for the risk of stroke by ultrasound examination and transcranial Doppler examination from the age of 12/18 months because of the negative correlation between circulatory speeds and the diameter of the arteries [37].

Compared with normal populations, individuals with SCT show increased coagulation activity measures with higher levels of D-dimers, thrombin-antithrombin complexes, and prothrombin fragments, and their absolute blood monocyte levels are higher [36]. Subclinical sickling occurs in these cases upon loss of normal phospholipid asymmetry, resulting in abnormal phosphatidylserine that contributes to hemostatic problems [5,33].

Therefore, in the setting of a focal neurological deficit, it is important not to miss the second com-

plication like aneurysms with or without subarachnoid hemorrhage while deciding on acute or secondary preventive strategies [4,29].

There is consensus in the literature that abnormal TCD (e.g. high-risk classification for stroke) in children indicates a chronic transfusion regimen to prevent the first episode, i.e. primary prevention using regular transfusion program (RTP) [1,2]. However, the use of RTP after an abnormal TCD eventually treats about 40% of children who would not progress to clinical stroke, exposing them to repeated transfusions, which are not risk-free [22]. If a child who had abnormal TCD screening measurement meets criteria for transitioning to maximum tolerated dose of hydroxyurea, after 1 year of regular blood transfusion therapy, a discussion with the family should include whether hydroxyurea is preferable to regular blood transfusion therapy [38]. Prior to consideration of transitioning from regular blood transfusion therapy to maximum tolerated dose of hydroxyurea, MRI of the brain should be completed to exclude silent cerebral ischemic lesions, and intracranial MRA should be completed to determine the presence and extent of cerebral vasculopathy, per the TWiTCH protocol [38].

The third complication that can be seen in major sickle cell syndromes, is aseptic osteonecrosis of the femoral head, with prevalence from 2.9% to 41% [24,28] and with incidence ranging from about 2 to 4.5 cases per 100 patient-years [26].

Studies have shown the relationship between the fetal hemoglobin rate and the incidence of morbid events in patients with sickle cell anemia, and found a significantly lower incidence of avascular necrosis (considering any location) when the HbF levels were above 10% [31]. 99mTc scintigraphy and MRI are useful for diagnosis. More

recently, MRI has largely replaced radionuclide bone scintigraphy because of its greater sensitivity (up to 100%, compared to 90% for bone scintigraphy) [35]. Magnetic resonance imaging is the most sensitive and specific radiological modality in the detection of osteonecrosis [20,30]. MRI with diffusion sequences, T2 mapping and mapping of the apparent diffusion coefficient has also been advocated more recently, although the utility of these techniques for the assessment of osteonecrosis remains to be investigated [14,40].

The treatment is not codified. For femoral involvement, it must combine bed rest, analgesic treatment and possibly immobilization. In the pediatric population, treatment is based on the age of disease onset, associated symptoms and the extent of femoral head involvement. Treatment options range from non-operative symptomatic treatment for weight relief and cast with fixation on femoral and pelvic bones following surgical procedures.

Treatment options include early stage femoral head decompression, rotational osteotomies, and late stage prosthetic surgery, osteotomies. Early intervention has been shown to improve outcomes [19].

Conclusion

Providing the right care for children with sickle cell disease could help prevent or improve many complications associated with this disease and enable them to lead healthier and more productive lives. Our patients were presented late. These cases revealed the problematic nature of early diagnosis, regular follow-up and early detection of complications in SCD patients, especially with asymptomatic osteonecrosis of the femoral head.

No conflict of interest was declared by the author.

References/Література

- Adams RJ. (2005). TCD in sickle cell disease: an important and useful test. *Pediatr Radiol.* 35(3): 229.
- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C et al. (1998). Prevention of a First stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med.* 339 (1): 5.
- Akinyanju OO. (1989). Profile of sickle cell disease in Nigeria. *Ann N Y Acad Sci.* 565: 126–136.
- Anson JA, Koshy M, Ferguson L, Crowell RM. (1991). Subarachnoid hemorrhage in sickle-cell disease. *J Neurosurg.* 75 (4): 552–8.
- Austin H, Key NS, Benson JM, Lally C, Dowling NF et al. (2007). Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. *Blood.* 110: 908–912.
- Aygun B, Odame I. (2012). A global perspective on sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 59: 386–390. doi: 10.1002/pbc.24175.
- Ballas SK, Kesen MR, Goldberg MF, Luty GA, Dampier C, Osunkwo I, Wang WC, Hoppe C, Hagar W, Darbari DS et al. (2012). Beyond the Definitions of the Phenotypic Complications of Sickle Cell Disease: An Update on Management. *Sci. World J.* 2012: 949535.
- Belahnaï M. (2012). *Revue Sante-Mag.* 03; Fevrier, 3: 9.
- Beutler E. (2005). Chapter 47: the sickle cell diseases and related disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al., eds. *Williams Hematology.* 7th edn. New York, NY: McGraw-Hill: 581e607.
- Booth C, Inusa B, Obaro SK. (2010). Infection in sickle cell disease: a review. *Int J Infect Dis.* 14: e2–12.

11. Brousse V, Buffet P, Rees D. (2014). The spleen and sickle cell disease: the sick(led)spleen. *Br J Haematol.* 166: 165–176.
12. Brousse V, Elie C, Benkerrou M et al. (2012). Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. *Br J Haematol.* 156: 643–648.
13. Brown M. (2012). Managing the acutely ill adult with sickle cell disease. *Br J Nurs.* 21(90-2): 5–6.
14. Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek TL. (2010). Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. *J Arthroplasty.* 25; 6 Suppl: 118–123.
15. Dickerhoff R. (2002). Splenic sequestration in patients with sickle cell disease. [Article in German]. *Klin Padiatr.* 214: 70–73.
16. Ellison AM, Shaw K. (2007). Management of vasoocclusive pain events in sickle cell disease. *Pediatr Emerg Care.* 23: 832–838 quiz 8–41.
17. Emond AM, Collis R, Darvill D et al. (1985). Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr.* 107: 201–206.
18. Goodman J, Newman MI, Chapman WC. (2004). Disorders of the spleen. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN et al. Editors *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins: 1893–1909.
19. Joseph B, Rao N, Mulpuri K, Varghese G, Nair S. How does a femoral varus osteotomy alter the natural evolution of Perthes' disease? *J Pediatr Orthop B.*;14 (1):10–15]
20. Kamata N, Oshitani N, Sogawa M et al. (2008). Usefulness of magnetic resonance imaging for detection of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in patients with inflammatory bowel disease on longterm corticosteroid treatment. *Scand J Gastroenterol.* 43 (3): 308–313.
21. Kinney TR, Ware RE, Schultz WH, et al. (1990, Aug). Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 117 (2 Pt 1): 194–199. PMID: 2380816. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80529-3/
22. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ et al. (2006). Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood.* 108 (3): 847–852.
23. Makani J, Cox SE, Soka D, Komba AN, Oruo J, Mwamtemi H et al. (2011). Mortality in sickle cell anemia in Africa: a prospective cohort study in Tanzania. *PLoS ONE.* 6: e14699.
24. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH et al. (1991). Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *New England Journal of Medicine.* 325 (21): 1476–1478.
25. Modell B, Darlison M. (2008). Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 86: 480–487. doi: 10.2471/BLT.06.036673.
26. Mukisi MM, Bashoun K, Burny F. (2009). Sickle-cell necrosis and intraosseous pressure. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research.* 95 (2): 134–138.
27. Naymagon L, Pendurti G, Billett HH. (2015). Acute splenic sequestration crisis in adult sickle cell disease: a report of 16 cases. *Hemoglobin.* 39: 375–379.
28. Ndugwa CM. (1992). Aseptic necrosis of the head of the femur among sickle cell anemia patients in Uganda. *East African Medical Journal.* 69 (10): 572–576.
29. Oyesiku NM, Barrow DL, Eckman JR, Tindall SC, Colohan AR. (1991). Intracranial aneurysms in sickle-cell anemia: clinical features and pathogenesis. *J Neurosurg.* 75 (3): 356.
30. Piyakunmala K, Sangkomkamhang T, Chareonchonvanitch K. (2009). Is magnetic resonance imaging necessary for normal plain radiography evaluation of contralateral non-traumatic asymptomatic femoral head in high osteonecrosis risk patient. *J Med Assoc Thai.* 92 (6): S147–151.
31. Powars RD, Welss JN, Chan LS, Schroeder WA. (1984). Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia? *Blood.* 63: 921–926.
32. Roach ES, Golomb MR et al. (2008, Sep). Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke.* 39 (9): 2644–2691.
33. Saxena P, Dhiman P, Bihari C, Rastog A. (2015). Sickle cell trait causing splanchnic venous thrombosis. *Case Reports Hepatol.*: 3.
34. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DP. (2004). Sickle cell disease; a general overview. *Neth J Med.* 62: 364–374.
35. Theodorou DJ, Malizos KN, Beris AE, Theodorou SJ, Soucacos PN. (2001). Multimodal imaging quantitation of the lesion size in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* (386): 54–63.
36. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. (2009). Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med.* 122: 507–512.
37. Verlhac S. (2008). Doppler transcranien et protocole de prevention des accidents vasculaires cerebraux de l'enfant drepanocytaire. *Transcranial Doppler and prevention of stroke in sickle cell disease. Archives de Pediatrie.* 15: 636–638.
38. Ware RE, Davis BR, Schultz WH et al. (2016). Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia — TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 387 (10019): 661–670.
39. Weatherall DJ. (2010). The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood.* 115: 4331–4336. doi: 10.1182/blood-2010-01-251348.
40. Yamamoto S, Watanabe A, Nakamura J et al. (2011). Quantitative T2 mapping of femoral head cartilage in systemic lupus erythematosus patients with noncollapsed osteonecrosis of the femoral head associated with corticosteroid therapy. *J Magn Reson Imaging.* 34 (5): 1151–1158.

Відомості про авторів:

Aggoun Samira — Professor, Pediatric Hassan badi hospital. Algiers's University. Email address: aggounesamira@hotmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6013-8066>.

Стаття надійшла до редакції 06.11.2020 р.; прийнята до друку 13.12.2021 р.

**О.К. Колоскова¹, Л.В. Колюбакіна¹, О.В. Власова¹,
Н.М. Крецу¹, І.В. Ластівка¹, Л.Ф. Балицька²**

Вроджений нефротичний синдром у практиці лікаря-неонатолога (клінічний випадок)

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 72-77; doi 10.15574/PP.2021.88.72.

For citation: Koloskova OK, Kolyubakina LV, Vlasova OV, Kretsu NM et al. (2021). Congenital nephrotic syndrome in the practice of a neonatologist (clinical case). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 72-77. doi 10.15574/PP.2021.88.72.

Вроджений нефротичний синдром (ВНС) — спадкове захворювання, що зумовлюється генними мутаціями й успадковується за автосомно-рецесивним механізмом. Здебільшого він пов'язаний з генетично опосередкованими дефектами компонентів гломерулярного фільтраційного бар'єру, особливо нефрину та подоцитів із типовою гістологічною картиною дифузного мезенгіального склерозу або фокально-сегментарного гломерулосклерозу. На основі генетичного дослідження виділяють первинний ВНС, зумовлений генними мутаціями в одному з п'яти генів (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1) або хромосомними аномаліями, і вторинний, поєднаний з іншими захворюваннями системного або ниркового генезу. Маніфестація синдрому можлива ще в антенатальний період або впродовж перших трьох місяців життя. Клінічно ВНС проявляється масивною гіпопротеїнемією, протеїнурією, дифузними набряками. Тактика лікування ВНС полягає переважно в симптоматичній терапії, зокрема, у контролюванні набрякового синдрому, можливої азотемії, маркерів функції щитоподібної залози, а також попередженні і лікуванні ускладнень, таких як інфекції та тромбози. Молекулярно-генетичне дослідження є «золотим» стандартом генотипування цього захворювання. Перебіг ВНС несприятливий у зв'язку зі швидким розвитком термінальної стадії хронічної ниркової недостатності.

Мета — розширити знання лікарів-педіатрів і неонатологів щодо клініко-параклінічних і патоморфологічних особливостей перебігу ВНС фінського типу в неонатальному віці.

Наведено клінічний випадок щодо клініко-параклінічних, патоморфологічних і молекулярно-генетичних особливостей перебігу ВНС фінського типу з маніфестацією в ранньому неонатальному періоді.

Висновки. На основі наведеного випадку показано необхідність комплексного підходу до обстеження дітей з ВНС для верифікації варіантів нозології, визначення прогнозу та формування тактики лікування.

Дослідження виконано з дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації. На проведення клініко-параклінічних досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вроджений нефротичний синдром, новонароджений, молекулярно-генетичне дослідження.

Congenital nephrotic syndrome in the practice of a neonatologist (clinical case)

O.K. Koloskova¹, L.V. Kolyubakina¹, O.V. Vlasova¹, N.M. Kretsu¹, I.V. Lastivka¹, L.F. Balytska²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²The Municipal Non-Commercial Enterprise «Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital», Ukraine

Congenital nephrotic syndrome (CNS) is an inherited disease that is caused by gene mutations and is inherited by an autosomal-recessive mechanism. In most cases, it is associated with genetically mediated defects in the components of the glomerular filtration barrier, especially nephrine and podocytes, with a typical histological picture of diffuse mesenteric sclerosis or focal-segmental glomerulosclerosis. According to genetic research, the primary CNS caused by gene mutations in one of the five genes (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1) or chromosomal abnormalities. Secondary CNS is combined with other diseases of systemic or renal origin. The onset of the disease manifestation is possible in the antenatal period or during the first three months of life. CNS is manifested by significant hypoproteinemia, proteinuria and diffuse edema. Treatment of congenital nephrotic syndrome is mainly symptomatic therapy, such as: control of edema, azotemia, thyroid function, prevention and treatment of secondary complications (infections and thrombosis). Molecular genetic testing is the «gold» standard for genotyping of this disease. The course of CNS is unfavorable due to the rapid development of end-stage chronic renal failure.

The purpose of article is to expand the knowledge of pediatricians and neonatologists about the clinical, laboratory, instrumental and pathomorphological features of Finnish type of CNS in the neonatal age.

Clinical case. The article presents clinical, laboratory, instrumental, pathomorphological and molecular-genetic features of the Finnish type of CNS with the manifestation in the early neonatal period.

Conclusions. The example of this case shows the necessity of a comprehensive approach at the examination of children suffered from CNS to verify the type of disease, determine the prognosis and treatment tactics.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: congenital nephrotic syndrome, newborn, molecular genetic testing.

Врожденный нефротический синдром в практике врача-неонатолога (клинический случай)

Е.К. Колоскова¹, Л.В. Колюбакіна¹, Е.В. Власова¹, Н.М. Крецу¹, І.В. Ластівка¹, Л.Ф. Балицька²

¹Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

²КНП «Черновицька обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Врожденный нефротический синдром (ВНС) — наследственное заболевание, которое обуславливается генными мутациями и наследуется по автосомно-рецессивному механизму. В большинстве случаев он связан с генетическими дефектами компонентов гломерулярного фильтрационного барьера, особенно нефрина и подоцитов с типичной гистологической картиной диффузного мезенгиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза. На основании генетического исследования выделяют первичный ВНС, обусловленный генными мутациями в одном из пяти генов (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1) либо хромосомными аномалиями, и вторичный, сочетающийся с другими заболеваниями системного или почечного генеза. Манifestация синдрома возможна еще в антенатальный период или в течение первых трех месяцев жизни. Клинически ВНС проявляется массивной гипопропротеинемией, протеинурией, диффузными отеками. Тактика лечения врожденного нефротического синдрома

закладається переважно в симптоматичній терапії, а саме: контролі отечного синдрому, можливої азотемії, маркерів функції щитовидної залози, запобіганні та лікуванні ускладнень, таких як інфекції та тромбози. Молекулярно-генетичне дослідження є «золотим» стандартом генотипування даного захворювання. Течение ВНС несприятливе в зв'язі з швидким розвитком термінальної стадії хронічної ниркової недостаточності.

Цель — розширити знання лікарів-педіатрів та неонатологів по відношенню до клініко-параклінічних та патоморфологічних особливостей перебігу ВНС фінського типу в неонатальному віці.

Представлено клінічний випадок з описом клініко-параклінічних, патоморфологічних та молекулярно-генетичних особливостей перебігу ВНС фінського типу з маніфестацією в ранньому неонатальному періоді.

Выводи. На прикладі вказаного випадку показано необхідність комплексного підходу до обстеження дітей з ВНС для верифікації варіантів нозології, визначення прогнозу та формування тактики лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Хельсінкської декларації. На проведення клініко-параклінічних досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключевые слова: вроджений нефротичний синдром, новонароджений, молекулярно-генетичне дослідження.

Вступ

Вроджений нефротичний синдром (ВНС) — рідкісне спадкове захворювання нирок, яке обумовлене порушенням розвитку структурно-функціональної одиниці нирок-нефрона та характеризується масивною гіпопротеїнемією, протеїнурією, дифузними набряками. Верифікація захворювання можлива вже внутрішньоутробно на 15–21-му тижні гестації за визначенням рівня білка альфа-фетопроїну в амніотичній рідині з наступною маніфестацією клінічних проявів упродовж перших трьох місяців життя [3,5].

Клінічно ВНС може проявлятися як ізольована або синдромальна форма з мульти-системними ознаками. На підставі генетичного дослідження виділяють первинний ВНС, обумовлений генними мутаціями в одному з п'яти генів (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1) або хромосомними аномаліями, і вторинний, що поєднується з іншими захворюваннями системного або ниркового генезу [2,13]. Зокрема, вторинний ВНС може бути пов'язаний із внутрішньоутробними інфекціями (токсоплазмоз, краснуха, герпесвірусна або цитомегаловірусна інфекції, сифіліс, синдром набутого імунodefіциту), спадковою патологією обміну речовин, у тому числі хворобами накопичення (муковісцидоз, целіакія, нейро-вісцеральний гангліозидоз), спадковими синдромами (Lowe, Galloway—Mowat, Naik—Patella тощо), гіпотиреозом, гемодинамічними порушеннями (тромбоз ниркових вен, тяжкі варіанти гемолітико-уремічного синдрому) [10].

За даними епідеміологічних досліджень, щорічний рівень захворюваності серед ізольованих форм ВНС коливається в середньому від 2 до 7 випадків на 100 тис. дітей. На сьогодні найбільш вивченим залишається ВНС фінського типу (ВНС ФТ), уперше виявлений у фінській популяції, частота якого становить 1:8200 живонароджених, хоча його можна верифікувати в дітей різного етнічного походження [1,4].

Вроджений нефротичний синдром фінського типу (тип 1) обумовлений мутаціями гена NPHS1 (виявлений у 1994 р.) та локалізується в хромосомі 19q13.1 [OMIM 2563000]. На сьогодні описано понад 180 мутацій (у тому числі делеція, місенс-, нонсенс-мутація тощо) цього гена, які виявляють у 98% дітей фінської популяції і у 39–80% інших національностей [12]. Механізм успадкування ВНС ФТ — автосомно-рецесивний.

Ген NPHS1 кодує синтез трансмембранного протеїну нефрину подоцитами — білка «застібки-блискавки» гломерулярної базальної мембрани, яка перешкоджає потраплянню білка з крові в сечу. Мутація NPHS1 призводить до неспроможності цілинної діафрагми повноцінно функціонувати. Крім цього, нефрин бере участь у внутрішньоклітинних сигнальних шляхах, зберігає функціональну цілісність подоцитів. За результатами морфологічного обстеження нирок у біоптатах [5] виявляють ознаки функціонально незрілих клубочків, збільшення мезенгіального матриксу, розширення каналців, інтерстиціального фіброзу, дифузного мезенгіального склерозу, мікрокістоз проксимальних каналців у кортико-медулярній зоні.

На сьогодні результати генетичного дослідження є альтернативою біопсії нирок як стандарту діагностики та вибору тактики лікування ВНС у дітей [11].

Для вибору тактики лікування і прогнозування дуже важливо визначити чутливість хворого з ВНС до медикаментозної терапії. ВНС типу 1 резистентний до лікування стероїдними гормонами та імуносупресивної терапії. Стандартне лікування ВНС ФТ консервативне та переважно має симптоматичний характер, полягає в постійних інфузіях із замісною метою альбуміну, призначенні антибактеріаль-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

ної, антикоагулянтної терапії, корекції електролітних порушень, а також застосуванні препаратів щитоподібної залози із замісною метою (за умови підтвердження діагнозу гіпотиреоз) [9].

Після досягнення ваги 7 кг більшість пацієнтів потребують двобічної нефректомії для попередження масивної протеїнурії та розвитку ниркової недостатності. За умови досягнення ваги 9–10 кг проводять ранню трансплантацію нирок, що збільшує шанси на сприятливий прогноз, однак можливий розвиток посттрансплантаційного рецидиву. Перебіг ВНС несприятливий у зв'язку зі швидким розвитком термінальної стадії хронічної ниркової недостатності [6].

Мета дослідження — на прикладі клінічного випадку з власної практики розширити знання лікарів-педіатрів та неонатологів щодо клініко-параклінічних і патоморфологічних особливостей перебігу ВНС ФТ у неонатальному віці.

Дослідження виконано з дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації. На проведення всіх клініко-параклінічних досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хлопчик М., народився в Чернівецькому обласному перинатальному центрі від I вагітності, яка перебігала на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції в матері з гіпертермією у 30 тижнів, хронічного пієлонефриту (з приводу якого вагітна отримувала цефтріаксон) та багатоводдя. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) у терміні гестації 30–31 тиждень виявлено пієлоектазію нирок та ознаки внутрішньоутробного інфікування плода. Генеалогічний анамнез обтяжений: спадковість по лінії матері — серцево-судинна патологія, бронхіальна астма, по лінії батька — онкопатологія. Пологи I, природнім шляхом, у терміні гестації 34 тижні у зв'язку з передчасним розривом плідних оболонок (безводний проміжок — 48 годин). Під час пологів у матері спостерігалося підвищення температури до субфебрильних цифр. Хлопчик народився з масою тіла 2200 грам, довжиною тіла — 47 см. Оцінка за шкалою Апгар — 7–7 балів.

Одразу після народження загальний стан дитини розцінено як середньої тяжкості, що зумовлено синдромом церебральної депресії, набряками (особливо вираженим на стегнах), зригуванням під час прикладання до грудей. Упродовж першої доби стан дитини був з нега-

тивною динамікою за рахунок появи дихальних розладів, неврологічної симптоматики (нарастання гіпотонії та гіпорексії), посилення набрякового синдрому, зниження нутритивного статусу. Після дообстеження з урахуванням анамнезу та клінічної картини встановлено діагноз «Ранній неонатальний сепсис, період септикемії: — пневмонія, пієлонефрит, ускладнений явищами поліорганної недостатності з ураженням дихальної системи, шлунково-кишкового тракту. ВНС ФТ (гіпопротеїнемія, масивна протеїнурія, глюкозурія)? Гостра ниркова недостатність (зі збереженням азотвидільної функції нирок). Полісерозит: гідроперикард, периферичні набряки». Термін гестації — 34 тижні.

Лікування. Респіраторна підтримка, інфузійна терапія із застосуванням часткового парентерального харчування з введенням альбуміну, антибактеріальна, замісна терапія з парентеральним введенням імуноглобулінів, що дало змогу стабілізувати стан дитини і для дообстеження та лікування перевести дитину до відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».

Загальний стан дитини на момент госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених розцінено як тяжкий за рахунок дихальних розладів (дихальна недостатність 1–2-го ступеня), дифузного набрякового синдрому. Впродовж перебування у відділенні підтверджено симптомокомплекс нефротичного синдрому: гіперпротеїнемія (рівень загального білка — від 11,3 до 30,1 г/л; норма — 60–80 г/л), рівень альбуміну — від 13,2 до 20,2 г/л (норма — 38–54 г/л), збільшення рівня холестерину в сироватці крові — від 2,3 до 5,99 ммоль/л (норма — 1,3–5,2 ммоль/л), тригліцеридів — від 1,33 до 3,38 ммоль/л (норма — 0–1,7 ммоль/л). В аналізі сечі рівень протеїнурії коливався від 0,99 г/л до 4,917 г/л, питома щільність зберігалася на рівні 1006–1010, глюкозурія — від 6,0 до 111 мм/дм³. Електролітні порушення не виявлено. Під час обстеження на TORCH-інфекції (цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз, герпетична інфекція) виявлено негативні результати. Для виключення системних захворювань визначено рівень вмісту в сироватці крові ДНК двоспіральної, антитіл імуноглобулінів класу G, показники якого становили 0,05 МО/мл (позитивний — >46,0 МО/мл). Під час обстеження також виявлено ознаки

Таблиця

Динаміка показників периферичної крові новонародженого з вродженим нефротичним синдромом

| Дата | Еритроцити, г/л | Гемоглобін, г/л | Лейкоцити, г/л | Паличкоядерні, % | Сегментоядерні, % | Еозинофіли, % | Лімфоцити, % | Моноцити, % | Тромбоцити, Г/л | Швидкість осідання еритроцитів, мм/год |
|-------|-----------------|-----------------|----------------|------------------|-------------------|---------------|--------------|-------------|-----------------|--|
| 4.05 | 5,6 | 180 | 11,7 | 6 | 64 | 2 | 27 | 1 | 343 | 5 |
| 17.05 | 4,4 | 134 | 13,3 | 3 | 47 | 8 | 36 | 6 | 300 | 4 |
| 31.05 | 3,7 | 114 | 10,1 | 1 | 35 | 4 | 57 | 3 | 385 | 3 |
| 7.06 | 2,7 | 86 | 8,7 | 4 | 7 | 1 | 85 | 3 | 319 | 10 |
| 22.06 | 2,8 | 80 | 3,2 | 3 | 11 | 2 | 80 | 4 | 305 | 6 |
| 23.06 | 3,0 | 100 | 3,0 | 4 | 15 | 3 | 73 | 5 | 320 | 5 |

транзиторного гіпотиреозу. Так, аналіз крові на вміст гормонів щитоподібної залози показав таке: вміст тиреотропного гормону — 7,6 мк Мо/мл (норма — 0,3–4,0 мк Мо/мл), рівень тироксину вільного — 7,2 пмоль/л (норма — 9,0–20,0 пмоль/л), трийодтироніну — 0,9 нмоль/л (норма — 1,2–3,2 нмоль/л). Під час УЗД нирок виявлено такі зміни: обидві нирки збільшені в розмірах із підвищеною ехогенністю паренхіми та зниженою кортико-медулярною диференціацією; пієлоектазія зліва.

За результатами молекулярно-генетичного дослідження виявлено дві мутації гена NPHS1, зокрема варіант с.2053G>T (р.Gly685Cys) та с.2746G>A (р.Ala916Thr) у гомозиготному стані, що підтвердило діагноз ВНС ФТ. Молекулярно-генетичне обстеження в обох батьків виявило дві мутації гена NPHS1, зокрема варіант с.2053G>T (р.Gly685Cys) та с.2746G>A (р.Ala916Thr) у гетерозиготному стані.

У процесі лікування для корекції гіпоальбумінемії, гіповолемії та набрякового синдрому проведено неодноразові інфузії: 20% розчину альбуміну в дозі 1 г/кг/добу впродовж 3–4 годин; для зменшення рівня протеїнурії призначено інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл у дозі 0,2 мг/кг/добу), із замісною терапією дитина отримувала L-тироксин у дозі 2 мкг/кг/добу. Враховуючи наявність асоційованого імунодефіцитного стану, дитині призначено комбіновану антибактеріальну терапію та імуноглобуліни (біовен моно) для внутрішньовенного введення в дозі 200 мг/кг/добу. Враховуючи наростання анемічного синдрому, дитині одноразово проведено трансфузію еритроцитарної маси в об'ємі 10 мл/кг та призначено еритропоетин у дозі 2000 МО кожні 7 діб до досягнення шестимісячного віку. Динаміку змін показників загального аналізу крові під час перебування в КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» наведено в таблиці.

Після стабілізації стану дитину віком 27 діб переведено до відділення патології новонароджених. Загальний стан дитини у відділенні залишався тяжким за рахунок загальнонабрякового синдрому, з переважною локалізацією на обличчі та нижніх кінцівках (рис.). Спостерігалися блідість шкірних покривів, зниження тургору та еластичності тканин. Зберігалася загальна гіпотонія, гіпорексія. Дитина вигодовувалася грудьми. У відділенні продовжено терапію під клініко-параклінічним моніторингом.

Для узгодження тактики лікування проведено онлайн консиліум із членом-кореспондентом Національної академії медичних наук України, Президентом асоціації неонатологів України, Заслуженим лікарем України, заступником директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» д.мед.н., проф. Знаменською Т.К. Клінічний випадок проконсультовано Президентом Асоціації нефрологів України, керівником відділу дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України», д.мед.н., проф. Багдасаровою І.В. **Остаточний діагноз** — «Ранній неонатальний сепсис, період



Рис. набряки нижніх кінцівок

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

септикопемії: гнійний менінгіт, неонатальна інфекція сечовивідних шляхів, пневмонія. ВНС ФТ. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, II стадія, синдром пригнічення центральної нервової системи. Рання анемія недоношених, тяжкого ступеня, еритропоетинзалежна. Транзиторний гіпотиреоз. Дисплазія кульшових суглобів. Недоношеність — 34 тижні».

У віці 1,5 місяця для подальшого лікування дитину переведено до спеціалізованого нефрологічного відділення міської дитячої клінічної лікарні в м. Чернівці.

Незважаючи на комплекс проведених заходів, на тлі різкого погіршення стану у віці 5 місяців 6 днів цей випадок закінчився летально.

Під час автопсії тіла виявлено такі патоморфологічні макроскопічні зміни нирок: нирки збільшених розмірів — 5,6x3,7x3,4 см кожна, капсула знімається легко, поверхня нирок гладка, форма збережена, сіро-жовтого кольору. На розрізі малюнок порушений — кора широка, представлена множинними мікрокістами. Ниркові чашечки розширені.

Під час мікроскопічного дослідження секційного матеріалу патоморфологічні зміни нирок представлені змінами у вигляді повнокров'я судин, стазу, сладжу, агрегації еритроцитів. У судинах мікроциркуляторного русла виявлено гіалінові, фібринові, еритроцитарні тромби, дрібновогнищеві крововиливи, гіаліново-крапельна дистрофія епітелію звивистих каналців, мікрокістоз каналців із радіарним розширенням від капсули до юкстамедулярної зони. Епітелій кіст кубічний еозинофільний, з еозинофільними гіаліновими краплями. Наявні фетальні клубочки, дрібні артерії з потовщеною стінкою. Вогнищевий інтерстиційний фіброз, вогнищеві лімфоїдноклітинні інфільтрати.

На основі вищенаведеного встановлено остаточний патологоанатомічний діагноз. **Основний** — «ВНС ФТ з автосомно-рецесивним типом успадкування, первинна форма, гормонорезистентний». **Ускладнення** — «Поліорганна невідповідність (за клінічними даними). ДВЗ-синдром: множинні навколосудинні крововиливи під плеврою легенів та епікардом, у печінці, наднирниках, нирках, навколонириковій жировій клітковині, під слизову оболонку шлунка, серозну оболонку кишечника, м'які оболонки головного мозку; запустіння порожнин серця та магістральних судин; стаз, сладж еритроцитів, фібринові та еритроцитарні тромби в судинах мікроциркуляторного русла;

загальне венозне повнокров'я внутрішніх органів. Гостра вогнищева емфізема легенів. набряк легенів. Вогнищеві дистелектази легенів. Дистрофічні зміни внутрішніх органів. набряк речовини головного мозку та його м'яких оболонок. Перивентрикулярна білатеральна лейкомаляція речовини головного мозку. Асцит (150 мл), гідроперикард (3 мл). Анасарка. Акцидентальна інволюція тимусу III ст.». **Супутний** — «Вроджена вада розвитку сечовидільної системи: двобічна пієлоектазія. Водянка лівого яєчка. Пупкова кила. Анемія еритропоетинзалежна тяжкого ступеня (за клінічними даними). Безсимптомна бактеріурія (за клінічними даними)».

Обговорення

Клінічно вроджений нефротичний синдром фінського типу представлений характерним симптомокомплексом: високим рівнем протеїнурії (до 20 г/л), з коливаннями цього показника, гіпопротеїнемією (менше 10 г/л), гіперліпідемією, яка може наростати під час прогресування хвороби, і набряками аж до розвитку анасарки. В анамнезі дітям із цією патологією притаманні вказівки на збільшення маси плаценти (близько 25–50% від маси тіла новонародженого), низьку масу тіла при народженні, поганий апетит, кволість. Зазвичай новонароджений має фенотипові особливості, зокрема, невеликий з низьким містком ніс, розширені тім'ячка [10]. Серед інших ознак можуть відмічатися тромботичні ускладнення внаслідок порушення рівноваги між згортальною та протизгортальною системами гемостазу. Зниження онкотичного тиску та електролітні порушення супроводжуються дефіцитом об'єму циркулюючої крові, що поглиблює порушення мікроциркуляції та реологічні властивості крові. У зв'язку з втратою імуноглобулінів, факторів комплементу В і D, у хворих відмічається підвищена сприйнятливність до бактеріальних інфекцій з розвитком сепсису [11]. Унаслідок втрати тиреоїдних гормонів із сечею можливий розвиток клінічних ознак гіпотиреозу, що потребує контролю маркерів функціонування щитоподібної залози [10]. Саме вищенаведений симптомокомплекс спостерігався в новонародженого та став ключовим у верифікації клінічного діагнозу.

Висновки

Наведені дані підтверджують, що клінічна картина ВНС може формуватися ще внутріш-

ньоутробно та маніфестувати після народження сукупністю таких клінічних ключових ознак: гіпопротеїнемія, масивна протеїнурія, набряки та гіперліпідемія, які можуть наростати в разі прогресування хвороби. Саме цей симптомомокомплекс став ключовим у встановленні

діагнозу та підтверджений результатами молекулярно-генетичного обстеження дитини й батьків.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості в підготовці цієї статті.

References/Література

1. Barratt M, Avner ED, Harmon WE. (1999). Pediatric Nephrology. Fourth Edition. Lippincott Williams&Wilkins. A Wolters Kluwer Company: 765–774.
2. Bernward GH, Bettina M, Christopher NV et al. (2007). Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1 and LAMB2). Pediatrics. 119 (4): 907–919.
3. Brady T, Mitra A, Hooks J. (2014). Maternal serum alpha-fetoprotein level peak at 19–21weeks gestation and subsequently decline in a NPHS1 sequence variant heterozygote; implications for prenatal diagnosis of congenital nephrosis the of Finnish type. Prenat Diagn. 34: 1–3. doi: 10.1002/pd.4375.
4. Holmberg C, Antikainen M, Ronnholm K et al. (1995). Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (Review). Pediatr Nephrol. 9: 87–93.
5. Jalanko H, Holmberg C, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. (2016). Congenital Nephrotic Syndrome. In: Pediatric Nephrology. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 1: 753–769. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0-78.
6. Jalanko H, Holmberg C. (2009). Congenital nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. Editors Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Springer. 1: 601–619.
7. Kostyushina IS, Margieva TV, Gusarova TN, Yahyaeva GT, Namazova-Baranova LS, Pushkov AA, Savostyanov KV. (2014). Sluchay netyazhelogo techeniya vrozhdenного nefroticheskogo sindroma. Pediatricheskaya farmakologiya. 11 (6): 62–65. [Костюшина ИС, Маргиева ТВ, Гусарова ТН, Яхяева ГТ, Намазова—Баранова ЛС, Пушков АА, Савостьянов КВ. (2014). Случай нетяжелого течения врожденного нефротического синдрома. Педиатрическая фармакология. 11 (6): 62–65].
8. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H. (1997). Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. Pediatr Nephrol. 11: 148–152.
9. Luchaninova VN, Moskvina EA, Shavkin AL, Zvereva AY, Kruchina MK. (2019). Vrozhdenный nefroticheskiy sindrom: trudnosti diagnostiki i lecheniya. Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 4: 95–97. [Лучанинова ВН, Москвина ЕА, Шавкин АЛ, Зверева АЮ, Кручина МК. (2019). Врожденный нефротический синдром: трудности диагностики и лечения. Тихоокеанский медицинский журнал. 4: 95–97].
10. Mauch T, Vernier R, Burke B, Nevins T. (1994). Nephrotic syndrome in the first year of life. Pediatric Nephrology. Ed. Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Baltimor: Williams&Wilkins: 788–803.
11. Maydannik VG. (2012). Nasledstvennyye varianty nefroticheskogo sindroma u detey. Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii. 2 (3): 95–104. [Майданник ВГ. (2012). Наследственные варианты нефротического синдрома у детей. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2 (3): 95–104].
12. Morozov SL, Dlin VV, Suhorukov VS, Voronkova AS. (2017). Molekulyarna nefropatologiya: novyye vozmozhnosti diagnostiki zabolevaniy pochek. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 62 (3): 32–36. [Морозов СЛ, Длин ВВ, Сухоруков ВС, Воронкова АС. (2017). Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 62 (3): 32–36].
13. Salomon R, Cubler MC, Niaudet P. (2000). Genetics of the nephrotic syndrome. Curr Opin Pediat. 12: 129–134.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Колубакіна Лариса Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Власова Олена Василівна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <https://orcid.org/0000-0003-4253-0731>.

Крецу Наталія Минодорівна — без наук.ст., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <https://orcid.org/0000-0003-0241-0700>.

Ластівка Ірина Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <https://orcid.org/0000-0002-9088-1301>.

Балицька Людмила Федорівна — лікар-неонатолог КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2020 р.; прийнята до друку 13.12.2021 р.

Ю.П. Харченко, А.В. Зарецька, Г.О. Пітель, В.Ю. Ільїна—Стогнієнко, В.А. Целух

Клінічні особливості перебігу кору в дітей віком до 3 років

Одеський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 78-82; doi 10.15574/PP.2021.88.78

For citation: Kharchenko YP, Zaretska AV, Pitel HO, Il'ina-Stohnienko VY, Tselukh VA. (2021). Clinical features of measles in children under 3 years. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 78-82. doi 10.15574/PP.2021.88.78.

Захворювання на кір зустрічається в будь-якому віці. У регіонах із низьким рівнем вакцинації виникають спалахи кору. В Україні у 2016 р. рівень вакцинації дітей першою дозою становив лише 45%, а другою — 31%. Так, уже протягом 2017 р. тільки в Одеській області кількість хворих на кір сягала 1016 осіб.

Мета — виявити особливості клінічного перебігу кору в дітей віком до 3 років.

Матеріали та методи. На базі КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради проведено ретроспективне дослідження історій хвороб 111 дітей віком до 3 років, з них 68 немовлят (дітей першого року життя).

Результати. Встановлено, що кір у дітей віком до 3 років зберігає типові риси з гострим початком, проявами інтоксикації (71,82%), лихоманкою (99,09%), кашлем (94,55%), катаральними явищами та висипкою. Водночас нежить (95,59%) та одутлість обличчя (100%) були характерні немовлятам порівняно з дітьми віком 1–3 роки (відповідно 51,16% і 58,14%), $p < 0,001$. Тяжкість кору залежить від віку дитини (тяжкий перебіг спостерігався у 35,29% дітей до 12 місяців та у 55,62% дітей до 6 місяців). Ускладнення відмічалися в 44,14% дітей. Серед них у немовлят частіше спостерігалася пневмонія (32,35%), а в дітей віком 1–3 роки — бронхіт (18,6%) і пневмонія (16,28%). Середній отит (7,35%) виявлявся лише в немовлят.

Висновки. Отже, клінічні прояви, тяжкість перебігу та ускладнення кору залежать від віку дитини, а наявність цього захворювання у 28,81% немовлят віком до 6 місяців свідчить про існування неімунного прошарку серед жінок репродуктивного віку.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кір, ускладнення, діти молодшого віку, немовлята.

Clinical features of measles in children under 3 years

Y.P. Kharchenko, A.V. Zaretska, H.O. Pitel, V.Y. Il'ina—Stohnienko, V.A. Tselukh

Odessa National Medical University, Ukraine

Measles occurs at any age. Outbreaks appear to be exacerbated during periods of low vaccination coverage. In Ukraine in 2016, the level of vaccinations with the first dose was only in 45% of children, and the second — in 31%. Thus, during 2017 only in the Odessa region the number of measles patients reached 1 016.

The purpose was to identify the features of the clinical course of measles in young children and infants.

Materials and methods. A retrospective study of the medical histories of 111 young children, 68 of them in the first year of life.

Results. Measles in children 3 years old retains the typical features of acute onset, manifestations of intoxication (71.82%), fever (99.09%), cough (94.55%), catarrhal phenomena and rash. At the same time, rhinitis (95.59%) and puffiness of the face (100%) are characteristic of children under one year compared with children 1–3 years (51.16% and 58.14%, respectively) $p < 0.001$. Measles severity depends on the age of the child (in children (35.29%) younger than 12 months there was a severe course, and in (55.62%) children younger than 6 months). Complications were found in (44.14%) children. Among them, pneumonia (32.35%) is more common in children under 1 year of age, bronchitis (18.6%) and pneumonia (16.28%) in children aged 1–3 years are approximately the same in frequency. Otitis media (7.35%) was found only in children under 12 months.

Conclusions. Thus, the clinical manifestations, severity and complications of measles depend on the age of the child, and the presence of children less than 6 months (28.81%) indicates the existence of a non-immune layer among women of childbearing age.

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: measles, complications, young children, infants.

Клинические особенности течения кори у детей в возрасте до 3 лет

Ю.П. Харченко, А.В. Зарецкая, А.А. Питель, В.Ю. Ильина—Стогнієнко, В.А. Целух

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Заболевание корью встречается в любом возрасте. В регионах с низким уровнем вакцинации возникают вспышки кори. В Украине в 2016 г. уровень вакцинации первой дозой был только у 45% детей, а второй — у 31%. Так, уже в течение 2017 г. только в Одесской области количество больных корью достигало 1 016 лиц.

Цель — выявить особенности клинического течения кори у детей в возрасте до 3 лет.

Материалы и методы. На базе КНП «Городская клиническая инфекционная больница» Одесского городского совета проведено ретроспективное исследование историй болезней 111 детей в возрасте до 3 лет, из них 68 младенцев (детей первого года жизни).

Результаты. Установлено, что корь у детей в возрасте до 3 лет сохраняет типичные черты с острым началом, проявлениями интоксикации (71,82%), лихорадкой (99,09%), кашлем (94,55%), катаральными явлениями и сыпью. В то же время насморк (95,59%) и одутловатость лица (100%) были

характерны младенцам по сравнению с детьми в возрасте 1–3 лет (51,16% и 58,14% соответственно) $p < 0,001$. Тяжесть кори зависела от возраста детей (тяжелое течение наблюдалось у 35,29% детей младше 12 месяцев, у 55,62% детей младше 6 месяцев). Осложнения отмечались у 44,14% детей. Среди них у младенцев чаще выявлялась пневмония (32,35%), а у детей в возрасте 1–3 лет — бронхит (18,6%) и пневмония (16,28%). Средний отит (7,35%) наблюдался только у младенцев.

Выводы. Таким образом, клинические проявления, тяжесть течения и осложнения кори зависят от возраста ребенка, а наличие у детей младше 6 месяцев (28,81%) свидетельствует о существовании неиммунного слоя среди женщин репродуктивного возраста.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: корь, осложнения, дети младшего возраста, младенцы.

Кір — високо контагіозне вірусне захворювання, що належить до так званих керованих інфекцій з повітряно-краплинним шляхом передачі. Інфекція зустрічається в будь-якому віці. Хлопчики та дівчата хворіють з однаковою частотою. Ряд авторів стверджують, що збільшення охоплення вакцинацією дітей від кору приведе до подовження міжепідемічного періоду та зменшить кількість випадків під час наступної епідемії кору серед дітей [1,7].

Хворіють на кір переважно діти, які не отримали профілактичної вакцинації, та щеплені в дитячому віці дорослі. Здебільшого спалахи кору зустрічаються в регіонах із низьким рівнем вакцинації [4]. Так, низьке охоплення першою та другою дозами вакцини від кору дітей в Україні призвело до спалаху інфекції та зміни вікової структури хворих. Лише 45% дітей у 2016 р. зробили перше щеплення від кору, а 30% — отримали повторну дозу вакцини в Україні [6].

Протягом 2017 р. значно збільшилася кількість захворілих із підозрою на кір. Так, тільки в Одеській області кількість хворих досягала 1 016 осіб, з яких лабораторно діагноз підтверджено в 703 випадках. Переважну більшість хворих становили діти у вікових групах 1–4 і 5–9 років, а також дорослі від 30 років [2].

Центр громадського здоров'я МОЗ України повідомив, що з початку 2018 р. лише протягом 40 тижнів на кір в Україні захворіли 32 489 осіб, серед них 13 013 (40,05%) дорослих і 19 476 (59,05%) дітей [5].

Єдиною віковою групою, що має тимчасовий природний захист проти кору, є новонароджені та діти перших 3 місяців життя. Захист від кору в них обумовлений природженим імунітетом, який немовлята отримують від матерів, перехворілих на кір або щеплених від нього. Цей імунітет поступово знижується після 3 місяців, що робить дітей віком від 6 місяців сприйнятливими до вірусу. Водночас упродовж останнього спалаху кору, 2017–2018 рр., у Чернівецькій області зареєс-

товано 194 випадки захворювання дітей до 12 місяців, серед них 6 новонароджених [3].

Типовий перебіг кору в продромальний (катаральний) період тривалістю 3–5 днів проявляється інтоксикацією, лихоманкою до 38–40°C, кон'юнктивітом, світлобоязню, ринітом, сухим кашлем і появою на слизовій поверхні щоки патогномонічних плям Філатова–Бельського–Коплика. У період появи висипання (4–5-та доба захворювання) з'являється макуло-папульозна екзантема, що поетапно поширюється з голови до кінцівок і в подальшому пігментує.

Близько третини випадків корі супроводжуються одним або декількома ускладненнями. Так, за даними, отриманими під час епідемії кору в Європі 2013–2014 рр., виявлено, що ризик розвитку ускладнень, таких як пневмонія, діарея, гострий енцефаліт, гепатит і постінфекційний енцефаломієліт, зустрічається у хворих старшого віку та призводить до відносно високого рівня госпіталізації та смертей [4,7].

Враховуючи недостатній обсяг вакцинації дитячого населення, який призводить до нових спалахів кору, небезпечно зниження колективного імунітету, у сучасній педіатрії зростає потреба в актуальних даних щодо епідеміології та особливостей клінічного перебігу кору в дітей молодшого віку (віком до 3 років), зокрема немовлят (дітей першого року життя).

Мета дослідження — виявити особливості клінічного перебігу кору в дітей віком до 3 років.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективне дослідження історій хвороб 111 дітей віком до 3 років, із них 68 немовлят (першого року життя), які отримували лікування в КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради впродовж епідемічного підйому кору у 2017–2018 рр.

Діагноз кору встановлено на підставі клініко-епідеміологічних даних. Особливу увагу приділено виявленню патогномонічних ознак

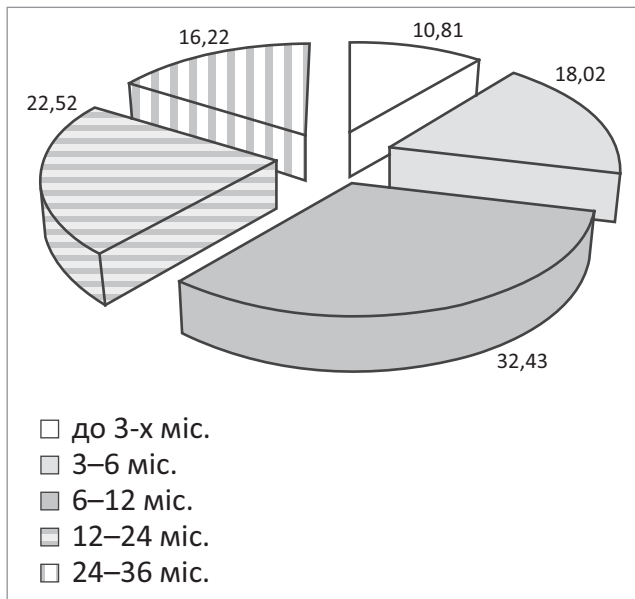


Рис. 1. Вікова структура дітей з кором (%)

кору: наявність плям Бельського—Філатова—Коплика, етапності висипання та пігментації. Підтвердження хвороби проведено лабораторним (визначення наявності IgM до вірусу кору в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу) та вірусологічним методом. Усім дітям проведено загальноклінічні аналізи (крові, сечі; біохімічні дослідження крові). Рентгенографічне обстеження органів грудної клітки виконано в разі підозри на ураження легень. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів)

Статистичну обробку результатів здійснено за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Excel 2010» із використанням параметричних і непараметричних методів, зазначенням середніх величин і стандартної помилки

середнього ($M \pm m$). Аналіз достовірності відмінностей проведено із застосуванням t-критерію Стьюдента та χ^2 (критерій Пірсона), відмінність прийнято статистично значущою при значенні $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано 111 історій хвороб дітей віком до 3 років, які перебували на стаціонарному лікуванні із діагнозом кору. Серед них було 53 (47,75±4,74%) хлопчики та 58 (52,25±4,74%) дівчат. Вік хворих становив від 2 місяців до 3 років. Серед обстежених діти віком до 3 місяців становили 12 (10,81±2,95%) осіб; 3–6 місяців – 20 (18,02±3,65%); 6–12 місяців – 36 (32,43±4,44%); 12–24 місяці – 25 (22,52±3,96%); 24–36 місяців – 18 (16,22±3,49%) осіб (рис. 1).

Мешканців міста було 62 (55,86±4,71%) дитини, а села – 51 (44,14±4,71%) дитина. Переважну більшість (78 дітей, або 70,6±4,32%) хворих госпіталізували за направленням педіатра після огляду, а 33 (29,4±4,32%) дитини звернулися до лікарні у зв'язку з погіршенням стану та появою висипання.

Контакт із хворим на кір в анамнезі встановили лише у 67 (60,36±4,64%) дітей. Більшість (106 дітей, або 95,49±1,97%) потрапили до інфекційного стаціонару на 4–5-ту добу від перших проявів хвороби, зокрема, після появи типового висипання, і лише 6 (4,51±1,97%) дітей госпіталізували в катаральному періоді.

Типовий характер мали клінічні прояви кору у всіх дітей. У 64 (57,66±4,69%) малюків захворювання перебігало в середньотяжкій формі, а у 39 (35,13±4,53%) – у тяжкій. Серед дітей, які були під нашим спостереженням,

Таблиця

Порівняльна характеристика основних клінічних проявів кору в дітей з кором

| Клінічний прояв | Усього (n=111) % | Немовлята (n=68) | | Діти віком 1–3 роки (n=43) | | P |
|------------------------------------|---------------------|------------------|-------------|----------------------------|-------------|---------|
| | | абс. | % | абс. | % | |
| Гострий початок | 100 | 68 | 100 | 43 | 100 | p>0,05 |
| Інтоксикація | 71,82 | 51 | 75±5,25 | 28 | 65,12±7,27 | p>0,05 |
| Лихоманка | 99,09 | 68 | 100 | 42 | 97,67±2,3 | p>0,05 |
| Кашель | 94,55 | 64 | 94,12±2,85 | 40 | 93,02±3,89 | p>0,05 |
| Нежить | 79,09 | 65 | 95,59±2,49* | 22 | 51,16±7,62* | p<0,001 |
| Гіперемія кон'юнктиви | 44,55 | 31 | 45,59±6,04 | 18 | 41,86±7,52 | p>0,05 |
| Одутлість обличчя | 84,55 | 68 | 100* | 25 | 58,14±7,52* | p<0,001 |
| Плями Філатова—Бельського—Коплика | 28,18 | 27 | 39,71±5,93* | 4 | 9,30±4,43* | p<0,001 |
| Висипання на момент госпіталізації | 96,36 | 65 | 95,59±2,49 | 41 | 95,35±3,21 | p>0,05 |
| Легкий перебіг | 6,36 | 5 | 7,35±3,16 | 2 | 4,65±3,21 | p>0,05 |
| Середньотяжкий перебіг | 63,06 | 39 | 57,35±5,99 | 31 | 72,09±6,84 | p>0,05 |
| Тяжкий перебіг | 30,63 | 24 | 35,29±5,79 | 10 | 23,26±6,44 | p>0,05 |

Примітка: * – різниця статистично значуща, p<0,001.

із легким перебігом кору перебували лише 8 (7,21±2,45%) осіб.

У всіх дітей раннього віку початок хвороби був гострим, із підвищенням температури тіла до високих цифр, кашлем і нежиттю (табл.). Ознаки інтоксикації у вигляді млявості, плаксивості, зниження або відсутності апетиту, порушення сну відмічали у 51 (75,0±5,25%) немовляти і 28 (65,12±7,27%) дітей віком 1–3 роки.

Підвищення температури тіла до високих цифр спостерігали у всіх немовлят і в більшості дітей віком 1–3 роки – 42 (97,67±2,3%).

Кашель супроводжував перебіг кору в більшості (64 випадки, або 94,12±2,85%) немовлят та у 40 (93,02±3,89%) дітей віком 1–3 роки. Нежить переважно спостерігали в немовлят (65 випадків, або 95,59±2,49%) та лише в кожній другій дитині віком 1–3 роки (22 випадки, або 51,16±7,62%), $p < 0,001$.

Ознаки кон'юнктивіту відмічали як у немовлят – 31 (45,59±6,04%), так і в дітей віком 1–3 роки – 18 (41,86±7,52%).

Одутлість обличчя виявляли у всіх немовлят і лише у 25 (58,14±7,52%) дітей віком 1–3 роки, $p < 0,001$.

Типові плями Бельського–Філатова–Коплика на слизовій оболонці щоки відмічали лише в 31 дитини (27 (39,71±5,93%) немовлят і 4 (9,30±4,43%) дітей віком 1–3 роки), що пов'язано з періодом госпіталізації дітей (95,49% госпіталізовані на 4–5-ту добу хвороби з проявами висипання).

У всіх дітей спостерігали помірну гіперемію слизових ротоглотки, у 13 (11,71±3,05%) дітей виявили енантему на піднебінні. Висипання під час госпіталізації відмічали у 65 (95,59±2,49%) немовлят і в 41 (95,35±3,21%) дитини віком 1–3 роки. Характер та етапність висипання був типовим у всіх випадках: рясне плямисто-папульозне, зі схильністю до злиття. Тривалість періоду висипання коливалася в межах 2–4 (3,02±0,94) діб.

За даними дослідження гемограми, рівень лейкоцитів у дітей з кором коливався від 1,8 до 16,5 Г/л; у 38 (34,23±4,5%) спостерігали лейкопенію, а в 11 (9,91±2,84%) – лейкоцитоз (з них в усіх дітей були ускладнення). Нормальним рівень лейкоцитів залишався у 62 (55,86±1,49%) дітей. Поряд із тим, у 33 (29,73±4,34%) дітей спостерігали збільшення паличкоядерних нейтрофілів. У 7 (6,31±2,31%) дітей відмічали лімфопенію, а у 8 (7,21±2,45%) – лімфоцитоз.

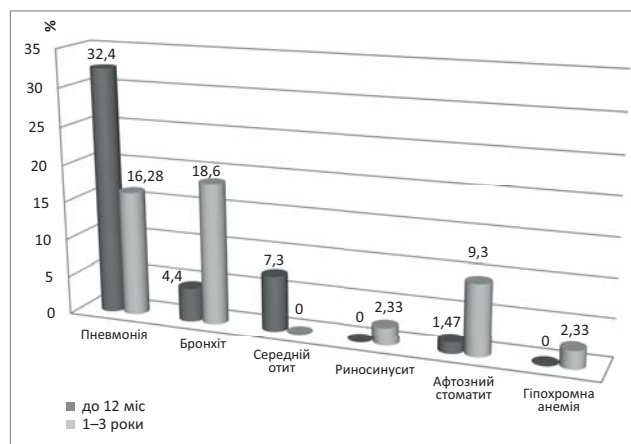


Рис. 2. Ускладнення кору в дітей віком до 3 років (%)

В 1 (2,33±2,30%) дитини спостерігали ознаки гіпохромної анемії.

Лише у 62 (55,86±4,71%) дітей перебіг кору був неускладненим. Водночас у 31 (45,59±6,04%) немовляти та у 18 (41,68±7,51%) дітей віком 1–3 роки виявляли ускладнення. Так, серед ускладнень у немовлят найчастіше були: пневмонія – 22 (32,35±5,67%) випадки, переважно двобічна; бронхіт – 3 (4,41±2,49%) випадки; середній отит – 5 (7,35±3,16%) випадків, афтозний стоматит – 1 (1,47±1,46%) випадок (рис. 2). Поряд із тим, у дітей віком 1–3 роки серед ускладнень спостерігали: пневмонію – 7 (16,28±5,63%) випадків, як односторонню так і двобічну; бронхіт – 8 (18,6±5,93%) випадків; афтозний стоматит – 4 (9,3±4,43%) випадки; риносинусит – 1 (2,33±2,30%) випадок, гіпохромну анемію – 1 (2,33±2,30%) випадок.

Ускладнення типово виникали на 3–6-ту добу захворювання та у всіх випадках трактувались як вторинне бактеріальне ускладнення.

Слід зазначити, що кір у дітей віком 1–3 роки перебігав переважно в середньотяжкому ступені – 31 (72,09±6,84%) дитина. Водночас тяжкий перебіг захворювання частіше спостерігали в дітей до 12 місяців – 24 (35,29±5,79%) дитини, а до 6 місяців – 18 (56,25±9,1%) немовлят.

Тривалість госпіталізації дітей залежала від тяжкості захворювання і наявності ускладнень та коливалася у межах 1–10 діб. Так, на стаціонарному лікуванні до 3 діб перебували 20 (18,01±3,65%) дітей, до 5 діб – 26 (23,43±4,02%) дітей, а 7–10 діб – 65 (58,56±4,67%) дітей.

Висновки

Так, отримані дані дають змогу стверджувати, що перебіг кору в дітей віком до 3 років збе-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

рігає типові риси з гострим початком, проявами інтоксикації — 79 (71,82±2,68%), лихоманкою — 110 (99,09±0,9%), кашлем 105 — (94,55±2,15%), катаральними явищами та висипанням. Водночас нежить (65 дітей, або 95,59±1,92%) та одутлість обличчя (100%) характерні немовлятам порівняно з дітьми віком 1–3 роки — відповідно 22 (51,16±7,62%) і 25 (58,14±7,52%), $p < 0,001$.

Встановлено, що тяжкість перебігу кору залежить від віку. Серед немовлят частіше спостерігається тяжкий перебіг захворювання (24 дитини, або 35,29±5,79%) порівняно з дітьми віком 1–3 роки. Проте найчастіше (18 випадків, або 56,25±9,1%) тяжкий перебіг зустрічається в немовлят до 6 місяців.

Ускладнення супроводжують перебіг кору в 49 (44,14±4,71%) дітей. Поряд із тим, у немовлят частіше приєднується пневмонія (22 випадки, або 32,35±5,67%), а в дітей віком 1–3 роки — бронхіт (8 випадків, або 18,6±5,93%)

та пневмонія (7 випадків, або 16,28±5,63%). Водночас середній отит (5 випадків, або 7,35±3,16%) виявляється лише в немовлят.

Кір у немовлят віком до 6 місяців (32 випадки, або 28,81±4,29%) свідчить не тільки про зміни вікової структури хворих, але й про наявність неімунного прошарку серед жінок репродуктивного віку, ймовірно внаслідок відсутності в них щеплення.

Недостатній рівень вакцинації дітей від кору неминуче призведе до подальшого зниження колективного імунітету та нових спалахів інфекції. Так, подальше ретроспективне дослідження спалаху кору в Україні в 2017–2018 рр. дасть змогу виявити особливості перебігу інфекції в дітей різного віку. Поряд із тим, не менш актуальною залишається оцінка епідеміологічних особливостей спалаху інфекції серед дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ECDC. (2017). Surveillance Report: Measles and rubella monitoring February 2014. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).
2. Goncharov VO, Kotlyk LS, Skopenko AV, Gruzevsky OA et al. (2019). Epidemic indicators of measles in Odessa region. Current infectology. 7 (2): 32–37. [Гончаров ВО, Котлик ЛС, Скопенко АВ, Грузевський ОА та ін. (2019). Епідемічні показники щодо кору в Одеській області. Актуальна інфектологія. 7 (2): 32–37].
3. Ivanova LA, Garaz MN, Bileychuk RY, Ruda TD. (2019). Variants of congenital measles: difficulties in diagnosis and optimization of treatment. Topical infectology. 7 (1): 76. [Іванова ЛА, Гараз МН, Білейчук РЮ, Руда ТД. (2019). Варіанти перебігу вродженого кору: труднощі діагностики та оптимізація лікування. Актуальна інфектологія. 7 (1): 76].
4. Kirienko VT, Zaitsev IA, Potiy VV, Grushkevich VV. (2019). Bark prevention. Topical infectology. 7 (2): 49–51. [Кириєнко ВТ, Зайцев ІА, Потий ВВ, Грушкевич ВВ. (2019). Профілактика кори. Актуальна інфектологія. 7 (2): 49–51].
5. MOZ Ukraine. (2018). Operativni dani shchodo zakhvoriuvanosti na kir: 40-y tyzhden. [МОЗ України. (2018). Оперативні дані щодо захворюваності на кір: 40-й тиждень]. URL: <http://moz.gov.ua/article/news/operativni-dani-zahvorjuvanosti-na-kir-40-tizhden>.
6. WHO. (2018). Measles cases hit record high in the European Region. WHO. URL: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2018/measlescases-hit-record-high-in-the-european-region>.
7. Woudenberg T, van Binnendijk RS, Sanders EA et al. (2017). Large measles epidemic in the Netherlands, May 2013 to March 2014: changing epidemiology. Euro Surveill. 22: 30443.

Відомості про авторів:

Харченко Юрій Петрович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, вул. Пастера, 5; тел. (048) 723-82-18. <https://orcid.org/0000-0003-1039-5045>.

Зарецька Аліна Вячеславівна — доктор філософії, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, вул. Пастера, 5; тел. (048) 723-82-18. <https://orcid.org/0000-0001-6834-0771>.

Пітель Ганна Олександрівна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, вул. Пастера, 5; тел. (048) 723-82-18. <https://orcid.org/0000-0001-9279-2102>.

Ільїна—Стогнієнко Вікторія Юрївна — к.мед.н., в/о доц. каф. загальної та військової хірургії Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський пров. 5, к. 1; тел. (048)-743-90-92. <https://orcid.org/0000-0002-0564-9621>.

Целух Віктор Анатолійович — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, вул. Пастера, 5; тел. (048) 723-82-18.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2020 р.; прийнята до друку 12.12.2021 р.

Management of Gestational Trophoblastic Disease

Green-top Guideline No. 38 — June 2020

First published: 29 September 2020

<https://doi.org/10.1111/1471-0528.16266>

This is the fourth edition of this guideline. The third edition was published in 2010 under the same title. The second edition was published in 2004 titled *The Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia*, which replaced *The Management of Gestational Trophoblastic Disease*, published in April 1999.

Executive summary

How do molar pregnancies present to the clinician?

Clinicians should be aware of the symptoms and signs of molar pregnancy. The most common presentation is irregular vaginal bleeding, a positive pregnancy test and supporting ultrasonographic evidence.

Grade of recommendation: C

Less common presentations of molar pregnancies include hyperemesis, excessive uterine enlargement, hyperthyroidism, early-onset pre-eclampsia and abdominal distension due to theca lutein cysts. [New 2020]

Grade of recommendation: ✓

Very rarely women can present with haemoptysis or seizures due to metastatic disease affecting the lungs or brain. [New 2020]

Grade of recommendation: ✓

How are molar pregnancies diagnosed?

The definitive diagnosis of a molar pregnancy is made by histological examination.

Grade of recommendation: D

removal of a molar pregnancy

What is the best method for removal of a molar pregnancy?

Suction curettage is the method of choice for removal of complete molar pregnancies. ✓

Grade of recommendation: ✓

Suction curettage is the method of choice for removal of partial molar pregnancies except when the size of fetal parts deters the use of suction curettage and then medical removal can be used.

Grade of recommendation: ✓

Anti-D prophylaxis is recommended following removal of a molar pregnancy.

Grade of recommendation: ✓

Is it safe to prepare the cervix prior to surgical removal?

Preparation of the cervix immediately prior to uterine removal is safe.

Grade of recommendation: D

Can oxytocic infusions be used during surgical removal?

Excessive vaginal bleeding can be associated with surgical management of molar pregnancy and the involvement of an experienced clinician is advised.

Grade of recommendation: ✓

The use of oxytocic infusion prior to completion of the removal is not recommended.

Grade of recommendation: ✓

If the woman is experiencing significant haemorrhage prior to or during removal, surgical removal should be expedited and the need for oxytocin infusion weighed up against the risk of tissue embolisation.

Grade of recommendation: ✓

In what circumstances should a repeat surgical removal be indicated and what is the timing?

There is almost always a role for urgent surgical management for the woman who is experiencing heavy or persistent vaginal bleeding causing acute haemodynamic compromise, particularly in the presence of retained pregnancy tissue on ultrasound. [New 2020]

Grade of recommendation: ✓

Outside the context of acute compromise, there should be consultation with the relevant GTD referral centre before performing surgical management for the second time in the same pregnancy.

Grade of recommendation: D

Histological examination of pregnancy tissue in the diagnosis of GTD

Should pregnancy tissue from all miscarriages be examined histologically?

The histological assessment of material obtained from the medical or surgical management of all miscarriages is recommended to exclude trophoblastic neoplasia if no fetal parts are identified at any stage of the pregnancy.

Grade of recommendation: D

Women who receive care for a miscarriage should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after miscarriage. [New 2020]

Grade of recommendation: ✓

Should pregnancy tissue be sent for examination after abortion?

There is no need to routinely send pregnancy tissue for histological examination following therapeutic abortion, provided that fetal parts have been identified at the time of surgical abortion or on prior ultrasound examination.

Grade of recommendation: D

Women who undergo medical abortion should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after the procedure. [New 2020]

Grade of recommendation: ✓

How should women with an elevated human chorionic gonadotrophin after a possible pregnancy event be managed?

Referral to a GTD centre should be considered for all women with persistently elevated human chorionic gonadotrophin (hCG) either after an ectopic pregnancy has been excluded, or after two consecutive treatments with methotrexate for a pregnancy of unknown location. [New 2020]

Grade of recommendation: ✓

Which women should be investigated for GTN after a non-molar pregnancy?

Any woman who develops persistent vaginal bleeding after a pregnancy event is at risk of having GTN.

Grade of recommendation: D

A urine hCG test should be performed in all cases of persistent or irregular vaginal bleeding lasting more than 8 weeks after a pregnancy event.

Grade of recommendation: ✓

Symptoms from metastatic disease, such as dyspnoea and haemoptysis, or new onset of seizures or paralysis, can occur very rarely.

Grade of recommendation: D

Biopsy of secondary deposits in the vagina can cause major haemorrhage and is not recommended.

Grade of recommendation: ✓

How should suspected ectopic molar pregnancy in women be managed?

Cases of women with ectopic pregnancy suspected to be molar in nature should be managed as any other case of ectopic pregnancy. If there is a local tissue diagnosis of ectopic molar pregnancy, the tissue should be sent to a centre with appropriate expertise for pathological review. [New 2020]

Grade of recommendation: ✓

How is twin pregnancy of a viable fetus and presumptive coexistent molar pregnancy managed?

Women diagnosed with a combined molar pregnancy and viable twin, or where there is diagnostic doubt, should be referred to a regional fetal medicine centre and GTD centre.

Grade of recommendation: ✓

In the situation of a twin pregnancy where there is one viable fetus and the other pregnancy is molar, the woman should be counselled about the potential increased risk of perinatal morbidity and the outcome for GTN.

Grade of recommendation: D

Prenatal invasive testing for fetal karyotype should be considered in cases where it is unclear if the pregnancy is a complete mole with a coexisting normal twin or a possible singleton partial molar pregnancy. Prenatal invasive testing for fetal karyotype should also be considered in cases of abnormal placenta, such as suspected mesenchymal hyperplasia of the placenta.

Grade of recommendation: D

How should a placental site trophoblastic tumour or epithelioid trophoblastic tumour be managed?

All women with placental site trophoblastic tumour (PSTT) or epithelioid trophoblastic tumour (ETT) should be registered with and cared for within a GTD centre. [New 2020]

Grade of recommendation: D

How should a placental site nodule or atypical placental site nodule be managed?

Women with an atypical placental site nodule (PSN) or where the local pathology is uncertain should have their histology reviewed centrally. All women with atypical PSN will then be called up for central review to discuss the existing data, perform staging investigations and to determine further management. Women with typical PSN do not currently require further investigation or review. [New 2020]

Grade of recommendation: ✓

Which women should be registered at GTD centres?

All women diagnosed with GTD should be provided with written information about the condition and the need for referral for follow-up by a GTD centre should be explained.

Grade of recommendation: D

Clinicians should be aware that outcomes for women with GTN and GTD are better with ongoing care from GTD centres. The registration of affected women with a GTD centre represents a minimum standard of care. [New 2020]

Grade of recommendation: ✓

Women with the following diagnoses should be registered and require follow-up as determined by the screening centre:

- complete molar pregnancy/partial molar pregnancy
- twin pregnancy with complete or partial molar pregnancy
- limited macroscopic or microscopic molar change suggesting possible early complete or partial molar pregnancy/choriocarcinoma
- PSTT or ETT
- atypical PSN. [New 2020]

Grade of recommendation: D

What is the optimum follow-up following a diagnosis of GTD?

For complete molar pregnancy, if hCG has reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from the date of uterine removal.

Grade of recommendation: C

If hCG has not reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from normalisation of the hCG level.

Grade of recommendation: C

Follow-up for partial molar pregnancy is concluded once the hCG has returned to normal on two samples, at least 4 weeks apart. [New 2020]

Grade of recommendation: C

Women who have not received chemotherapy no longer need to have hCG measured after any subsequent pregnancy event. [New 2020]

Grade of recommendation: C

What is the optimum treatment for GTN?

Women with GTN may be treated with single-agent or multi-agent chemotherapy.

Grade of recommendation: B

Treatment used is based on the FIGO 2000 scoring system for GTN following assessment at the treatment centre. [New 2020]

Grade of recommendation: B

PSTT and ETT are now recognised as variants of GTN. They may be treated with surgery because they are less sensitive to chemotherapy.

Grade of recommendation: D

What is the recommended interval between a complete or partial molar pregnancy and trying to conceive in the future, what is the monitoring of women following a successful pregnancy after a previous molar pregnancy and what is the outcome of subsequent pregnancies?

Women are advised not to conceive until their follow-up is complete.

Grade of recommendation: C

Women who undergo chemotherapy are advised not to conceive for 1 year after completion of treatment, as a precautionary measure.

Women who have a pregnancy following a previous molar pregnancy, which has not required treatment for GTN, do not need to send a post-pregnancy hCG sample. Histological examination of placental tissue from any normal pregnancy, after a molar pregnancy, is not indicated. [New 2020]

Grade of recommendation: D

What is the long-term outcome of women treated for GTN?

The outlook for women treated for GTN is generally excellent with an overall cure rate close to 100%. [New 2020]

Grade of recommendation: B

Further pregnancies are achieved in approximately 80% of women following treatment for GTN with either methotrexate alone or multi-agent chemotherapy. [New 2020]

Grade of recommendation: B

There is an increased risk of premature menopause for women treated with combination agent chemotherapy. Women, especially those approaching the age of 40 years, should be warned of the potential negative impact on fertility, particularly when treated with high-dose chemotherapy.

Grade of recommendation: B

What is safe contraception following treatment of GTD and when should it be commenced?

It is important that women who have had a removal of a molar pregnancy are advised not to become pregnant until they have completed their hCG follow-up. [New 2020]

Grade of recommendation: D

Advice on contraception after a molar pregnancy can be found in the Faculty of Sexual and Reproductive Health Guideline Executive Summary Contraception After Pregnancy. [New 2020]

Grade of recommendation: D

Is the use of exogenous estrogens and other fertility drugs safe for women undergoing assisted reproductive treatment after a molar pregnancy?

The use of exogenous estrogens and other fertility drugs may be used once hCG levels have returned to normal. [New 2020]

Grade of recommendation: ✓

Is hormone replacement therapy safe for women to use after GTD?

Hormone replacement therapy may be used once hCG levels have returned to normal.

Grade of recommendation: ✓

Impact of diagnosis on women and their families

GTD centres now provide individualised support to women and their families throughout their GTD journey, through dedicated GTD nurse specialists and advisors, who can be accessed either through attending a GTD centre or via phone, or both. Online support groups are available (molarpregnancy.co.uk) alongside regular drop hyphenate in support groups at Charing Cross Hospital, London and Weston Park Hospital, Sheffield. Further information is available from each centre. [New 2020]

Grade of recommendation: ✓

Definitions

Gestational trophoblastic disease (GTD) comprises a group of disorders spanning the premalignant conditions of complete and partial molar pregnancies (also known as hydatidiform moles) through to the malignant conditions of invasive mole, choriocarcinoma and the very rare placental site trophoblastic tumour (PSTT) and epithelioid trophoblastic tumour (ETT). The malignant potential of atypical placental site nodules (PSNs) remains unclear.

If there is any evidence of persistence of GTD after primary treatment, most commonly defined as a persistent elevation of human chorionic gonadotrophin (hCG), the condition is referred to as gestational trophoblastic neoplasia (GTN). The diagnosis of GTN does not require histological confirmation. The diagnosis of complete mole, partial mole, atypical PSN and PSTT/ETT does require histological confirmation.

Purpose and scope

The purpose of this guideline is to describe the presentation, diagnosis, management, treatment and follow-up of GTD and GTN. It also provides advice on future pregnancy outcomes and the use of contraception.

Introduction and background epidemiology

Molar pregnancies can be subdivided into complete and partial molar pregnancies based on genetic and histopathological features. Complete molar pregnancies are diploid and androgenic in origin, with no evidence of fetal tissue. Complete molar pregnancies usually (75–80%) arise as a consequence of duplication of a single sperm following fertilisation of an 'empty' ovum. Some complete moles (20–25%) can arise after dispermic fertilisation of an 'empty' ovum. Partial molar pregnancies are usually (90%) triploid in origin, with two sets of paternal haploid chromosomes and one set of maternal haploid chromosomes. Partial molar pregnancies occur, in almost all cases, following dispermic fertilisation of an ovum. Occasionally molar pregnancies represent tetraploid or mosaic conceptions. In a partial mole, there is usually evidence of a fetus or fetal red blood cells. Not all triploid or tetraploid pregnancies are partial moles. For the diagnosis of a partial mole, there must be histopathological evidence of trophoblast hyperplasia.

GTD (hydatidiform mole, invasive mole, choriocarcinoma, PSTT) is an uncommon occurrence in the UK, with a calculated incidence of 1 in 714 live births. There is evidence of ethnic variation in the incidence of GTD in the UK, with women from Asia having a higher incidence compared with non-Asian women (1 in 387 versus 1 in 752 live births, respectively) [1]. The incidence of GTD is associated with age at conception, being higher in the extremes of age (women aged less than 15 years, 1 in 500 pregnancies; women aged more than 50 years, 1 in 8 pregnancies) [2,3]. However, these figures may underphenate represent the true incidence of the disease because of problems with reporting, particularly in regard to partial moles. GTN may develop after a molar pregnancy, a non-molar pregnancy or a live birth. The incidence after a live birth is estimated at 1 in 50 000. On average, a consultant obstetrician and gynaecologist may only deal with one new case every 2 years.

In the UK, there exists an effective registration and treatment programme. The programme has a cure rate of 98–100%, and a chemotherapy rate of 0.5–1.0% for GTN after partial molar pregnancy and 13–16% after complete molar pregnancy [2,4–6]. Clinicians should be aware that outcomes for women with GTN and GTD are better with ongoing management from GTD centres. The registration of affected women with a GTD centre represents a minimum standard of care.

Identification and assessment of evidence

This guideline was developed using standard methodology for developing RCOG Green-top Guidelines. The Cochrane Library (including the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE] and the Cochrane Central Register of Controlled

Trials [CENTRAL]), EMBASE, MEDLINE and Trip were searched for relevant papers. The search was inclusive of all relevant articles published between January 2008 and June 2019. The databases were searched using the relevant Medical Subject Headings (MeSH) terms, including all subheadings and synonyms, and this was combined with a keyword search. Search terms included 'trophoblastic neoplasms', 'trophoblastic disease', 'trophoblastic tumour', 'hydatidiform' and 'molar pregnancy'. The search was limited to studies on humans and papers in the English language. Relevant guidelines were also searched for using the same criteria in the National Guideline Clearinghouse and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Evidence Search. The full search strategy is available to view online as supporting information (Appendix S1 and S2).

Where possible, recommendations are based on available evidence. Areas lacking evidence are highlighted and annotated as 'good practice points'. Further information about the assessment of evidence and the grading of recommendations may be found in Appendix 1.

How do molar pregnancies present to the clinician?

Clinicians should be aware of the symptoms and signs of molar pregnancy. The most common presentation is irregular vaginal bleeding, a positive pregnancy test and supporting ultrasonographic evidence.

Grade of recommendation: C

Less common presentations of molar pregnancies include hyperemesis, excessive uterine enlargement, hyperthyroidism, early-onset pre-eclampsia and abdominal distension due to theca lutein cysts.

Grade of recommendation: ✓

Very rarely women can present with haemoptysis or seizures due to metastatic disease affecting the lungs or brain.

Grade of recommendation: ✓

| | |
|---|-------------------|
| Vaginal bleeding remains the most common presenting symptom of molar pregnancy and is associated with approximately 60% of presentations. This symptom has not changed despite a reduction in the gestation at presentation from (11 to 10 weeks) between 1996 and 2006. The percentage of women presenting with an abnormal ultrasound result, as the only presenting feature, increased from 1% to 12% over the same time period [7]. | Evidence level 2+ |
| The use of ultrasound in early pregnancy has led to the earlier diagnosis of molar pregnancy. Soto-Wright et al. [8] demonstrated a reduction in the mean gestation at presentation, from 16 weeks of gestation between 1965 and 1975 to 12 weeks of gestation between 1988 and 1993. There has been a further reduction in gestational age at diagnosis to 9 weeks of gestation between 1994 and 2013 [9]. The majority of histologically proven molar pregnancies are associated with an ultrasound diagnosis of delayed miscarriage or anembryonic pregnancy [10]. In one study, the pre-removal diagnosis of molar pregnancy increased with gestational age: 35–40% correctly identified before 14 weeks of gestation, increasing to 60% after 14 weeks of gestation [11]. A further study reported that ultrasound examination correctly identified 56% of molar pregnancies in women with suspected missed miscarriage [12]. When pregnancy tissue was routinely examined after surgical removal, the incidence of molar pregnancy and atypical PSNs, unrecognised prior to removal, was 2.7% [13]. | Evidence level 2+ |
| Ultrasound features suggestive of a complete molar pregnancy include a polypoid mass between 5 and 7 weeks of gestation and thickened cystic appearance of the villous tissue after 8 weeks of gestation with no identifiable gestational sac [14, 15]. Partial molar pregnancies are associated with an enlarged placenta or cystic changes within the decidual reaction in association with either an empty sac or a delayed miscarriage. Using these criteria, a reasonable sensitivity for complete mole is 95% and 20% for partial mole. The positive predictive value is low for both complete (40%) and partial (22%) moles [16]. A review of the ultrasound features of partial and complete molar pregnancies found the ultrasound diagnosis of a partial molar pregnancy to be more subtle, reporting the finding of multiple soft markers, including cystic spaces in the placenta, and ratio of transverse to anteroposterior dimension of the gestational sac greater than 1:1.5. These features may be of help in the diagnosis of a partial molar pregnancy [17, 18]. Using these extra criteria, 41.4% of partial molar pregnancies are correctly diagnosed prior to removal compared with 86.4% of complete molar pregnancies [18]. A study of women presenting to an early pregnancy unit reported ultrasound correctly identified 88.2% of complete molar pregnancies and 56% of partial molar pregnancies [19]. | Evidence level 2+ |
| The estimation of hCG levels may be of value in diagnosing molar pregnancies: in a small study of 51 suspected cases of molar pregnancy hCG levels were significantly higher for both complete and partial molar pregnancies [12]. | Evidence level 2+ |
| Rarer presentations include hyperthyroidism, early-onset pre-eclampsia or abdominal distension due to theca lutein cysts [20]. Very rarely, women can present with haemoptysis, acute respiratory failure or neurological symptoms, such as seizures, likely to be due to metastatic disease [21]. | Evidence level 4 |

How are molar pregnancies diagnosed?

The definitive diagnosis of a molar pregnancy is made by histological examination.

Grade of recommendation: D

| | |
|---|-------------------|
| Pathological features consistent with the diagnosis of complete molar pregnancies include: absence of fetal tissue; extensive hydropic change to the villi; and excess trophoblast proliferation. Features of a partial molar pregnancy include: presence of fetal tissue; focal hydropic change to the villi; and some excess trophoblast proliferation. Ploidy status and immunohistochemistry staining for p57, a paternally imprinted gene, may help in distinguishing partial from complete molar pregnancies [22,23]. | Evidence level 2+ |
|---|-------------------|

Removal of a molar pregnancy

What is the best method for removal of a molar pregnancy?

Suction curettage is the method of choice for removal of complete molar pregnancies.

Grade of recommendation: ✓

Ultrasound guidance during removal and curettage may be of use to minimise the chance of perforation and to ensure that as much tissue as possible is removed.

Grade of recommendation: ✓

Suction curettage is the method of choice for removal of partial molar pregnancies except when the size of fetal parts deters the use of suction curettage and then medical removal can be used.

Grade of recommendation: ✓

Anti-D prophylaxis is recommended following removal of a molar pregnancy.

Grade of recommendation: ✓

Complete molar pregnancies are not associated with fetal parts, and therefore, suction removal is the method of choice for uterine removal irrespective of uterine size. Medical removal of a complete molar pregnancy should be avoided if possible, irrespective of the agents used [24]. In a review of 4247 women with GTD, the risk of developing GTN and requiring chemotherapy was 16-fold higher when medical methods of removal were used compared with surgical removal [25]. In addition, there is theoretical concern, supported by clinical experience, over the routine use of potent oxytocic agents because of the potential to embolise and disseminate trophoblastic tissue through the venous system leading to adult respiratory distress syndrome, similar in presentation to amniotic fluid embolism [26].

| | |
|--|-------------------|
| For twin pregnancies where there is a non-molar pregnancy alongside a molar pregnancy and the woman has decided to terminate the pregnancy (or there has been demise of the coexisting twin) and the size of the fetal parts deters the use of suction curettage, medical removal can be used. | Evidence level 2+ |
| There is a higher rate of incomplete removal with medical methods. The risk of this increasing the need for treatment for GTN is 13–16% with complete molar pregnancies and 0.5–1.0% with partial molar pregnancies [2–4]. | Evidence level 2+ |

A review of the literature found no published evidence examining the use of ultrasound at the time of uterine removal for GTN. There is a consensus view, however, that this may be the preferred surgical option [27].

| | |
|---|------------------|
| Women who have an unrecognised molar pregnancy and undergo medical or surgical abortion of the pregnancy are at increased risk of life-threatening complications of GTN, require more surgical intervention and chemotherapy [28]. | Evidence level 3 |
| Poor vascularisation of the chorionic villi and absence of the D antigen by trophoblast cells means that anti-D prophylaxis is not required for complete molar pregnancies [29]. However, it is required for partial molar pregnancies. Confirmation of the diagnosis of complete molar pregnancy may not occur for some time after removal which could delay administration of anti-D. If the diagnosis of complete molar pregnancy cannot be established within 72 hours, anti-D prophylaxis can be administered for practical reasons. | Evidence level 4 |

Is it safe to prepare the cervix prior to surgical removal?

Preparation of the cervix immediately prior to uterine removal is safe.

Grade of recommendation: D

| | |
|--|-------------------|
| Ripening of the cervix with either physical dilators or prostaglandins prior to uterine removal is not associated with an increased risk of developing GTN. In a case-control study of 219 patients, there was no evidence that the ripening of the cervix prior to uterine removal is linked to a higher risk of needing chemotherapy [30]. | Evidence level 2+ |
|--|-------------------|

Can oxytocic infusions be used during surgical removal?

Excessive vaginal bleeding can be associated with surgical management of molar pregnancy and the involvement of an experienced clinician is advised.

Grade of recommendation: ✓

The use of oxytocic infusion prior to completion of the removal is not recommended.

Grade of recommendation: ✓

If the woman is experiencing significant haemorrhage prior to or during removal, surgical removal should be expedited and the need for oxytocin infusion weighed up against the risk of tissue embolisation.

Grade of recommendation: ✓

| | |
|--|-------------------------|
| <p>Excessive vaginal bleeding can be associated with surgical management of molar pregnancy. There is theoretical concern over the routine use of oxytocic agents, including ergometrine and misoprostol, because of the potential to embolise and disseminate trophoblastic tissue through the venous system [26]. This is known to occur in normal pregnancy, especially when uterine activity is increased, such as with placental abruption. The contraction of the myometrium may force tissue into the venous spaces at the site of the placental bed. The dissemination of this tissue may lead to profound deterioration in the patient, with embolic and metastatic disease occurring in the lungs. In the event of life-threatening haemorrhage or ongoing bleeding, oxytocic infusions may be used.</p> | <p>Evidence level 4</p> |
|--|-------------------------|

In what circumstances should a repeat surgical removal be indicated and what is the timing?

There is almost always a role for urgent surgical management for the woman who is experiencing heavy or persistent vaginal bleeding causing acute haemodynamic compromise, particularly in the presence of retained pregnancy tissue on ultrasound.

Grade of recommendation: ✓

Outside the context of acute compromise, there should be consultation with the relevant GTD referral centre before performing surgical management for the second time in the same pregnancy.

Grade of recommendation: D

| | |
|--|-------------------------|
| <p>Women with persistent heavy vaginal bleeding and evidence of retained pregnancy tissue on ultrasound examination may need a repeat surgical removal. This remains true when a woman has had a prior surgical removal for suspected GTD. Expediting surgical management in the case of acute haemodynamic compromise is the priority and delay can be harmful. Consideration should be given to balloon tamponade and to uterine artery embolisation to reduce the risk of hysterectomy for women who wish to preserve fertility. Embolisation will not always stop the bleeding but will permit management of blood loss. Bleeding from vaginal metastases can be reduced by compression from a vaginal pack.</p> | <p>Evidence level 4</p> |
| <p>Several case series have found there may be a role for second removal in selected cases when the hCG is less than 5000 units/l [31–34]. A prospective phase II trial of second removal for GTN reported 40% of women avoided chemotherapy as a consequence of undergoing second removal with low complication rates. In three out of 34 cases in which primary treatment failed, the histological findings on second removal were significantly different (PSTT) when compared with initial diagnosis (molar pregnancy) [34].</p> | <p>Evidence level 3</p> |

Histological examination of pregnancy tissue in the diagnosis of GTD

Should pregnancy tissue from all miscarriages be examined histologically?

The histological assessment of material obtained from the medical or surgical management of all miscarriages is recommended to exclude trophoblastic neoplasia if no fetal parts are identified at any stage of the pregnancy.

Grade of recommendation: D

Women who receive care for a miscarriage should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after miscarriage.

Grade of recommendation: ✓

As GTD can be difficult to recognise at the time of miscarriage it is recommended that either:

| | |
|--|--------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • All material obtained from the medical or surgical management of miscarriage be sent to pathology. or • If no tissue has been sent to pathology, a pregnancy test should be carried out 3 weeks after the miscarriage. If this is still positive, serum levels should be tracked to ensure that the level is falling and, if not, an ultrasound is arranged to look for further pregnancy tissue. All tissue obtained in this situation should be sent to pathology. The incidence of GTD, unrecognised prior to removal, is 2.7% [13]. | <p>Evidence level 2+</p> |
|--|--------------------------|

Should pregnancy tissue be sent for examination after abortion?

There is no need to routinely send pregnancy tissue for histological examination following therapeutic abortion, provided that fetal parts have been identified at the time of surgical abortion or on prior ultrasound examination.

Grade of recommendation: D

Women who undergo medical abortion should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after the procedure.

Grade of recommendation: ✓

| | |
|---|------------------|
| Seckl et al. [28] reviewed the risk of GTN developing after confirmed therapeutic abortion. The rate is estimated to be 1 in 20 000. However, the failure to diagnose GTD at the time of abortion leads to adverse outcomes, with a significantly higher risk of life-threatening complications, surgical intervention, including hysterectomy, and multi-agent chemotherapy. | Evidence level 3 |
|---|------------------|

How should women with an elevated hCG after a possible pregnancy event be managed?

Referral to a GTD centre should be considered for all women with persistently elevated hCG either after an ectopic pregnancy has been excluded, or after two consecutive treatments with methotrexate for a pregnancy of unknown location.

Grade of recommendation: ✓

| | |
|--|------------------|
| GTN can develop after any pregnancy event and failure to treat GTN can be fatal. GTN requires more intensive chemotherapy than treatment of a pregnancy of unknown location. Very rarely, some women will have familial raised hCG with hCG levels between 10 IU/l and 200 IU/l. These women have menstrual cycles and can conceive [35,36]. Low levels of hCG elevation are also associated with malignant female germ cell tumours and any epithelial cancers including bladder, breast, lung, gastric and colorectal cancers [37]. Low levels of hCG elevation can also be caused by the presence of pituitary hCG or the presence of human anti-mouse antibodies [38]. | Evidence level 4 |
|--|------------------|

The hCG glyco-protein can be present in many forms, in both serum and urine, including intact hCG, free hCG β subunit, nicked hCG and hCG β -core fragment. Molar pregnancies and GTN can produce all these variants of hCG. Most commercial hCG assays for routine laboratory use do not measure all hCG variants. The three UK GTD centres use specialised in-house hCG assays to detect all forms of hCG [39].

Which women should be investigated for GTN after a non-molar pregnancy?

Any woman who develops persistent vaginal bleeding after a pregnancy event is at risk of having GTN.

Grade of recommendation: D

A urine hCG test should be performed in all cases of persistent or irregular vaginal bleeding lasting more than 8 weeks after a pregnancy event.

Grade of recommendation: ✓

Symptoms from metastatic disease, such as dyspnoea and haemoptysis, or new onset of seizures or paralysis, can occur very rarely.

Grade of recommendation: D

Biopsy of secondary deposits in the vagina can cause major haemorrhage and is not recommended.

Grade of recommendation: ✓

| | |
|---|-------------------|
| GTN can develop after miscarriage, therapeutic abortion and term pregnancy. Choriocarcinoma is estimated to occur after approximately 1 in 50 000 pregnancies [40,41]. It is uncommon (less than 1%) for GTN to develop in women who have had a normal hCG urine or serum level within 8 weeks of removal of a molar pregnancy [42–44]. | Evidence level 3 |
| Several case series have shown that vaginal bleeding is the most common presenting symptom of GTN diagnosed after miscarriage, therapeutic abortion or postpartum [40,41,45–48]. | Evidence level 2+ |
| The prognosis for a woman with GTN after a non-molar pregnancy may be worse owing to delay in diagnosis or advanced disease, such as liver or central nervous system disease, at presentation [41,42,45–48]. | Evidence level 2+ |

How should suspected ectopic molar pregnancy in women be managed?

Cases of women with ectopic pregnancy suspected to be molar in nature should be managed as any other case of ectopic pregnancy. If there is a local tissue diagnosis of ectopic molar pregnancy, the tissue should be sent to a centre with appropriate expertise for pathological review.

Grade of recommendation: ✓

| | |
|--|------------------|
| Ectopic molar pregnancy is a rare event. Symptoms and signs are the same as any other ectopic pregnancy. The histopathological features of an early complete ectopic molar pregnancy can be confused with choriocarcinoma [49–51]. | Evidence level 4 |
|--|------------------|

How is twin pregnancy of a viable fetus and presumptive coexistent molar pregnancy managed?

Women diagnosed with a combined molar pregnancy and viable twin, or where there is diagnostic doubt, should be referred to a regional fetal medicine centre and GTD centre.

Grade of recommendation: ✓

In the situation of a twin pregnancy where there is one viable fetus and the other pregnancy is molar, the woman should be counselled about the potential increased risk of perinatal morbidity and the outcome for GTN.

Grade of recommendation: D

Prenatal invasive testing for fetal karyotype should be considered in cases where it is unclear if the pregnancy is a complete mole with a coexisting normal twin or a possible singleton partial molar pregnancy. Prenatal invasive testing for fetal karyotype should also be considered in cases of abnormal placenta, such as suspected mesenchymal hyperplasia of the placenta.

Grade of recommendation: D

| | |
|---|-------------------|
| There is an increased risk of early fetal loss (40%) and premature birth (36%) in a twin pregnancy of a viable fetus and coexisting molar pregnancy. The incidence of pre-eclampsia is variable, with rates as high as 20% reported. However, in a large UK series, the incidence was only 4% and there were no maternal deaths [52,53]. In the same UK series, there was no increase in the risk of developing GTN after such a twin pregnancy and outcome after chemotherapy was unaffected. Analysis of a further 153 UK cases confirmed the earlier experience, with a slightly higher rate of babies surviving (51%), no maternal deaths and no increase in the need for chemotherapy (15%) in the women who gave birth after 26 weeks of gestation [52,53]. | Evidence level 2+ |
| Some women may wish to continue with their pregnancy. Increased monitoring for pre-eclampsia, and fetal and maternal wellbeing during such ongoing pregnancies is sensible. Histological examination of the placenta is recommended and all confirmed cases of GTD registered with a GTD centre. | Evidence level 4 |

How should a placental site trophoblastic tumour or epithelioid trophoblastic tumour be managed?

All women with PSTT or ETT should be registered with and cared for within a GTD centre.

Grade of recommendation: D

| | |
|--|-------------------|
| PSTTs and ETTs are rare forms of GTD diagnosed by histological examination of retained pregnancy tissue. Their presentation and behaviour are different and less predictable. Hysterectomy is curative in many cases with localised disease. In women with a long time period since the antecedent pregnancy and/or with distant and/or extensive metastatic disease, intensive chemotherapy plays a major role [54,55]. | Evidence level 2+ |
|--|-------------------|

How should a placental site nodule or atypical placental site nodule be managed?

Women with an atypical PSN or where the local pathology is uncertain should have their histology reviewed centrally. All women with atypical PSN will then be called up for central review to discuss the existing data, perform staging investigations and to determine further management. Women with typical PSN do not currently require further investigation or review.

Grade of recommendation: ✓

| | |
|--|------------------|
| PSNs have been, for many years, regarded as a benign finding of little clinical significance. There have been reports of PSNs with or without atypical features, which have either been admixed with PSTTs or ETTs, or that have subsequently progressed over time to PSTTs or ETTs. This link to cancer appears strongest with atypical PSNs and may occur in 10–15% of women [56]. The condition often presents with vaginal bleeding resulting in endometrial biopsy, or because of a hysteroscopic biopsy performed for other reasons. Those women who have completed their families may wish to consider a hysterectomy in the absence of metastatic disease. Women who desire more children require careful counselling and further testing. | Evidence level 3 |
|--|------------------|

Which women should be registered at GTD centres?

All women diagnosed with GTD should be provided with written information about the condition and the need for referral for follow-up by a GTD centre should be explained.

Grade of recommendation: D

Clinicians should be aware that outcomes for women with GTN and GTD are better with ongoing care from GTD centres. The registration of affected women with a GTD centre represents a minimum standard of care.

Grade of recommendation: ✓

Women with the following diagnoses should be registered and require follow-up as determined by the screening centre:

- complete molar pregnancy/partial molar pregnancy
- twin pregnancy with complete or partial molar pregnancy
- limited macroscopic or microscopic molar change suggesting possible early complete or partial molar pregnancy/choriocarcinoma
- PSTT or ETT
- atypical PSN.

Grade of recommendation: D

| | |
|---|--------------------------|
| <p>The overall risk of requiring chemotherapy for GTN is around 13–16% for complete molar pregnancy and 0.5–1.0% for partial molar pregnancy [2,4,5], hence the need for registration and follow-up, which consists of serial estimations of hCG levels, either in blood or urine. Choriocarcinoma, if not treated early, is potentially lethal and requires immediate registration, specialist assessment and treatment. PSTTs and ETTs are rare and unpredictable tumours that need specialist assessment and treatment [54]. Atypical PSNs may transform into PSTT/ETT so all women with this condition should be registered [56].</p> | <p>Evidence level 2+</p> |
|---|--------------------------|

What is the optimum follow-up following a diagnosis of GTD?

For complete molar pregnancy, if hCG has reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from the date of uterine removal.

Grade of recommendation: C

If hCG has not reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from normalisation of the hCG level.

Grade of recommendation: C

Follow-up for partial molar pregnancy is concluded once the hCG has returned to normal on two samples, at least 4 weeks apart.

Grade of recommendation: C

Women who have not received chemotherapy no longer need to have hCG measured after any subsequent pregnancy event.

Grade of recommendation: C

| | |
|---|--------------------------|
| <p>Several large case series have shown that once the hCG reverts to normal the possibility of GTN developing is very low [42-44,57]. The incidence of GTD in a subsequent pregnancy event is very low (1:4011) in women who have not received chemotherapy for a prior molar pregnancy [58].</p> | <p>Evidence level 2+</p> |
|---|--------------------------|

What is the optimum treatment for GTN?

Women with GTN may be treated with single-agent or multi-agent chemotherapy.

Grade of recommendation: B

Treatment used is based on the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2000 scoring system for GTN following assessment at the treatment centre.

Grade of recommendation: B

PSTT and ETT are now recognised as variants of GTN. They may be treated with surgery because they are less sensitive to chemotherapy.

Grade of recommendation: D

Women are assessed before chemotherapy using the FIGO 2000 scoring system (Table 1) [27,59]. Women with scores of 6 or less are at low risk and are treated with single-agent intramuscular methotrexate, alternating daily with folinic acid for 1 week followed by 6 rest days. Women with scores of 7 or greater are at high risk and are treated with intravenous multi-agent chemotherapy, which includes combinations of methotrexate, dactinomycin, etoposide, cyclophosphamide and vincristine. Treatment is continued, in all cases, until the hCG level has returned to normal and then for a further 6 consecutive weeks. Women suspected of choriocarcinoma require more extensive investigation in the specialist centre, including computed tomography of the chest and abdomen, or magnetic resonance imaging of the head and pelvis, all with contrast in addition to the serum hCG and a Doppler ultrasound of the pelvis. Any woman with a score of 13 or greater is now recognised to have a higher risk of early death (within 4 weeks), often due to bleeding into organs, or late death due to multi-hyphenate drug-resistant disease.

Table 1

| FIGO scoring system | | | | |
|--|------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| FIGO scoring | 0 | 1 | 2 | 4 |
| Age (years) | <40 | ≥40 | – | – |
| Antecedent pregnancy | Mole | Abortion (including miscarriage) | Birth | – |
| Interval months from end of index pregnancy to treatment | <4 | 4 to <7 | 7 to <13 | ≥13 |
| Pretreatment serum hCG (IU/l) | <103 | 103 to <10 ⁴ | 10 ⁴ to <10 ⁵ | ≥10 ⁵ |
| Largest tumour size, including uterus (cm) | <3 | 3 to <5 | ≥5 | – |
| Size of metastases | Lung | Spleen, kidney | Gastrointestinal | Liver, brain |
| Number of metastases | – | 1–4 | 5–8 | >8 |
| Previous failed chemotherapy | – | – | Single drug | Two or more drugs |

| | |
|--|--------------------|
| The cure rate for women with a score of 6 or less is almost 100%, while the rate for women with a score of 7 or greater is 94%. Rarely, women with multi-relapsed disease will require high-dose chemotherapy with stem cell recovery [6,55]. | Evidence level 2++ |
| PSTT and ETT are the rarest forms of GTN comprising about 0.2% of all GTD. They tend to produce less hCG, are confined to the uterus for longer, more often involve lymphatics and are more chemoresistant than other forms of GTN. For these reasons, they are not managed according to their FIGO score. Evidence shows that the most important prognostic factor for adverse outcome is the interval to presentation from the last known and presumed causative pregnancy. An interval of more than 48 months previously has been associated with a 100% death rate regardless of stage and despite initial favourable responses to treatments. In contrast, women presenting within 48 months are nearly all long-term survivors. A more recent series where more intensive treatments were given to PSTT/ETT patients with a long interval from their causative pregnancy reported improved survival, but still over 50% died in this group. Stage IV disease has also now emerged as an independent poor prognostic factor [55]. Surgery plays a very important role in the management of PSTT and ETT, which is tailored around stage and risk factors. Thus, for women with stage I disease, hysterectomy is the mainstay of management and intensive platinum-based combination agent chemotherapy is only required if the interval is more than 48 months. Rarely, women with multi-relapsed disease will require high-dose chemotherapy with stem cell recovery, or treatment with immunotherapy which has been approved by NHS England for GTN cases in this situation [54,55,60]. | Evidence level 2+ |

What is the recommended interval between a complete or partial molar pregnancy and trying to conceive in the future, what is the monitoring of women following a successful pregnancy after a previous molar pregnancy and what is the outcome of subsequent pregnancies?

Women are advised not to conceive until their follow-up is complete.

Grade of recommendation: C

Women who undergo chemotherapy are advised not to conceive for 1 year after completion of treatment, as a precautionary measure.

Grade of recommendation: C

Women who have a pregnancy following a previous molar pregnancy, which has not required treatment for GTN, do not need to send a post-pregnancy hCG sample. Histological examination of placental tissue from any normal pregnancy, after a molar pregnancy, is not indicated.

Grade of recommendation: D

| | |
|---|--------------------------|
| <p>The risk of a further molar pregnancy is low (approximately 1%) and is associated more with complete than partial molar pregnancy [61]. Women who become pregnant following a molar pregnancy are not at increased risk of maternal complications. However, women exposed to a molar pregnancy prior to the index birth were at an almost 25% increased risk of preterm birth (OR 1.23, 95% CI 1.06–1.43), whereas women with at least one birth between the molar pregnancy and the index birth were at an increased risk of a large-for-gestational-age birth and stillbirth (OR 1.35, 95% CI 1.10–1.67 and OR 1.81, 95% CI 1.11–2.96, respectively) [62].</p> | <p>Evidence level 2+</p> |
| <p>In a study of 230 women who conceived within 12 months of completing chemotherapy, there was an increased risk of miscarriage and higher rate of abortion in women who received multi-agent chemotherapy compared with women who received single-agent chemotherapy. The increased rate of abortion may, in part, reflect an increase in concern relating to teratogenicity after receiving multi-agent chemotherapy. The rate of congenital abnormality was low (1.8%), irrespective of the type of chemotherapy used [63]. The rate of stillbirth was elevated compared with the normal population (18.6 in 1000 births) [64]. However, in another UK study of 241 treated patients who had a pregnancy within 12 months of chemotherapy, there was no significant increased risk of miscarriage, ectopic pregnancy, second molar pregnancy or stillbirth compared to the general UK population. There was no increase in the risk of relapse in women who conceived early compared to those who conceived after 12 months [65].</p> | <p>Evidence level 2+</p> |
| <p>A UK national retrospective evaluation has concluded that the 'pick-up' rate for recurrent GTD on routine post-pregnancy screening of previously uncomplicated molar pregnancy is extremely low and may be safely discontinued [57]. However, those that have required chemotherapy for GTN do still need to have hCG levels checked following subsequent pregnancies. Moreover, another UK retrospective evaluation of over 4000 patients treated with chemotherapy for low- or high-risk GTN concluded that hCG follow-up can be safely stopped after 10 years [66].</p> | <p>Evidence level 2+</p> |

What is the long-term outcome of women treated for GTN?

The outlook for women treated for GTN is generally excellent with an overall cure rate close to 100%.

Grade of recommendation: B

Further pregnancies are achieved in approximately 80% of women following treatment for GTN with either methotrexate alone or multi-agent chemotherapy.

Grade of recommendation: B

There is an increased risk of premature menopause for women treated with combination agent chemotherapy. Women, especially those approaching the age of 40 years, should be warned of the potential negative impact on fertility, particularly when treated with high-dose chemotherapy.

Grade of recommendation: B

| | |
|--|--------------------------|
| <p>Although it is common for periods to stop during treatment, they nearly always restart within a few weeks to months after completing chemotherapy. Indeed, the chances of having a pregnancy appear to be equally good, at around 83%, after either methotrexate alone or multi-agent chemotherapy, such as EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine [oncovin]). However, menopause can occur earlier than expected for women treated with combination agent chemotherapy; 13% will have had premature menopause by the age of 40 years and 36% by the age of 45 years [67]. Therefore, women approaching 40 years of age should be counselled regarding the possible negative impact on fertility. Moreover, women who receive high-dose chemotherapy are unlikely to regain ovarian function. Those seeking a fertility review after chemotherapy for GTN should be advised that the anti-mullerian hormone test can give misleading low results that do not reflect the true ability to conceive.</p> | <p>Evidence level 3</p> |
| <p>The potential risk of second cancers induced by chemotherapeutic drugs is very low. The largest GTN study to date, with over 30 000 patient hyphenate years of follow-up, reported no overall increased risk of second cancers for women treated with methotrexate alone or EMA/CO [67].</p> | <p>Evidence level 2+</p> |

What is safe contraception following treatment of GTD and when should it be commenced?

It is important that women who have had a removal of a molar pregnancy are advised not to become pregnant until they have completed their hCG follow-up.

Grade of recommendation: D

Advice on contraception after a molar pregnancy can be found in the Faculty of Sexual and Reproductive Health Guideline Executive Summary Contraception After Pregnancy.

Grade of recommendation: D

| | |
|---|-------------------------|
| <p>Elevated hCG during the follow-up period may indicate recurrence. Pregnancy is best avoided during the follow-up period until the success of treatment has been established.</p> | <p>Evidence level 3</p> |
| <p>Please refer to the FSRH Guideline Contraception <i>After Pregnancy</i> for information on contraception after a molar pregnancy [68].</p> | <p>Evidence level 4</p> |

Is the use of exogenous estrogens and other fertility drugs safe for women undergoing assisted reproductive treatment after a molar pregnancy?

The use of exogenous estrogens and other fertility drugs may be used once hCG levels have returned to normal.

Grade of recommendation: ✓

| | |
|---|------------------|
| There appears to be no evidence of risk that the use of exogenous estrogens and other fertility drugs affects the outcome of GTN. | Evidence level 4 |
|---|------------------|

Is hormone replacement therapy safe for women to use after GTD?

Hormone replacement therapy may be used once hCG levels have returned to normal.

Grade of recommendation: ✓

| | |
|---|------------------|
| There appears to be no evidence that the use of hormone replacement therapy affects the outcome of GTN. | Evidence level 4 |
|---|------------------|

Impact of diagnosis on women and their families

GTD centres now provide individualised support to women and their families throughout their GTD journey, through dedicated GTD nurse specialists and advisors, who can be accessed either through attending a GTD centre or via phone, or both. Online support groups are available (molarpregnancy.co.uk) alongside regular drop hyphenate in support groups at Charing Cross Hospital, London and Weston Park Hospital, Sheffield. Further information is available from each centre.

Grade of recommendation: ✓

| | |
|---|------------------|
| Evidence suggests GTD can be an isolating and frightening experience where women are affected physically, emotionally and socially by their experience [69]. A systematic review of patient-reported outcomes found GTD had a negative effect on short-term health-related quality of life, including clinically significant levels of anxiety, depression, sexual dysfunction and fertility-related distress relating to the condition [69]. For long-term survivors of GTD, quality of life was at or above population norms. | Evidence level 3 |
|---|------------------|

Recommendations for future research

- Investigations to identify role of tumour vascularity, Doppler ultrasound pulsatility index and the biology and molecular mechanisms in predicting which molar pregnancies will resolve spontaneously, persist as GTN or transform into choriocarcinoma, PSTT or ETT.
- Evaluation of the use of ultrasound at the time of uterine removal for molar pregnancies in the reduction of persistent gynaecological symptoms, second removals for persistent gynaecological symptoms and the need for chemotherapy.
- The aetiology of aPSN, do all PSNs progress to aPSNs?
- Research in refining the FIGO scoring system to predict resistance to single-agent chemotherapy. Currently, 70% of women with a low-risk mole that scores 5 or 6 can expect to end up needing multi-agent chemotherapy to eliminate their disease.
- Evaluation of checkpoint immunotherapies, such as pembrolizumab, in the management of multi-relapsed disease [27].
- Improved understanding of the impact of GTD on women, their partners and families, and how they may suffer. Problems identified include psychosexual issues and increased anxiety and further work is required to better understand how we can help women to overcome these by developing and utilising patient-reported outcomes [69].

Auditable topics

- Proportion of women with GTN registered with the relevant screening centre (100%), including:
 - complete molar pregnancy/partial molar pregnancy
 - twin pregnancy with complete or partial molar pregnancy
 - limited macroscopic or microscopic molar change suggesting possible complete or partial molar pregnancy/choriocarcinoma

- PSTT or ETT
- atypical PSNs.
- Proportion of women with a histological diagnosis of complete molar pregnancy who have an ultrasound diagnosis of molar pregnancy prior to uterine removal.
- Proportion of women who undergo medical management for removal of pregnancy tissue with an ultrasound diagnosis of complete molar pregnancy.

Useful links and support groups

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Gestational trophoblastic disease. Information for you. London: RCOG; 2011.
- Molar Pregnancy – Support & Information [<http://www.molarpregnancy.co.uk>].
- Charing Cross Gestational Trophoblast Disease Service [www.hmole-chorio.org.uk/].
- The Sheffield Trophoblastic Disease Centre [<http://stdc.group.shef.ac.uk/>].
- Tommy's -Molar pregnancy stories [<https://www.tommys.org/pregnancy-information/pregnancy-complications/pregnancy-loss/molar-pregnancy/molar-pregnancy-stories>].
- Miscarriage Association [www.miscarriageassociation.org.uk/information/molar-pregnancy/].

Disclosures of interest

JT has declared no conflicts of interest. BWH has declared no conflicts of interest. MS has declared no conflicts of interest. Full disclosures of interest for the developers, Guidelines Committee and peer reviewers are available to view online as supporting information.

Funding

All those involved in the development of the Green-top Guidelines, including the Guidelines Committee, Guidelines Committee co-chairs, guideline developers, peer reviewers and other reviewers, are unpaid volunteers and receive no direct funding for their involvement in producing the guideline. The only exception to this are the Guidelines Committee members who receive reimbursement for the expenses for attending the Guidelines Committee meetings for standard RCOG activities; this is standard as per RCOG rules.

Appendix 1

Explanation of guidelines and evidence levels

Clinical guidelines are: 'systematically developed statements which assist clinicians and patients in making decisions about appropriate treatment for specific conditions'. Each guideline is systematically developed using a standardised methodology. Exact details of this process can be found in Clinical Governance Advice No. 1 *Development of RCOG Green-top Guidelines* (available on the RCOG website at <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). These recommendations are not intended to dictate an exclusive course of management or treatment. They must be evaluated with reference to individual patient needs, resources and limitations unique to the institution and variations in local populations. It is hoped that this process of local ownership will help to incorporate these guidelines into routine practice. Attention is drawn to areas of clinical uncertainty where further research may be indicated.

The evidence used in this guideline was graded using the scheme below and the recommendations formulated in a similar fashion with a standardised grading scheme.

| Classification of evidence levels | | Grades of Recommendation | |
|-----------------------------------|---|-----------------------------|---|
| 1++ | High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a very low risk of bias | Grades of Recommendation: A | At least one meta-analysis, systematic reviews or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results |
| 1+ | Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias | Grades of Recommendation: B | A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+ |
| 1- | Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or (RCTs) with a high risk of bias | Grades of Recommendation: C | A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++ |
| 2++ | High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal | Grades of Recommendation: D | Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+ |
| 2+ | Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal | Good Practice Points | |
| 2- | Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal | Grade of recommendation: ? | Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group |
| 3 | Non-analytical studies, e.g. case reports, case series | | |
| 4 | Expert opinion | | |

This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by: **Professor J Tidy FRCOG, Sheffield; Professor M Seckl, Imperial College London; Professor BW Hancock FRCP, University of Sheffield**

and peer-reviewed by: Dr RS Berkowitz MD, Boston, MA, USA; British Society of Urogynaecology; Dr PFW Chien FRCOG, Dundee; Mrs A Diyaf MRCOG, Bridgend; Mr D Fraser FRCOG, Norwich; Ms A Gorry MRCOG, London; Dr M Gupta MBBS, MRCOG, Leicester; Professor P Martin-Hirsch, Lancashire Teaching Hospitals; Miscarriage Association; UK National Screening Committee; Dr JA Ross FRCOG, London; Professor NJ Sebire FRCOG, London; Dr E Toeima, MRCOG, London; and Dr NE van Trommel MD, PhD, Amsterdam.

Committee lead reviewers were: Dr A El-Ghobashy MRCOG, Wolverhampton; Dr R Davies, Thames Valley¹; and Dr S Hussain, Guildford².

¹from October 2018 ²until October 2018

The chairs of the Guidelines Committee were: Dr MA Ledingham FRCOG, Glasgow¹; Dr B Magowan FRCOG, Melrose¹; and Dr AJ Thomson MRCOG, Paisley².

¹co-chairs from June 2018 ²until May 2018

All RCOG guidance developers are asked to declare any conflicts of interest. A statement summarising any conflicts of interest for this guideline is available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg38/>.

The final version is the responsibility of the Guidelines Committee of the RCOG.

The guideline will be considered for update 3 years after publication, with an intermediate assessment of the need to update 2 years after publication.

DISCLAIMER

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists produces guidelines as an educational aid to good clinical practice. They present recognised methods and techniques of clinical practice, based on published evidence, for consideration by obstetricians and gynaecologists and other relevant health professionals. The ultimate judgement regarding a particular clinical procedure or treatment plan must be made by the doctor or other attendant in the light of clinical data presented by the patient and the diagnostic and treatment options available.

This means that RCOG Guidelines are unlike protocols or guidelines issued by employers, as they are not intended to be prescriptive directions defining a single course of management. Departure from the local prescriptive protocols or guidelines should be fully documented in the patient's case notes at the time the relevant decision is taken.

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

24-26 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

27

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ГалMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:



ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



ЗА ПІДТРИМКИ:

Міністерства охорони здоров'я України
Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
Управління охорони здоров'я ЛМР

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®

АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed

www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/



V МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
12–13 листопада 2022 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово 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