ISSN: 2706-8757

Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

2 (94) 2023
Наш підписний індекс 22811

АКУШЕРСТВО

ГІНЕКОЛОГІЯ

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2023

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498)08)80
+3 097 110)34)20
pediatr@med)expert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ

ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладами, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Український журнал Перинатологія і педіатрія»

«Український журнал Здоров'я жінки»

«Сучасна педіатрія. Україна»

«Хірургія дитячого віку. Україна»

Всі журнали включені у Перелік наукових фахових видань України (категорії А та Б), у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.

Читайте нас на сайті: http://medexpert.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

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. Київофесор, заст. директора ДУ «ІПАГ» М*

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 перморбідних 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*

НАУКОВИЙ КОНСУЛЬТАНТ: **Венцківський Борис Михайлович** — *чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця*

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**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР: **Шейко Ірина Олександрівна**
ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН: **Щербатих Володимир Станіславович**

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

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

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

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

Видається з 1999 р.
Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
Протокол № 08 від 08.06.2023
Підписано до друку 27.06.2023

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. №28.06/01 від 28.06.2023
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

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

«Український журнал Перинатологія і Педіатрія» включено до науковометричних, реферативних та пошукових баз даних: Scopus, DOAJ, BASE, Sherpa Romeo, Hinary, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), «Джерело».

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 2023
©Бахтіярова Д.О., 2023

Київ 2023

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

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

UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-SHEAF	**Antypkin Yuriy Gennadyovich** — *Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv* **Davidova Yuliya Volodimyrivna** — *Professor of the Medical Sciences, Professor, the Master of Public Administration, the Head of obstetrical problems of an extragenital pathology department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv*
DEPUTY HEAD EDITOR:	**Dronova Victoria Leonidivna** — *Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv* **Kvashnina Lyudmila Viktorivna** — *Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the medical problems of healthy child and premorbid conditions department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv* **Omelchenko Lyudmila Ivanivna** — *Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv*
SCIENTIFIC ADVISER:	**Ventskivsky Borys Mykhailovych** — *Corresponding member of NAMS of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and gynecology No.1 of A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv*
ACADEMIC SECRETARY:	**Marushko Roctislav Vlolodymyrovich** — *doctor of medical sciences, head of the department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv*
PROJECT DIRECTOR	**Bakhtiarova Dana Olegivna**
EXECUTIVE EDITOR	**Sheiko Irina Olexandrivna**
LAYOUT AND DESIGN	**Shcherbatykh Vlolodymyr Stanislavovych**

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)
Kyrylova L.G. (Kyiv, Ukraine)
Korenev M.M. (Kharkiv, Ukraine)
Labbe A. (Clermont-Ferrand-d'Estend, France)
Lazorishinetc V.V. (Kyiv, Ukraine)
Lapshyn V.F. (Kyiv, Ukraine)
Livi P. (Florence, Italy)
Limanska A.Yu. (Kyiv, Ukraine)
Medvedev M.V. (Dnipro, Ukraine)
Nakonechna A. (Great Britain)
Nyan'kovskyi S.L. (Lviv, Ukraine)
Ogorodnyk A.O. (Kyiv, Ukraine)
Rudzeviciene O. (Vilnius, Lithuania)
Sliepov O.K. (Kyiv, Ukraine)
Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Husain S. (London, Great Britain)
Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC
Certificate of State Registration КВ 24103-13943 ПР from 02.08.2019

Published since 1999 y.
Publishing frequency — 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 08 from 08.06.2023
Passed for printing 27.06.2023

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. 28.06/01 from 28.06.2023
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:
Scopus, DOAJ, Hinari, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

©SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 2023
©Bakhtiyarova D.O., 2023

Kyiv 2023

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS
Scientific and Practical journal

2 (94) 2023

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю.
Корекція функції ендотелію — нова ціль профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із серцево-судинною патологією **7**

Дука Р.В., Березницький Я.С., Дука Ю.М.
Аналіз ефективності впливу баріатричних втручань у жінок із морбідним ожирінням і відновлення в них менструальної та репродуктивної функції **13**

Татарчук Т.Ф., Марушко Р.В., Дудіна О.О.
Тенденції основних предикторів вагітності високого ризику **22**

Бєлка К.Ю., Кучин Ю.Л., Говсєєв Д.О., Сажин Д.С., Сіренко І.В.
Впровадження чек-листа «Безпечна хірургія»: сприйняття пацієнтками під час операції кесаревого розтину **29**

Давидова Ю.В., Мар'ясова О.В., Лиманська А.Ю., Кравець О.М.
Особливості управління болем у вагітних та породіль **35**

Ісмаілов Р.І., Камінський А.В., Чайка К.В., Коломійченко Т.В.
Перинатальні наслідки інноваційної тактики лікування звичного невиношування вагітності при істміко-цервікальній недостатності **42**

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Davydova Iu.V., Lymanska A.Yu.
Correction of the function of the endothelium is a new goal of prevention and treatment of arterial hypertension in patients with cardiovascular pathology **7**

Duka R.V., Bereznitsky Ya.S., Duka Yu.M.
Analysis of the effectiveness of bariatric interventions in women with morbid obesity on the restoration of their menstrual and reproductive function **13**

Tatarchuk T.F., Marushko R.V., Dudina O.O.
Trends in major predictors of high-risk pregnancy **22**

Belka K.Yu., Kuchyn Yu.L., Hovseev D.O., Sazhyn D.S., Sirenko I.V.
Implementation of the «Safe Surgery» checklist: perception by patients during Caesarean section operation **29**

Davydova Iu.V., Maryasova O.V., Lymanska A.Yu., Kravets O.M.
Peculiarities of pain management in pregnant women and women in labor **35**

Ismailov R.I., Kaminskyi A.V., Chaika K.V., Kolomiichenko T.V.
Perinatal consequences of innovative tactics for the treatment of recurrent miscarriage in isthmic-cervical insufficiency **42**

Говсєєв Д.О., Романенко А.М.
Жіночий досвід у перинатальному періоді **51** *Govsieiev D.O., Romanenko A.M.*
Women's experience during the perinatal period

Конопліцький В.С., Клименко С.В., Коробко Ю.Є.
Рівень післяопераційних ускладнень при хірургічній патології органів черевної порожнини та порожнини таза в дівчат **57** *Konoplitsky V.S., Klymenko S.V. , Korobko Y.Ye.*
Level of postoperative complications in surgical pathology of the abdominal cavity and pelvic cavity in girls

Подольський В.В., Антипкін Ю.Г., Подольський Вл.В., Уманець Т.Р., Лівщиць Л.А., Камінська Т.М., Емір—Усеінова Д.А.
Характеристика епігенетичних факторів COVID-19 жінок фертильного віку, мешканок Харківської області, що перенесли коронавірусне інфікування **65** *Podolskyy V.V., Antypkin Yu.G., Podolskiy Vl.V., Umanets T.R., Livshits L.A., Kaminska T.M., Emir–Useinova D.A.*
Characteristic of epigenetic factors of COVID-19 of fertile aged women residents of the Kharkiv region of Ukraine who have undergone coronavirus infection

К.О. Спічак, Д.О. Говсєєв
Аналіз перинатальних результатів у вагітних з артеріальною гіпертензією в Польщі та Україні під час конфлікту (англійською) **70** *K.O. Spichak, D.O. Govsieiev*
An analysis of perinatal outcomes in pregnant women with arterial hypertension in Poland and Ukraine during times of conflict (in English)

Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Горбань Н.Є.
Порівняльний аналіз поширеності та структури порушень нічного снув дітей з розладами нейророзвитку під час воєнного і мирного часу **77** *Antipkin Yu.G., Kirilova L.G., Miroshnikov O.O., Horban N.E.*
Comparative analysis of the prevalence and structure of night sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders in wartime and peacetime

Товарницька А.О.
Прогнозування ризику розвитку бронхолегеневої дисплазії в передчасно народжених дітей **91** *Tovarnytska A.O.*
Bronchopulmonary dysplasia risk prediction in prematurely born children

Большова О.В., Маліновська Т.М., Спринчук Н.А., Кваченюк Д.А., Лукашук І.В., Пахомова В.Г., Вишневська О.А., Самсон О.Я.
Вітамін D, вітамін D-зв'язуючий білок і паратгормон у дітей і підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу **97** *Bolshova O.V., Malinovska T.M., Sprynchuk N.A., Kvacheniuk D.A., Lukashuk I.V., Pakhomova V.G., Vyshnevska O.A., Samson O.Ya.*
Vitamin D, vitamin D-binding protein and parathyroid hormone in childrenand adolescents with obesity and dysfunction of the hypothalamus

Муквіч О.М., Омельченко Л.І., Матвієнко І.М., Ігнатова Т.Б., Вдовіна Н.М.
Розлади ендотеліальної функції в дітей, які перехворіли на інфекцію COVID-19

Лісецька І.С.
Вплив комплексного лікування захворювань тканин пародонту на показники антиоксидантно-прооксидантних систем в осіб підліткового та юнацького віку

ОГЛЯДИ

Колоскова О.К., Косаковський А.Л.
Порушення носового дихання в дітей: причини, наслідки, сучасні погляди на корекцію та профілактику (огляд літератури)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Бик П.Л., Криворчук І.Г., Лещишин І.М., Дмитрієва К.М.
Циторедуктивне хірургічне лікування гігантського метастазу колоректального раку в яєчник. Клінічний випадок

Банадига Н.В.
Труднощі діагностики гістіоцитарного некротизуючого лімфаденіту

Наумчик О.М., Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю., Олійник В.С.
Випадок тяжкої імунної тромбоцитопенії під час вагітності

106 *Mukvich O.M., Omelchrnko L.I., Matviyenko I.N., Ignatova T.B., Vdovina N.M.*
Endothelial function disorders in children with COVID-19 infection: results of own study

113 *Lisetska I.S.*
Influence of complex treatment of periodontal tissue diseases on the indices of antioxidant and prooxidant systems in teenagers and young adults

REVIEWS

121 *Koloskova O.K., Kosakovskyi A.L.*
Disorder of nose breathing in children: causes, consequences, modern views on correction and prevention (literature review)

CLINICAL CASE

128 *Byk P.L., Kryvorchuk I.G., Leschishin I.M., Dmitrieva K.M.*
Cytoreductive surgical treatment of giant metastasis of colorectal cancer in the ovary (clinical case)

135 *Banadyha N.V.*
Difficulties in the diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis

142 *Naumchik A.M., Davydova Iu.V., Lymanska A.Yu., Oliynyk V.S.*
Clinical case of severe immune thrombocytopenia during pregnancy

10 РОКІВ
СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ

ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

- ПОСИЛЕННЯ КРОВОТОКУ В СИСТЕМІ «МАТІР-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» НА 37,7%,
- ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ЗВУР В 4 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В 2,3 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА 11,5% [1]

Курс лікування: Тівортін 4,2 % р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів. Далі Тівортін аспартат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крап./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крап./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтесь до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L- аргинина . С.С. Лубяная, И.В. Стрижакова. Здоровье женщины , №8 (54), 2010г.

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua
ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08
www.tivortin.com

УДК 618.3:616.12-008.331.1:616-092.6-08-039.71

Ю.В. Давидова[1], А.Ю. Лиманська[1,2]

Корекція функції ендотелію — нова ціль профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із серцево-судинною патологією

[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової» НАМН України, м. Київ
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 7-12; doi 10.15574/PP.2023.94.7

For citation: Davydova IuV, Lymanska AYu. (2023). Correction of the function of the endothelium is a new goal of prevention and treatment of arterial hypertension in patients with cardiovascular pathology. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 7-12. doi: 10.15574/PP.2023.94.7.

Мета — визначити у вагітних з артеріальною гіпертензією динаміку показників прогеніторів ендотеліоцитів (ЕРС) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) як маркерів ефективності корекції ендотеліальної дисфункції на тлі терапії L-аргініном (Тівортін, виробництва «Юрія-фарм»).

Матеріали та методи. Досліджуваних вагітних поділено на дві групи: жінки з артеріальною гіпертензією в терміні 12–15 тижнів вагітності (n=29) та з вродженими не оперованими вадами серця в терміні 12–14 тижнів вагітності (n=21). Контрольну групу становили 40 здорових вагітних. Обстеження проведено до початку перорального застосування L-аргініну (Тівортіну аспартату) та через 7–8 тижнів після початку терапії. Тівортін аспартат призначали перорально по 1 мірна ложка 5 разів на добу впродовж 6 тижнів.

Дослідження рівня ЕРС (фенотип CD45+/CD34+ периферичної крові) виконано методом проточної цитометрії за допомогою реагентів для визначення кластерів диференціювання CD34, CD45 виробництва «Beckman Coulter Inc.». Результати представлено у відсотках ЕРС від загальної кількості лейкоцитів, а також в абсолютних величинах — кількості клітин на 1 мл крові в абсолютних величинах. Рівень ADMA в плазмі визначено шляхом непрямої імуноферментної методики із застосуванням тест-системи «ADMA ELISA» (виробник «Immunodiagnostik AG», Німеччина). Референтними величинами для вагітних прийнято 0,26–0,60 мкмоль/л.

Результати. Після проведеного лікування L-аргініном (Тівортін) зменшився показник ADMA порівняно з висхідними даними в досліджуваних групах вагітних. Так, у вагітних з артеріальною гіпертензією показник ADMA зменшився майже на 15%, що є маркером поліпшення ендотеліальної функції. Така сама динаміка спостерігалася і в групі жінок із вродженими вадами серця. В обох досліджуваних групах вагітних кількість ЕРС збільшилася майже на 10% після додавання L-аргініну (Тівортін) до комплексу лікування. Відмічалася позитивна кореляція між зменшенням середнього рівня систолічного артеріального тиску, збільшенням кількості ЕРС і зменшенням показника ADMA після комплексного лікування. Дослідження довели наявність прямої кореляції (r=0,75) між рівнем артеріального тиску та кількістю ЕРС та зворотну кореляцію (r=-0,68) між рівнем артеріального тиску та показником ADMA. Зниження рівня артеріального тиску під час лікування супроводжувалося поліпшенням функції ендотелію, а саме — збільшенням кількості ЕРС переважно за рахунок вазодилатуючого потенціалу ендотелію. Також спостерігалося зменшення показника ADMA на тлі зниження рівня систолічного артеріального тиску під час лікування.

Висновки. Встановлено клінічну значущість показника ADMA як специфічного маркера в пацієнтів з артеріальною гіпертензією: спостерігається достовірне його підвищення в пацієнтів із серцево-судинною патологією, зокрема з артеріальною гіпертензією, що підтверджує роль ендотеліальної дисфункції як провідного патогенетичного фактора розвитку артеріальної гіпертензії за відсутності анатомічних і патологічних змін судин. Концепція терапії супроводу у хворих із серцево-судинною патологією має на меті відновити адекватну біодоступність NO шляхом призначення екзогенного L-аргініну. Виходячи з отриманих результатів дослідження впливу препарату L-аргініну (Тівортін) на кількість ЕРС, які беруть активну участь у репарації ушкодженого ендотелію, можна зробити висновок, що цей препарат позитивно впливає на прогноз життя у хворих з артеріальною гіпертензією, відновлюючи функцію ендотелію.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: функція ендотелію, прогенітори ендотеліоцитів, асиметричний диметиларгінін, L-аргінін, вагітність, артеріальна гіпертензія.

Correction of the function of the endothelium is a new goal of prevention and treatment of arterial hypertension in patients with cardiovascular pathology

Iu.V. Davydova[1], A.Yu. Lymanska[1,2]

[1]SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
[2]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to determine the dynamics of endothelial progenitor cells (EPCs) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in pregnant women with hypertension as markers of the effectiveness of endothelial dysfunction correction on the background of L-arginine therapy (Tivortin, manufactured by Yuria-Pharm).

Materials and methods. The study pregnant women were divided into two groups: women with hypertension at 12–15 weeks of gestation (n=29) and women with congenital heart disease at 12–14 weeks of gestation (n=21). The control group consisted of 40 healthy pregnant

women. The examination was conducted before the start of oral L-arginine (Tivortin aspartate) and 7–8 weeks after the start of therapy. Tivortin aspartate was administered orally 1 measuring spoon 5 times a day for 6 weeks.

The study of the level of EPCs (CD45+/CD34+ phenotype of peripheral blood) was performed by flow cytometry using reagents for the determination of CD34, CD45 differentiation clusters produced by Beckman Coulter Inc. The results are presented in % of ERC from the total number of leukocytes, as well as in absolute values — the number of cells per 1 ml of blood in absolute values. The level of ADMA in plasma was determined by an indirect enzyme-linked immunosorbent assay using the ADMA ELISA test system (manufactured by Immunodiagnostik AG, Germany). The reference values for pregnant women are 0.26–0.60 μmol/l.

Results. After treatment with L-arginine (Tivortin), the ADMA index decreased compared to baseline data in the studied groups of pregnant women. Thus, in pregnant women with hypertension, ADMA decreased by almost 15%, which is a marker of improved endothelial function. The same dynamics was observed in the group of women with congenital heart disease. In both study groups of pregnant women, the number of EPCs increased by almost 10% after the addition of L-arginine (Tivortin) to the treatment complex. There was a positive correlation between a decrease in mean systolic blood pressure, an increase in EPCs and a decrease in ADMA after complex treatment. Studies have shown a direct correlation (r=0.75) between blood pressure and the number of EPCs and an inverse correlation (r=-0.68) between blood pressure and ADMA. The reduction in blood pressure during treatment was accompanied by an improvement in endothelial function, namely, an increase in the number of EPCs, mainly due to the vasodilation potential of the endothelium. There was also a decrease in ADMA against the background of a decrease in systolic blood pressure during treatment.

Conclusions. The clinical relevance of asymmetric dimethylarginine as a specific marker in patients with hypertension has been established: a significant increase in its level is observed in patients with cardiovascular disease, in particular, with hypertension, which confirms the role of endothelial dysfunction as a leading pathogenetic factor in the development of hypertension in the absence of anatomical and pathological changes in the vessels. The concept of maintenance therapy in patients with cardiovascular disease aims to restore adequate NO bioavailability by administering exogenous L-arginine. Based on the results of the study of the effect of L-arginine (Tivortin) on the index of EPCs, which are actively involved in the repair of damaged endothelium, it can be concluded that this drug has a positive effect on the prognosis of life in patients with hypertension, restoring endothelial function.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: endothelial function, endothelial progenitor cells, asymmetric dimethylarginine, L-arginine, pregnancy, arterial hypertension.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) дотепер залишаються основною причиною інвалідності й смертності, незважаючи на значну кількість фундаментальних і клінічних досліджень, на яких базуються сучасні протоколи лікування цієї патології.

Дисфункція ендотелію є обов'язковим компонентом патогенезу практично всіх ССЗ, у тому числі атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності. Дисфункція ендотелію також бере участь у патогенезі запальних реакцій, аутоімунних процесів, цукрового діабету, тромбозу, сепсису, зростання злоякісних пухлин тощо. Механізм участі ендотелію у виникненні та розвитку різних патологічних станів багатогранний і пов'язаний не тільки з регуляцією судинного тонусу, але й з участю в процесах атерогенезу, тромбоутворення, захисту цілісності судинної стінки тощо.

Порушена біодоступність NO, характерна ознака ендотеліальної дисфункції, може бути спричинена підвищеним утворенням активних форм кисню, зниженням важливого кофактора для NO-синтази, зменшенням біодоступності L-аргініну [3] і/або посиленням функції ендогенних інгібіторів NO-синтетази, таких як асиметричний диметиларгінін (ADMA) [3,4,11,13]. Вважається, що ADMA відіграє одну з основних ролей у виникненні ендотеліальної дисфункції [11]. Так, позитивна кореляція між ендотеліальною дисфункцією та показником ADMA спостерігається в пацієнтів з есенціальною гіпертензією, гіперхолестеринемією і хронічною хворобою нирок.

На сьогодні зростає кількість доказів того, що ADMA відіграє важливу роль у регуляції судинного тонусу та артеріального тиску (АТ) як у здорових людей, так і при різних нозологічних станах [1,2,11]. Є дані щодо існування двох можливих механізмів, за допомогою яких ADMA приводить до підвищення АТ: 1) ADMA може проявляти вазоконстрикторний/пресорний ефект шляхом інгібування ендотеліальної активності NO-синтази та активації ренін ангіотензин альдостеронової системи; 2) ADMA пригнічує ниркову екскрецію натрію шляхом зниження біодоступності NO в нирках [7,9].

Усе більше доказів, що ендотеліальна дисфункція пов'язана з альбумінурією. Викликана ADMA ендотеліальна дисфункція при гіпертензивних розладах вагітності [8,12] може відігравати ключову роль у розвитку протеїнурії. Це припущення підтверджується звітом про те, що ADMA пошкоджує клубочковий фільтраційний бар'єр і згодом підвищує проникність

клубочків для альбуміну аналогічно патогенезу при синдромі капілярного витоку. Підвищена ендотеліальна дисфункція, викликана ADMA, може призводити до підвищення АТ і розвитку альбумінурії та ураження нирок, що, своєю чергою, сприяє патофізіології гіпертензивних розладів вагітності. Протидія збільшенню показника ADMA може бути додатковою терапевтичною опцією для лікування артеріальної гіпертензії в невагітних і гіпертензивних розладів у вагітних.

Периферична кров людини містить попередники ендотеліальних клітин, які відіграють важливу роль у процесах репарації ушкодженого ендотелію. Достатня кількість прогеніторів ендотеліоцитів (EPC) сприяє нормальному ангіогенезу та зберігає цілісність ендотеліального прошарку судин, а визнання цього значно поліпшує розуміння регуляторних механізмів судинного гомеостазу [5,6].

Для ефективності процесу ангіогенезу слід покращити функцію ендотелію судин, що, своєю чергою, має сприяти прискоренню синтезу факторів ангіогенезу.

На сьогодні переконливо доведено, що дисфункція ендотелію є потужним і незалежним фактором прогнозу: суттєве порушення цілісності ендотеліального шару судинної стінки призводить до тромбоутворення і є тригером виникнення негативних серцево-судинних подій (інсульт, інфаркт). Зниження рівнів EPC зумовлює дисфункцію ендотелію за рахунок пригнічення його регенерації, що в кінцевому результаті веде до прогресування дисфункції. Цю гіпотезу підтверджують експериментальні дані, які показують, що виразність пов'язаної з віком дисфункції ендотелію корелює з підвищенням інтенсивності апоптозу ендотеліоцитів і зменшенням їхньої кількості.

На сьогодні необхідною є корекція ендотеліальної дисфункції як важлива опція лікування пацієнтів із серцево-судинною патологією, зокрема з артеріальною гіпертензією. Модифікація способу життя та медикаментозне лікування, звісно, сприяють зменшенню виразності дисфункції ендотелію. Але концепція терапії супроводу у хворих із ССЗ має на меті відновлення адекватної біодоступності NO. У цьому аспекті один із найперспективніших напрямів — використання природнього попередника NO — L-аргініну [9]. L-аргінін ефективно знижує продукцію та концентрацію вільних радикалів у плазмі й тканинах (NO — потужний ендогенний антиоксидант). Також L-аргінін пригнічує синтез ADMA, адгезії протеїнів і синтез ендотеліну-1 (потужного ендогенного вазоконстриктора та стимулятора проліферації й міграції гладеньких міоцитів судинної стінки), зменшує активацію й адгезію лейкоцитів до ендотелію.

Хоча концентрація L-аргініну в плазмі крові не зменшена в більшості хворих (виняток — хворі в термінальній стадії гемодіалізу з хронічною хворобою нирок), його локальна біодоступність для NO може бути зниженою внаслідок підвищеної активності L-аргіназ, які конкурують із NO-синтазою за субстрат (вони метаболізують L-аргінін до орнітину та сечовини).

У хворих з артеріальною гіпертензією в плазмі крові істотно підвищена концентрація конкурентного антагоніста L-аргініну — ADMA, який є необоротним інгібітором NO-синтази. Тобто L-аргінін, конкуруючи з ADMA за NO-синтазу, поліпшує біосинтез NO і тим самим стимулює ендотелійзалежну вазодилатацію в пацієнтів із дисфункцією ендотелію. З іншого боку, L-аргінін сприяє підвищенню кількості EPC і також впливає на відновлення ендотелію та корекцію ендотеліальної дисфункції.

Мета дослідження — визначити у вагітних з артеріальною гіпертензією динаміку показників EPC та ADMA як маркерів ефективності корекції ендотеліальної дисфункції на тлі терапії L-аргініном (Тівортін, виробництва «Юрія-фарм»).

Матеріали та методи дослідження

Досліджуваних вагітних (90 пацієнток) поділено на дві групи: жінки з артеріальною гіпертензією в терміні 12–15 тижнів вагітності (n=29) та з вродженими не оперованими вадами серця в терміні 12–14 тижнів вагітності (n=21). Контрольну групу становили 40 здорових вагітних. Обстеження проведено до початку перорального застосування L-аргініну (Тівортіну аспартату) та через 7–8 тижнів після початку терапії. Тівортін аспартат призначали перорально по 1 мл 5 разів на добу впродовж 6 тижнів.

Дослідження рівня EPC (фенотип CD45+/CD34+ периферичної крові) виконано методом проточної цитометрії за допомогою реагентів для визначення кластерів диференціювання CD34, CD45 виробництва «Beckman Coulter Inc.». Результати представлено у відсотках EPC від загальної кількості лейкоцитів, а також в абсолютних величинах —

Таблиця

Динаміка показників прогеніторів ендотеліоцитів та асиметричного диметиларгініну до і після терапії L-аргініном (Тівортін)

Група вагітних	До лікування			Після лікування		
	EPC		ADMA (мкмоль/л)	EPC		ADMA
	% EPC від загальної кількості лейкоцитів	абс. кількість EPC в 1 мл		% EPC від загальної кількості лейкоцитів	абс. кількість EPC в 1 мл	
З артеріальною гіпертензією	0,032±0,004	2552±98,2	0,68±0,03	0,039±0,003*	2961±100,1*	0,57±0,03*
З вродженими вадами серця	0,036±0,005	2513±102,2	0,74±0,04	0,044±0,002*	2860±99,4*	0,62±0,02*
Контрольна	0,048±0,003	3494±99,4	0,50±0,05			

Примітка: * — достовірність різниці між показниками в групах (p<0,005).

кількості клітин на 1 мл крові в абсолютних величинах. Рівень АДМА в плазмі визначено шляхом непрямої імуноферментної методики із застосуванням тест-системи «ADMA ELISA» (виробник — «Immunodiagnostik AG», Німеччина). Референтними величинами для вагітних прийнято 0,26–0,60 мкмоль/л.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Дані обстеження наведено в таблиці.

За даними таблиці, висхідний рівень показника ADMA до лікування становив 0,74±0,04 мкмоль/л у жінок із вродженими вадами серця та 0,68±0,03 мкмоль/л у пацієнток з артеріальною гіпертензією, що достовірно вище ніж аналогічні показники в контрольній групі. Зауважимо, що цей показник був вищим у жінок із вродженими вадами серця, що вказує на наявність вираженої ендотеліальної дисфункції.

Після проведеного лікування L-аргініном (Тівортін) показник ADMA зменшився порівня-

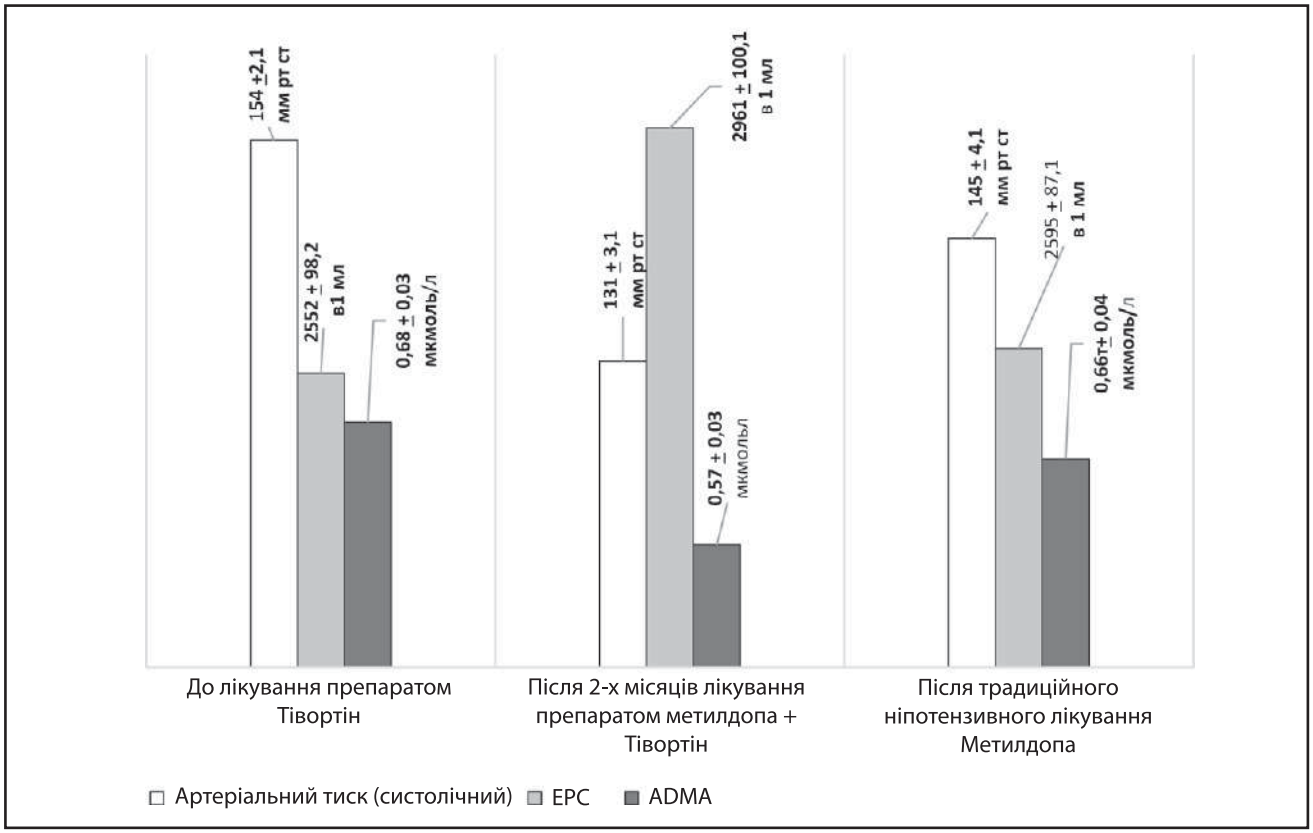


Рис. Динаміка показника систолічного артеріального тиску та маркерів ендотеліальної дисфункції залежно від отриманого лікування

но з висхідними даними в досліджуваних групах вагітних. Так, у вагітних з артеріальною гіпертензією цей показник зменшився майже на 15%, що є маркером поліпшення ендотеліальної функції. Така сама динаміка спостерігалася і в групі жінок із вродженими вадами серця (табл.).

Відомо, що зниження кількості ЕРС призводить до порушення відновлення цілісності ендотеліального шару судин. Наслідками цього є посилення існуючої ендотеліальної дисфункції, що, своєю чергою, є провідним фактором ризику виникнення серцево-судинної патології. Тому важливим є визначення впливу L-аргініну на кількість ЕРС.

Встановлено, що кількість ЕРС збільшилася майже на 10% в обох групах вагітних після доповнення схеми L-аргініном (Тівортін).

Важливо зазначити, що виявлено позитивну кореляцію між зменшенням середнього рівня систолічного АТ, збільшенням кількості ЕРС і зменшенням показника ADMA після комплексного лікування (рис.).

За даними літератури, у дослідженні ReHOT [10] визначено позитивну кореляцію між показником ADMA як маркера ендотеліальної дисфункції та інгібітора активності NO-синтази і динамікою рівня АТ під впливом лікування в невагітних пацієнток.

Враховуючи високий відсоток ускладнень у вагітних із гіпертензивними розладами, важливим завданням сучасної медицини є визначення додаткових опцій лікування щодо впливу на корекцію ендотеліальної дисфункції в такого контингенту хворих.

У наведеному нами дослідженні доведено пряму кореляцію (r=0,75) між рівнем АТ та кількістю ЕРС і зворотну кореляцію між рівнем АТ та показником ADMA (r=-0,68).

За даними рисунка, зниження рівня АТ під час лікування супроводжувалося поліпшенням функції ендотелію, а саме — збільшенням кількості ЕРС переважно за рахунок вазодилатуючого потенціалу ендотелію. Також слід відмітити, що показник ADMA зменшувався на тлі зниження рівня систолічного АТ під час лікування (до лікування рівень систолічного АТ становив 154±2,1 мм рт. ст., показник ADMA — 0,68±0,03 мкмоль/л, а на тлі лікування — відповідно 136±3,1 мм рт. ст. і 0,57±0,03 мкмоль/л).

Слід зазначити, що ЕРС та ADMA в пацієнтів, які отримували традиційне гіпотензивне лікування, не мали тенденції до змін (рис.), що доводить факт відсутності впливу на ендотелій гіпотензивних препаратів і, як наслідок, обмеження вазодилатуючої функції здорового ендотелію.

Отримані дані показують позитивний вплив лікування L-аргініном на корекцію ендотеліальної дисфункції у вагітних із серцево-судинною патологією і, як результат, на якість життя (нормалізація АТ, поліпшення загального самопочуття, повернення до звичного стилю життя жінки). Відомо, що утримання АТ у межах норми для цього контингенту хворих сприяє покращенню прогнозу життя (тривалості) за рахунок зменшення ризику виникнення серцево-судинних ускладнень (інфаркт, інсульт) та передчасного виснаження міокарда.

Висновки

Збереження структурної та функціональної цілісності ендотелію має важливе значення для підтримання судинного гомеостазу. Порушення функції ендотелію розглядається як основний механізм розвитку ССЗ, зокрема артеріальної гіпертензії. Ендотеліальна дисфункція — це потужний та незалежний фактор прогнозу.

Встановлено клінічну значущість ADMA як специфічного маркера в пацієнтів з артеріальною гіпертензією: спостерігається достовірне його підвищення в пацієнтів із серцево-судинною патологією, зокрема з артеріальною гіпертензією, що підтверджує роль ендотеліальної дисфункції як провідного патогенетичного фактора розвитку артеріальної гіпертензії за відсутності анатомічних і патологічних змін судин.

Концепція терапії супроводу у хворих із серцево-судинною патологією має на меті відновити адекватну біодоступність NO шляхом призначення екзогенного L-аргініну.

За отриманими результатами дослідження впливу препарату L-аргініну (Тівортін) на показник ЕРС, які беруть активну участь у репарації ушкодженого ендотелію, можна зробити висновок, що вищезазначений препарат позитивно впливає на прогноз життя у хворих з артеріальною гіпертензією, відновлюючи функцію ендотелію.

Важливим є факт зниження показника ADMA після лікування L-аргініном (Тівортін). Визначається позитивна кореляція між зменшенням показника ADMA як маркера ен-

дотеліальної дисфункції, інгібітора активності NO-синтази і зниженням рівня систолічного артеріального тиску під впливом лікування L-аргініном у вагітних з артеріальною гіпертензією.

Ефективність лікування доводить встановлена негативна кореляція між рівнем АТ і кількістю ЕРС (зменшення рівня систолічного АТ і збільшення кількості ЕРС).

Результати дослідження свідчать, що корекція функції ендотелію стає новою ціллю терапії й профілактики артеріальної гіпертензії та її ускладнень.

Показники ADMA та ЕРС можуть бути маркерами ефективності терапевтичного лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Anderssohn M, Maass LM, Diemert A et al. (2012). Severely decreased activity of placental dimethylarginine dimethylaminohydrolase in pre-eclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 161: 152–156.
2. Böger RH, Diemert A, Schwedhelm E et al. (2010). The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia. Gynecol Obstet Invest. 69: 1–13.
3. Boger RH. (2007). The pharmacodynamics of L-arginine. J Nutr. 137: S1650-S1655.
4. Cooke JP. (2000). Dose ADMA cause endothelial dysfunction? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 20: 2032–2037.
5. Fuyong Du, Jun Zhou, Ren Gong et al. (2012). Endothelial progenitor cells in atherosclerosis. Front Biosci. 17: 2327–2349.
6. Handgretinger R, Kuçi S. (2013). CD133-Positive Hematopoietic Stem Cells: From Biology to Medicine. Adv Exp Med Biol. 777: 99–111.
7. Hasegawa K, Wakino S, Tatematsu S et al. (2007). Role of asymmetric dimethylarginine in vascular injury in transgenic mice overexpressing dimethylarginie dimethylaminohydrolase 2. Circ Res. 101: e2–e10.
8. Lu TM, Chung MY, Lin CC et al. (2011). Asymmetric dimethylarginine and clinical outcomes in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 6: 1566–1572.
9. Luo Z, Teerlink T, Griendling K et al. (2010). Angiotensin II and NADPH oxidase increase ADMA in vascular smooth muscle cells. Hypertension. 56: 498–504.
10. Madhur MS, Elijovich F, Alexande M et al. (2021). Hypertension. Do Inflammation and Immunity Hold the Key to Solving this Epidemic? Circ. Res. 128: 908–933. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318052.
11. Perticone F, Sciacqua A, Maio R et al. (2005). Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 46: 518–523.
12. Sharma M, Zou Z, Miura H et al. (2009). ADMA Injures Glomerular Filtration Barrier: Role of Nitric Oxide and Superoxide. Am J Physiol Renal Physiol. Am J Physiol Renal Physiol. 296: F1386–F1395.
13. Ueda S, Yamagishi S, Okuda S. (2010). New pathways to renal damage: role of ADMA in retarding renal disease progression. J Nephrol. 23: 377–386.

Відомості про авторів:
Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-69. https://orcid.org/0000-0001-9747-1738.
Лиманська Аліса Юріївна — пров.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0003-0639-7005.
Стаття надійшла до редакції 08.02.2023 р.; прийнята до друку 27.05.2023 р.

УДК 613.25:616-089.844-036.8-092.11:618.17-008.8:612.62

Р.В. Дука, Я.С. Березницький, Ю.М. Дука

Аналіз ефективності впливу баріатричних втручань у жінок із морбідним ожирінням і відновлення в них менструальної та репродуктивної функції

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 13-21; doi 10.15574/PP.2023.94.13

For citation: Duka RV, Bereznitsky YaS, Duka YuM. (2023). Analysis of the effectiveness of bariatric interventions in women with morbid obesity on the restoration of their menstrual and reproductive function. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 13-21. doi: 10.15574/PP.2023.94.13.

Мета — оцінити ефективність впливу зниження маси тіла після баріатричних втручань (БВ) у жінок із морбідним ожирінням (МО) на відновлення менструальної та реалізацію репродуктивної функцій.

Матеріали та методи. Проаналізовано зміни з боку менструальної та репродуктивної функцій у 51 жінки із МО та супутнім йому метаболічним синдромом (МС), віком від 22 до 55 років, яким проведено БВ. Жінкам із більш високою масою тіла (МТ) проведено біліопанкреатичне шунтування (БПШ) у модифікації Hess–Marceau (I клінічна група — 21 жінка), пацієнткам із меншим індексом маси тіла (ІМТ) — поздовжню резекцію шлунка (ПРШ) — II клінічна група (30 пацієнток). Тривалість спостереження в післяопераційному періоді коливалася від 3 до 7 років. Показник ІМТ жінок коливався в межах 29,2–62,1 кг/м^2 і в середньому становив 44,0±1,0 кг/м^2. Стаж ожиріння коливався від 5 до 21 року.

Результати. Порушення менструального циклу (МЦ) спостерігалися в 100% випадків. Репродуктивні плани (РП) в післяопераційному періоді мали 16 із 24 (66,7%) жінок віком до 40 років. У 18 (75,0%) з них мова йшла про хронічні ановуляторні цикли. Патологія ендо- і міометрію відмічалася у 14 (27,5%) жінок. Аналіз динаміки показників МО протягом перших 3 років після БВ показав загальні тенденції до вірогідного ($p<0,001$) зменшення показників МТ та ІМТ у пацієнток усіх клінічних груп вже через 3 міс. від початку лікування. Регулярний МЦ у жінок до 40 років відновився протягом 1,5 року на тлі зниження МТ без медикаментозного втручання. Самостійна вагітність настала у 7 (43,8%) жінок з РП через 3 роки після БВ та в 5 (31,3%) — за допомогою допоміжних репродуктивних технологій.

Висновки. Інтенсивне зниження ІМТ спостерігається протягом 12 міс. після БПШ і в період 3–6 міс. у пацієнтів після ПРШ. Досягнення статистичної зіставності показників ІМТ в обох групах ($p>0,05$) відбувається вже через 6 місяців. Стабілізація середніх показників ІМТ у наступні роки відбувається в діапазоні (95% ДІ) 25,7–32,1 кг/м^2 незалежно від методу БВ. Зниження МТ поліпшує репродуктивний потенціал у жінок із МО на 42%.

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: морбідне ожиріння, хірургічне лікування, баріатрія, біліопанкреатичне шунтування в модифікації Hess–Marceau, поздовжня резекція шлунка, менструальна функція, репродуктивна функція.

Analysis of the effectiveness of bariatric interventions in women with morbid obesity on the restoration of their menstrual and reproductive function

R.V. Duka, Ya.S. Bereznitsky, Yu.M. Duka

Dnipro State Medical University, Ukraine

Purpose — to evaluate the effectiveness of weight loss after bariatric surgery (BS) in women with morbid obesity (MO) on the recovery of menstruation and the realization of reproductive functions.

Materials and methods. Changes in menstrual and reproductive functions were analyzed in 51 women with MO and accompanying metabolic syndrome (MS), aged 22 to 55 years, who underwent BV. Women with a higher body mass (BMI) underwent biliopancreatic bypass (BPS) in the Hess–Marceau modification (I clinical group — 21 women), patients with a lower body mass index (BMI) — longitudinal gastric resection (LGR) — II clinical group (30 patients). The duration of observation in the postoperative period ranged from 3 to 7 years. The BMI of women ranged from 29.2 kg/m^2 to 62.1 kg/m^2 and averaged 44.0±1.0 kg/m^2. The experience of obesity varied from 5 to 21 years.

Results. Menstrual cycle disorders (MC) were observed in 100% of cases. 16 out of 24 (66.7%) women under the age of 40 had reproductive plans (RP) in the postoperative period. In 18 (75.0%) of them, we were talking about chronic anovulatory cycles. Endometrial and myometrial pathology was noted in 14 (27.5%) women. Analysis of the dynamics of MO indicators during the first 3 years after BS showed general trends towards a probable ($p<0.001$) decrease in BM and BMI indicators in patients of all clinical groups already after 3 months from the start of treatment. Regular MC in women under 40 years of age was restored within 1.5 years against the background of a decrease in MT without medical intervention. Spontaneous pregnancy occurred in 7 (43.8%) women with RP 3 years after BS and in 5 (31.3%) — with the help of assisted reproductive technologies.

Conclusions. An intense decrease in body weight and, accordingly, BMI, is observed within 12 months after operative treatment using the combined BPS method and in the period of 3–6 months in patients after PRS. Achieving statistical comparability of BMI indicators in both groups ($p>0.05$) occurs already after 6 months. Stabilization of average BMI indicators in subsequent years occurs in the range (95% CI) of 25.7 — 32.1 kg/m^2, regardless of the method of surgical intervention. Weight loss improved reproductive potential in women with MS by 42%.

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 interests was declared by the authors.

Keywords: morbid obesity, surgical treatment, bariatrics, biliopancreatic bypass in the Hess-Marceau modification, sleeve gastrectomy, menstrual function, reproductive function.

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі приблизно 640 млн осіб мають надмірну вагу, із них 266 млн чоловіків і 375 млн жінок. Жінки більш схильні до ожиріння за чоловіків. Лікарі це пов'язують з особливостями жіночого організму. За статистикою, лише 39,6% українців мали нормальну вагу в 2019 р., тоді як 59,1% населення мали надмірну вагу, а 24,8% — ожиріння [2,6]. Про це свідчать результати дослідження STEPS щодо поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні. Тобто в Україні, за найскромнішими підрахунками, від зайвої ваги страждає кожна четверта жінка і кожний шостий чоловік (у США, за даними Американської медичної асоціації, з надмірною вагою — кожний третій). У 2025 р., як передбачають дослідники, українці досягнуть рівня 25,9% ожиріння населення. Ожиріння визнано ВООЗ новою неінфекційною «епідемією» нашого часу. Визнання цього потребує активної уваги до цієї проблеми. Для репродуктивної системи жінки існують три основні періоди «випробувань», які характеризуються трьома «М»: менархе, менструації, менопауза. Також значущими «випробуваннями» є вагітність і пологи. Саме в ці періоди важливим є оптимальне фізіологічне співвідношення між жировою тканиною і статевими гормонами. Порушення ендокринної системи в жінок тісно пов'язане з ожирінням, починаючи з періоду статевого дозрівання й упродовж усього життя. Є пряма залежність між наростанням маси тіла й тяжкістю порушень овариальної функції, що супроводжуються ановуляцією, неповноцінністю лютеїнової фази циклу та кількістю вагітностей, що знижується. Як втрата маси тіла, так і значне її збільшення однаково можуть спричинити порушення функції репродуктивної системи жінки. Клінічно це може проявлятися порушенням менструального циклу (МЦ): від рідкісних менструацій до аменореї. За надмірної маси тіла можуть також спостерігатись аномальні маткові кровотечі, ановуляція й безпліддя [4,10,12].

Усе більшу увагу привертає ожиріння вагітних, кількість яких в економічно розвинених країнах досягає 15,5–26,9% і постійно збільшується. У разі настання вагітності в жінок із надмірною масою тіла та ожирінням лікарі стикаються з рядом ускладнень: загроза переривання вагітності, нерідко синдром затримки росту плода, виникнення гіпертензивних розладів під час вагітності [4,5,8,9,10,11]. Складна і для діагностики, і для лікування патологія репродуктивної системи в жінок із нормальною масою тіла є ще складнішою в пацієнток з ожирінням [3,12,13,14].

Саме тому є цікавим із наукової точки зору аналіз показників МЦ, даних репродуктивного та акушерського анамнезу в жінок із морбідним ожирінням (МО) до та після проведеного в них баріатричного втручання (БВ).

Мета дослідження — оцінити ефективність впливу зниження маси тіла після БВ у жінок із МО на відновлення менструальної та реалізацію репродуктивної функцій.

Матеріали та методи дослідження

Відібрано 51 жінку із МО і супутнім йому метаболічним синдромом (МС), віком від 22 до 55 років (середній вік — 39,9±1,3 року), які звернулися по медичну допомогу до хірургів на той час кафедри хірургії 1 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (сьогодні — кафедра хірургії та урології Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ)) у зв'язку з життєвою необхідністю та бажанням схуднути. Жінкам із вищою масою тіла рекомендовано комбіновану методику оперативного лікування — біліопанкреатичне шунтування (БПШ) у модифікації Hess–Marceau (I клінічна група — 21 жінка). Для пацієнток із меншим індексом маси тіла (ІМТ) запропоновано методику рестриктивного типу з поздовжньою резекцією шлунка (ПРШ) — II клінічна група (30 пацієнток). Тривалість спостереження коливалася в межах від 3 до 7 років у післяопераційному періоді. Спостереження за менструальною та репродуктивною функцією проведено на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти ДДМУ.

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

Статистичну обробку матеріалів дослідження проведено з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакетах програм «STATISTICA v.6.1» («Statsoft Inc.», США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA). Перевірку відповідності розподілу показників, що вивчалися, нормальному закону проведено за критерієм Колмогорова–Смірнова з поправкою Лілієфорса. Основні характе-

ристики наведено у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної похибки середньої (±m), 95% довірчого інтервалу для середньої величини (95% ДІ), медіани (Me), інтерквартильного розмаху (25%, 75%), відносних величин (абс., %), рівня статистичної значущості (p). Порівняння статистичних характеристик у різних групах і в динаміці спостереження виконано з використанням параметричних і непараметричних критеріїв: оцінка вірогідності відмінностей середніх — за відповідними закону розподілу критеріями Стьюдента (t) і Манна–Уітні (U); вірогідність відмінностей відносних показників — за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) і двостороннім точним критерієм Фішера (FET) [1].

Результати дослідження та їх обговорення

На початку дослідження більшість пацієнток (n=36 — 70,6%) були в молодому віці (до 45 років), що наголошує актуальність проблеми. Середній вік пацієнток I клінічної групи (методика оперативного лікування — БПШ) становив 37,9±2,1 (95% ДІ 33,5–42,2) року, у II групі (ПРШ) — 41,3±1,7 (95% ДІ 37,8–44,8) року (p=0,204 за t-критерієм).

На початку дослідження 21 (41,2%) жінка мала ІМТ понад 45 кг/м^2, у тому числі 12 (57,1%) пацієнток у I групі і 9 (30,0%) жінок у II клінічній групі (p=0,053 за c^2). Показник ІМТ у жінок коливався в межах 29,2–62,1 кг/м^2 і в середньому становив 44,0±1,0 (95% ДІ: 42,1–46,0) кг/м^2.

Вважається, що вісцеральне ожиріння (ВО) притаманне частіше чоловікам, особливо в молодому віці. Тоді як у жінок частіше реєструється ілеофеморальне ожиріння і лише в перименопаузальному періоді починає виникати ВО [6]. При МО ця різниця зникає за рахунок утворення великої маси периферичної жирової тканини та, відповідно, високої концентрації вільних жирних кислот, що потрапляють із неї. Саме ВО найчастіше призводить до виникнення проявів МС, який у випадку жіночої статі щільно супроводжується порушеннями з боку менструальної функції та викликає зниження репродуктивного потенціалу.

Основною скаргою пацієнток була надмірна маса тіла та пов'язана з цим низька соціальна адаптація — 100% випадків. Скарги на задишку зустрічалися за незначного фізичного навантаження в 46 (90,2%) жінок, синдром хронічної втоми реєструвався у 15 (29,4%) пацієнток. У жінок у 100% випадків була знижена працездатність, причини чого, на їхню думку, були різними: у 12 (23,5%) випадках це пов'язували з болем при рухах у великих суглобах нижніх кінцівок, у 26 (51,0%) — зі збільшенням артеріального тиску та головним болем протягом дня, навіть у молодому віці. Набряки нижніх кінцівок протягом доби відмічалися у 12 (23,5%) пацієнток.

Стаж ожиріння коливався в межах від 5 до 21 року. Дебют підвищення маси тіла в них у середньому становив 22,6±1,2 (95% ДІ: 20,2–25,0) року.

Надлишкову масу тіла з підліткового віку мали 27 (52,9%) жінок. Частина жінок пов'язувала дебют підвищення маси тіла з першою вагітністю, яка завершилася пологами в 16 (31,4%) випадках.

Кількість спроб консервативного зниження маси тіла коливалася від однієї до шести у 39 (76,5%) пацієнток. Рідше за все вони зверталися по допомогу до дієтологів, а частіше використовували дієти та рекомендації з інтернет-простору або за пропозицією знайомих. Тактика поетапного зниження маси тіла, яка дає змогу запобігти «рикошетному» підвищенню маси тіла, не використовувалася в жодному випадку. Спроби щодо зниження маси тіла в 100% випадків призводили лише до тимчасового результату, тривалість утримання ваги була різною та максимально становила один рік. Відсутність стійкого ефекту від проведеного лікування пояснювалася завжди низькою комплаєнтністю пацієнтки. Надалі різкі обмеження в харчуванні завжди призводили до зривів із наступним підвищенням маси тіла, кожна наступна спроба давалася все складніше та формувала у хворих невпевненість у власних можливостях.

Медикаментозне лікування отримували 8 (15,7%) жінок із загальної кількості із вживанням орлістату чи сибутраміну.

У 4 (7,8%) випадках спостереження наступним кроком після невдалої консервативної проби схуднути було встановлення внутрішньошлункового балона, в одному випадку йшлося про двократне його встановлення з перервою в півтора роки. ПРШ в анамнезі мала одна пацієнтка.

Абдомінопластика в минулому виконувалася у 3 (5,9%) пацієнток, процедури ліпосакції проводилися у 4 (7,8%) пацієнток.

Порушення МЦ відмічалося в 100% випадків. Збільшення тривалості МЦ понад 38 діб спостерігалося в 100% випадків у пацієнток до 40 років (n=24), тривалість менструальної кровотечі більше 8 діб відзначалася у 25 (69,4%)

Таблиця

Динаміка показників морбідного ожиріння в пацієнток протягом 3 років спостереження, M±m (95% ДІ)

Показник	Період дослідження	I група (n=21)		II група (n=30)		p між групами
		n	M±m (95% ДІ)	n	M±m (95% ДІ)	
Маса тіла, кг	до лікування	21	129,3±4,7 (119,5–139,1)	30	116,9±3,3 (110,1–123,8)	0,032•
	3 міс.	21	109,9±3,7***### (102,1–117,6)	27	100,4±2,7***### (94,7–106,0)	0,041•
	6 міс.	20	97,6±3,3***## (90,7–104,4)	23	88,7±2,9***## (82,8–94,7)	0,048•
	12 міс.	20	84,4±2,8***## (78,4–90,3)	22	83,7±2,8*** (79,8–89,6)	0,869
	1,5 року	20	79,9±2,6*** (74,5–85,3)	21	82,0±2,9*** (76,0–87,9)	0,600
	2 роки	20	80,0±2,2*** (75,4–84,5)	15	78,3±3,3*** (71,2–85,4)	0,675
	3 роки	20	79,4±2,2*** (74,8–84,0)	14	77,9±3,6*** (70,1–85,6)	0,700
ІМТ, кг/м²	до лікування	21	46,5±1,5 (43,4–49,6)	30	42,3±1,2 (39,8–44,8)	0,032•
	3 міс.	21	39,9±1,3***### (37,2–42,5)	27	36,3±1,0***### (34,3–38,3)	0,028•
	6 міс.	20	35,1±1,2***## (32,7–37,6)	23	32,2±1,0***## (30,1–34,2)	0,059
	12 міс.	20	30,3±0,9***## (28,3–32,3)	22	30,4±1,0*** (28,3–32,4)	0,964
	1,5 року	20	28,7±0,9*** (26,8–30,7)	21	29,8±1,1*** (27,7–32,0)	0,431
	2 роки	20	28,8±0,8*** (27,1–30,4)	15	28,4±1,2*** (25,8–30,9)	0,782
	3 роки	20	28,6±0,8*** (26,9–30,2)	14	28,4±1,3*** (25,7–31,2)	0,927
Відсоток втрати надлишкової маси тіла (%EWL)	3 міс.	21	28,3±2,3 (23,5–33,0)	27	31,4±2,1 (27,0–35,8)	0,325
	6 міс.	20	47,7±2,7### (42,0–53,4)	23	53,1±3,1### (46,8–59,5)	0,198
	12 міс.	20	67,2±3,3### (60,2–74,1)	22	61,3±3,7 (53,7–68,9)	0,247
	1,5 року	20	73,6±3,4 (66,5–80,7)	21	62,8±3,8 (54,9–70,6)	0,040•
	2 роки	20	73,4±2,6 (67,9–78,9)	15	67,2±5,0 (56,4–77,9)	0,282
	3 роки	20	74,3±2,5 (69,1–79,5)	14	67,5±5,3 (55,9–79,0)	0,263

Примітки: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001 порівняно з відповідними показниками до лікування; # — p<0,05; ## — p<0,01; ### — p<0,001 порівняно з показниками попереднього періоду спостереження (t-критерій Стьюдента); • — достовірні розбіжності між клінічними групами (t-критерій Стьюдента).

із 36 пацієнток віком до 45 років. Порушення МЦ за типом вторинної аменореї в молодому віці відмічалося в 31 (86,1%) жінки віком до 45 років. На аномальні маткові кровотечі страждали 17 (33,3%) із 51 пацієнток, з яких: 11 (30,6%) із 36 жінок віком до 45 років та 6 (40,0%) із 15 жінок від 45 років (p=0,515 за c^2). Репродуктивні плани в післяопераційному періоді мали 16 (66,7%) із 24 жінок віком до 40 років. За результатами оцінювання овуляторної функції яєчників встановлено, що в 18 (75,0%) випадках пацієнток до 40 років йшлося про хронічні ановуляторні цикли.

Особливість в оцінюванні наявності в жінок старшого віку менопаузальних симптомів, зокрема, симптомів із боку опорно-рухової системи (біль у суглобах і м'язах), урогенітальних симптомів, психоемоційних розладів і сексуальних, полягала в тому, що жінки пов'язували всі вищезазначені симптоми саме з МО, а не з віком або згасанням репродуктивної та менструальної функції. Проте в 3 (20,0%) із 15 жінок від 45 років йшлося про постменопаузу.

Діагноз синдрому полікістозних яєчників мали в анамнезі 34 (66,7%) жінки. Вагітності, які закінчилися пологами в терміні гестації 37–41 тиждень, були в 16 (31,4%) випадках. Звичне невиношування вагітності відмічалося в 11 (45,8%) жінок віком до 40 років. Передчасні пологи були в анамнезі 8 (15,7%) пацієнток.

Оперативні гінекологічні втручання з приводу патології ендометрію в анамнезі спостерігалися в 32 (62,7%) випадках.

Занепокоєння викликала сонографічна картина структури ендометрію та міометрію в 14 (27,5%) жінок, з яких 11 (78,6%) пацієнток віком до 40 років і 1 жінка в постменопаузі. У 7 (13,7%) випадках йшлося про гіперплазію ендометрію, у 3 (5,9%) — про реєстрацію лейоміоми при дослідженні, а в одному випадку спостерігалося поєднання цих патологій.

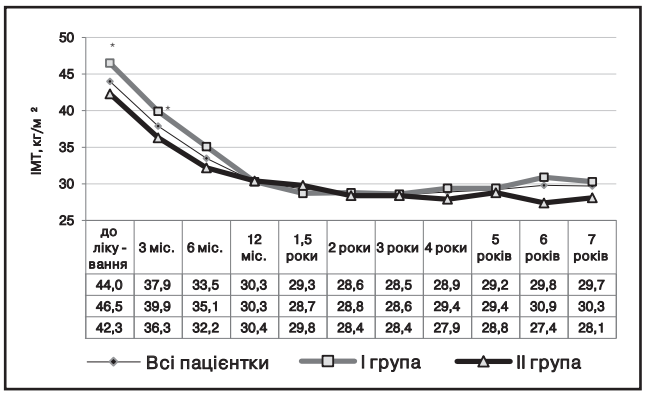
Дослідження гормонального фону проводилося в доопераційному періоді та через 1 рік після БВ.

Про гіпергонадотропну аменорею йшлося у 3 (12,5%) із 24 жінок віком до 40 років. В інших визначеннях рівень фолікулостимулюючого гормона дорівнював нормі — 17 (70,8%) випадків, а в 4 (16,7%) — спостерігалося незначне його зниження.

Рівень естрогенів у групі дослідження аналізувався за концентрацією естрадіолу, через 1 рік після операції він знизився з 358,6 (290,2; 395,4) пг/мл до 142,4 (102,2; 160,6) пг/мл (p<0,001 за U- критерієм), за норми естрадіолу у фолікулярну фазу в жінок 19,5–144,2 пг/мл. Зазначено динамічне збільшення концентрації прогестерону за 1 рік післяопераційного періоду — з 2,9 (2,2; 4,7) нг/л до 21,3 (14,4; 26,1) нг/л при p<0,001 (норма вмісту прогестерону в лютеїнову фазу — 3,34–25,56 нг/л).

Відомо, що усі пацієнти, які страждають на ожиріння, належать до групи ризику дефіциту вітаміну D і розвитку вторинного гіперпаратиреозу. За відсутності кісткової патології дефіцит вітаміну D перебігає практично безсимптомно, тому для його діагностування використовують визначення сироваткового рівня 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D). Концентрація 25(OH)D у сироватці основного циркулюючого метаболіту вітаміну D є первинним показником забезпеченості організму вітаміном D [2].

Аналіз показників мінерального обміну в пацієнток з МО на початку дослідження показав зниження вмісту вітаміну 25(OH)D до рівня, що свідчить про його недостатність або дефіцит, у 29 (56,9%) пацієнток обох груп. Гіпокальціємія до операції відмічалися в 6 (11,8%) пацієнток. Виявлені зміни показників мінерального обміну потребували медикаментозної корекції дефіциту вітамінів і мікроелементів.



	до лікування	3 міс.	6 міс.	12 міс.	1,5 роки	2 роки	3 роки	4 роки	5 років	6 років	7 років
Всі пацієнтки	44,0	37,9	33,5	30,3	29,3	28,6	28,5	28,9	29,2	29,8	29,7
I група	46,5	39,9	35,1	30,3	28,7	28,8	28,6	29,4	29,4	30,9	30,3
II група	42,3	36,3	32,2	30,4	29,8	28,4	28,4	27,9	28,8	27,4	28,1

Примітка: * — p<0,05 порівняно з відповідним показником у II групі (t-критерій Стьюдента).

Рис. Динаміка показників індексу маси тіла після оперативного втручання

Аналіз динаміки показників МО протягом перших 3 років після оперативного лікування показав загальні тенденції до вірогідного (p<0,001) зменшення показників маси тіла та ІМТ у пацієнток усіх клінічних груп вже через 3 місяці від початку лікування (табл., рис.) [6].

Аналіз динаміки показників маси тіла в пацієнток I клінічної групи показав суттєве зменшення показників протягом року після оперативного лікування (на 15,0% через 3 міс., на 11,2% через 6 міс. і на 13,5% через 12 міс. порівняно з попереднім періодом спостереження; p<0,01) (табл.). У II клінічній групі інтенсивне зниження відповідних показників у пацієнток продовжувалося до 6 міс. після початку лікування — середній показник маси тіла зменшився на 28,2 кг, або на 24,1% від вихідного рівня (p<0,001). Через 12 міс. після оперативного лікування показники маси тіла в пацієнток обох груп статистично не різнилися між собою — 84,4±2,8 кг у I групі проти 83,7±2,8 кг у II групі (p=0,869 за t-критерієм).

У пацієнток з МО через 1,5–2–3 роки після проведення БВ різними способами відзначався позитивний вплив розробленого раціону харчування на динаміку змін показників ІМТ і тригерів МС. Проведений аналіз довів, що модифікована методика БПШ Hess-Marceau забезпечила відсоток втрати надлишкової маси тіла (%EWL) на рівні 74,3±2,5% (95% ДІ: 69,1–79,5) протягом 3 років після оперативного втручання. При виконанні ПРШ %EWL упродовж цього періоду спостереження в середньому становив 67,5±5,3% (95% ДІ: 55,9–79,0) [6].

Відповідні зміни відбувалися також і з боку менструальної функції. Регулярний МЦ у жінок до 40 років відновився протягом 1,5 року на тлі зниження маси тіла.

Останні практичні рекомендації Американського товариства з метаболічної та баріатричної хірургії, Товариства з ожиріння та Американської асоціації клінічної ендокринології пропонують планувати вагітність через 12–18 міс. після операції; Американський коледж акушерів і гінекологів рекомендує інтервал очікування 12–24 міс., щоб уникнути ускладнень вагітності, які можуть виникнути на тлі швидкої катаболічної втрати ваги протягом першого року після БВ [9,14]. Саме тому нами рекомендовано бар'єрну контрацепцію жінкам, які мали репродуктивні плани, протягом 18 міс. після оперативного втручання. Додатковим аргументом на користь вичікування протягом 18 міс. після БВ слугувало те, що опосередкована хірургічним втручанням втрата ваги може супроводжуватися дефіцитом вітаміну D, кальцію, магнію, заліза і вітамінів групи В, за рівнем яких спостерігали протягом післяопераційного періоду. Саме тому нами проведено аналіз динаміки змін рівнів вітаміну D, кальцію і заліза в жінок після оперативного лікування.

Аналіз динаміки змін рівнів вітаміну 25(OH)Dта кальцію у хворих із МО після БПШ у модифікації Hess–Marceau і ПРШ виявив тенденції до зменшення вмісту вітаміну 25(OH)D у пацієнток обох груп упродовж 12 міс. після БВ (фаза субкомпенсації), з найбільшими змінами в групі проведення БПШ. Зокрема, через 3 міс. після БПШ середній рівень 25(OH)D зменшився з 70,7±2,8 (95% ДІ: 64,8–76,6) нмоль/л до 66,8±1,2 (95% ДІ: 64,3–69,3) нмоль/л (p=0,205 за t-критерієм), через 6 міс. – до 63,7±1,8 (95% ДІ: 59,9–67,5) нмоль/л (p=0,040), через 1 рік — до 57,0±2,2 (95% ДІ: 52,4–61,6) нмоль/л (p<0,001). У групі з ПРШ темпи зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові були повільнішими, але через 12 міс. після оперативного втручання середній показник зменшився на 19,5% від вихідного рівня — з 66,5±3,3 (95% ДІ: 59,5–73,5)нмоль/л до 53,5±3,6 (95% ДІ: 45,8–61,1) нмоль/л (p=0,010 за t-критерієм). У наступні терміни спостереження (через 1,5 і 2 роки) подібні розбіжності з початковим рівнем у пацієнток обох груп зникали (p>0,05 при усіх порівняннях). Це можна пояснити проведеною медикаментозною корекцією дефіциту вітаміну 25(OH)D, до якої пацієнтки ставилися на початку післяопераційного періоду досить скептично та вважали її неважливою.

Медикаментозна корекція порушень метаболізму кальцію в пацієнток із МО після виконання БВ сприяла нормалізації показників в обох клінічних групах упродовж дворічного періоду спостереження. Кількість пацієнтів із дефіцитом кальцію зменшилася з 6 (11,8%) випадків на початку дослідження до 0 (0%) із 41 випадку через 1,5 року після операції (p=0,032 за FET). Отже, у пацієнтів з МО через 1,5–2 роки після проведення БВ різними способами (фаза адаптації) відзначався позитивний вплив медикаментозної терапії на корекцію порушень процесів мінерального обміну та нормалізацію показників [2].

Середній вміст заліза в сироватці крові жінок на початку дослідження становив 13,91±0,73 (95% ДІ: 12,43–15,40) мкмоль/л. Виявлені зміни показників рівня заліза в пацієнток з МО потребували проведення медикаментозної корекції цього дефіциту. Застосовували різні групи лікарських засобів заліза: сульфат заліза 325 мг і фумарат заліза 200 мг. Пацієнтам рекомендували 1–2 таблетки на добу для профілактики дефіциту заліза та 3–4 таблетки для лікування. Рекомендували вживати препарати заліза між прийомами їжі. Не рекомендували застосовувати препарати заліза з чаєм, молоком, хлібобулочними виробами та препаратами кальцію або магнію [2,7].

При рівні гемоглобіну <100 г/л застосовували парентеральне залізо. Надавали перевагу внутрішньовенному шляху застосування, оскільки цей шлях менш болючий та не спричиняє зафарбовування шкіри в коричневий колір у місці ін'єкції. Дозу титрували з наступним її збільшенням через можливість виникнення анафілаксії. Таких пацієнток — 2 (9,5%) жінки в I групі — лікували сумісно з гематологом. Обидві жінки потребували декілька курсів лікування внутрішньовенним залізом протягом року [7].

Динаміка рівнів заліза в сироватці крові жінок на тлі медикаментозної корекції характеризувалася поступовим збільшенням показників, починаючи вже з 3-го місяця після оперативного втручання, за винятком даних моніторингу, проведеного через 12 міс. Саме в цей період кількість пацієнтів із дефіцитом заліза збільшилася з 33,3% (17 із 51 випадку) до 59,5% (25 із 42 випадків) (p=0,012 за c^2), особливо у II клінічній групі. Цей сумний факт можна пояснити зневагою пацієнтками рекомендацій лікаря щодо належного застосування препаратів заліза. Переважна кількість жінок після БПШ (11 (55,0%) із 20) і ПРШ (14 (63,6%) із 22) не

приймали препаратів заліза із розрахунку 100 мг елементарного заліза на добу або приймали їх не більше 2 місяців після операції, самостійно припинивши лікування. Додатково цьому сприяв, безпосередньо, метаболізм негемового (тривалентного) заліза, який починається в шлункупід дією с оляної кислоти. При низькому pH шлункового соку негемове залізо стає розчинним, вивільнюється із солей органічних кислот, а потім всмоктується у дванадцятипалій кишці. Саме тому при БПШ, яке призводить до зменшення кількості парієтальних клітин і зменшення вироблення соляної кислоти, знижується розчинення негемового заліза та його всмоктування у дванадцятипалій кишці [7].

Абсорбція заліза порушується при шунтуючих операціях із двох причин. По-перше, при шунтуючих операціях панкреатичний сік і жовч взаємодіють із харчовим комком пізніше, ніж потрібно, з причини того, що гірше розщеплюється гемоглобін і міоглобін м'яса.

Слід зазначити, що вірогідні розбіжності між рівнями сироваткового заліза в пацієнтів, яким проведено БВ за різними методиками, збереглися протягом 6 місяців після оперативного втручання — 12,58±0,82 (95% ДІ: 10,87–14,29) мкмоль/л у I групі проти 15,31±1,11 (95% ДІ: 12,93–17,69) мкмоль/л у II групі (p=0,050 за t-критерієм). У наступні терміни спостереження (через 1,5 і 2 роки) суттєвих відмінностей за рівнем заліза в сироватці крові між клінічними групами не відзначено (p>0,05). Отже, усім пацієнтам, які перенесли БВ, особливо БПШ, показано постійне спостереження і регулярне застосування препаратів заліза.

Жінкам з ультразвуковими ознаками змін із боку ендометрію та міометрію (n=14 — 100%) напередодні обговорення наступних кроків проводилася аспіраційна пайпель біопсія ендометрію з додатковим імуногістохімічним визначенням (ІГХ) CD138 (Clone VI15, Leica Diosystems).

За результатами патогістологічного дослідження у 8 (57,1%) випадках йшлося про просту неатипову гіперплазію ендометрію, в 1 (7,1%) — про комплексну неатипову гіперплазію ендометрію.

Результати ІГХ виявили позитивну мембранну реакцію в понад 10–25 плазматичних клітин строми ендометрію (норма — до 5 клітин) у 9 (75,0%) з 12 жінок віком до 40 років і 2 (100%) пацієнток віком 40–55 років, що свідчило про наявність хронічного ендометриту. Це потребувало лікування.

З 16 жінок до 40 років, які мали репродуктивні плани, самостійна вагітність настала у 7 (43,8%) осіб через 3 роки після БВ. У 5 (31,3%) випадках пацієнтки звернулися по допомогу до клініки допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Завдяки цьому в 3 із них вагітність настала за допомогою ДРТ, в інших 2 — у природному циклі. Отже, з 16 жінок із репродуктивними планами вагітність наступила у 12 (75%) випадках. Її перебіг не відрізнявся від показників нормальної вагітності в жінок без нього. Протягом усього гестаційного процесу жінки застосовували з ранніх термінів гестації 4000 МО вітаміну D на добу після сніданку, 1200 мг фолієвої кислоти на добу, препарати заліза у розрахунку 100 мг елементарного заліза на добу, 300 мг елементарного магнію і 30 мг вітаміну B_6. Особливу увагу приділяли підвищенню маси тіла протягом гестаційного періоду. ІМТ жінок на етапі фертильного циклу коливався в межах 19,2–30,5 кг/м^2 та в середньому становив 26,2±1,1 (95% ДІ: 23,9–28,5) кг/м^2. Допустимим збільшення ваги тіла під час вагітності вважали 6,5–7 кг. Тип харчування та харчовий раціон розроблявся сумісно з дієтологом. У 7 (58,3%) із 12 жінок підвищення маси тіла не було вище за 7 кг, 4 (33,3%) жінки збільшили вагу на 10 кг за вагітність, в 1 випадку йшлося про 14 кг. Але усі жінки повернули свою стартову вагу протягом перших 6 міс. після пологів.

При розрахунку ризиків Astraia в 11–13 тижнів гестації встановили низький ризик розвитку ранньої та пізньої прееклампсії (ПЕ) у 8 (66,7%) пацієнток. У 4 (33,3%) випадках йшлося про високий ризик розвитку ПЕ. Цим пацієнткам додатково призначили ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 100–150 мг на добу. З 16 тижнів вагітності усі пацієнтки отримували препарати кальцію по 2 г на добу. У терміні гестації 19^{+1}-24^{+6} та 32^{+1}-33^{+6} тижнів додатково визначали співвідношення «водорозчинна тирозинкіназа-1 / плацентарний фактор росту» (sFlt-1 / PlGF). Розрахунок ризиків ПЕ проводили за допомогою калькулятора Fetal medicine foundacion (FMF). У жодної жінки показники співвідношення не виявили високого ризику розвитку ПЕ, що свідчило на користь ефективності своєчасного призначення АСК жінкам із високим ризиком в адекватній дозі. У 3 (25%) жінок пологи завершилися оперативним методом у плановому порядку у зв'язку з вимогою

жінки. У 2 (16,7%) випадках виник дистрес плода в терміні гестації 36 і 37 тижнів, що потребувало негайного оперативного розродження. У 7 (58,3%) жінок вагітність закінчилася природними пологами в терміні 37–40 тижнів без ускладнень.

У 3 із 7 пацієнток із природною вагітністю в анамнезі повторна вагітність відбулася протягом наступних 2 років після попередніх пологів.

Під час спостереження за якістю життя жінок від 45 років на тлі зниження маси тіла після БВ відмічалися поліпшення психічного стану та зовнішнього вигляду пацієнток, підвищення самооцінки, що сприяло нормалізації емоційної сфери, поліпшення сну, розширення міжособистісних контактів, зниження соціального тиску, зменшення психологічних проблем. Посилення відчуття привабливості, поява можливості носити модний одяг послужило поштовхом до відвідування басейну і тренажерного залу. Цей факт працював на користь нормалізації менструальної функції, поліпшенню перебігу менопаузального переходу в цих жінок. Застосування мінералів і вітамінів у цьому випадку не відрізнялося від протоколу в жінок, які планували вагітність.

Результати проведення ультразвукового дослідження органів малого таза через 6 міс. після БВ у 15 жінок віком 45–55 років на початку спостереження не виявили відхилення від вікової норми з боку репродуктивних органів. Товщина М-ехо у 3 жінок у постменопаузі не перевищувала 3 мм. У жінок зі встановленим діагнозом лейоміоми матки не спостерігали збільшення розмірів вузлів у жодному випадку.

Отримані результати свідчили про ефективність БВ у процесах відновлення менструальної функції та репродуктивного потенціалу. Його результати в 100% випадків підвищили якість жінок із МО в будь-якому віці.

Висновки

Інтенсивне зниження маси тіла і відповідно ІМТ спостерігається протягом 12 міс. після оперативного лікування за комбінованою методикою БПШ і в період 3–6 міс. у жінок після проведення ПРШ.

Досягнення статистичної зіставності показників ІМТ в обох групах ($p>0,05$) відбувається вже через 6 міс. Стабілізація середніх показників ІМТ у наступні роки відбувається в діапазоні (95% ДІ) 25,7–32,1 кг/м^2 незалежно від методу оперативного втручання.

Зниження маси тіла поліпшує репродуктивний потенціал у жінок із МО на 42%.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Antomonov MYu. (2018). Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikhdannykh (Mathematical processing and analysis of biomedical data). 2-e izd. Kyiv: Medinform: 579. URL: https://www.olx.ua/…/antomonov-m-yu-monografya.
2. Bereznytskyi YaS, Duka RV. (2017). Vmist kaltsiiu ta vitaminu D3 u khvorykh na morbidne ozhyrinnia do ta pislia operatyvnoho likuvannia zalezhno vid vydu khirurhichnoho vtruchannia. Hastroenterolohiia. 51 (4): 272–280. doi: 10.22141/2308–2097.51.4.2017.119293.
3. Bogaerts A, Witters I, Van den Bergh BR, Jans G, Devlieger R. (2013). Obesity in pregnancy: altered onset and progression of labour. Midwifery. 29 (12): 1303–1313. https://doi.org/10.1016/j.midw.2012.12.013.
4. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikström AK, Granath F. (2013). Maternal obesity and risk of preterm delivery. JAMA. 309 (22): 2362–2370. https://doi.org/10.1001/jama.2013.6295.
5. Dubossarska ZM, Duka YuM. (2014). Rol svoiechasnoi profilaktyky hestatsiinykh uskladnen u zhinok nadmirnoiu vahoiu ta markeramy metabolichnoho syndromu. Zdorovia zhinky. (7): 95–97.
6. Duka RV. (2017). Dynamika zmin pokaznykiv masy tila u patsiientiv z ozhyrinniam pislia vykonannia bariatrychnykh operatyvnykh vtruchan. Sciences of Europe. 18–1 (18):19–26.
7. Duka RV. (2017). Vplyv riznykh metodiv khirurhichnoho likuvannia morbidnoho ozhyrinnia na pokaznyk syrovatkovoho zaliza ta metodyky korektsii yoho defitsytu u viddalenomu pisliaoperatsiinomu periodi. Sciences of Europe. 22–1 (22): 41–48.
8. Duka YuM. (2015). Analiz perebihu vahitnosti i polohiv u vahitnykh zhinok z nadmirnoiu vahoiu. Medychni perspektyvy. 20 (1): 55–62.
9. Hnatko OP, Tyshko KM. (2017). Akusherski ta perynatalni naslidky vahitnosti u zhinok z ozhyrinniam. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 1: 56–61.
10. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. (2005). Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 112 (4): 403–408. https://doi.org/10.1111/j.1471–0528.2005.00437.x.
11. Ma RCW, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. (2016). Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. The lancet. Diabetes & endocrinology.

4 (12): 1037–1049. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30278-9.
12. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. (2016). Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. The lancet. Diabetes & endocrinology. 4 (12): 1025–1036. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
13. Slack E, Best KE, Rankin J, Heslehurst N. (2019). Maternal obesity classes, preterm and post-term birth: a retrospective analysis of 479,864 births in England. BMC pregnancy and childbirth. 19 (1): 434. https://doi.org/10.1186/s12884-019-2585-z.
14. Tyshko K, Hnatko O. (2020). Osoblyvosti perebihu polohiv u vahitnykh z ozhyrinniam. Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal. 115 (1): 9-17. https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(115).2020.9-17.
15. Yushchenko MI, Duka YuM. (2022). Assessment of indicators of complex stratification of the risks of preeclampsia in patients with retrochorial hematomas. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4 (92): 9–15. doi: 10.15574/PP.2022.92.9.

Відомості про авторів:
Дука Руслан Вікторович — д.мед.н., доц., зав. каф. хірургії та урології Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. https://orcid.org/0000-0003-3962-8746.
Березницький Яків Соломонович — д.мед.н., проф. каф. хірургії та урології Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
Дука Юлія Михайлівна — д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. https://orcid.org/0000-0003-1558-9850.
Стаття надійшла до редакції 28.02.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 618.3-06-079.6-036.8

Т.Ф. Татарчук, Р.В. Марушко, О.О. Дудіна

Тенденції основних предикторів вагітності високого ризику

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 22-28; doi 10.15574/PP.2023.94.22

For citation: Tatarchuk TF, Marushko RV, Dudina OO. (2023). Trends in major predictors of high-risk pregnancy. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 22-28. doi: 10.15574/PP.2023.94.22.

Сталий розвиток суспільства будь-якої країни багато в чому визначається здоров'ям вагітних, яке визначає життєздатність і здоров'я потомства на всіх етапах онтогенезу.

Мета — провести аналіз тенденцій змін та інтегральної оцінки (ІО) основних предикторів вагітності високого ризику (ВВР) в Україні у 2010–2021 рр.

Матеріали та методи. Здійснено комплексний ретроспективний аналіз, загальну характеристику динаміки і регіональних особливостей ІО основних предикторів ВВР на основі даних Державної служби статистики України та ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». Структуризовану за окремими компонентами ІО основних предикторів ВВР здійснено за загальноприйнятою методикою комплексної оцінки стану здоров'я населення на основі інтегральних показників. Інтерпретацію результатів ІО проведено з урахуванням того, що чим вищий інтегральний показник, тим більший ризик розвитку ВВР. Використано методи системного підходу, структурно-логічного, епідеміологічного аналізу, математичний метод і метод моделювання.

Результати. Аналітичні дані показали, що останніми роками в Україні утримуються все ще високі при різноспрямованій тенденції рівні материнської та перинатальної захворюваності і смертності, значній частині яких можна було запобігти шляхом ідентифікації та мінімізації предикторів ВВР. Проведений аналіз стану основних предикторів розвитку ВВР виявив високі рівні частоти народжуваності юних (5,21‰) і старших (7,86‰) жінок зі збільшенням їхнього сумарного внеску в загальну народжуваність з 9,5% у 2010 р. до 16,29% у 2021 р., темп приросту — 71,5%, недостатнє при негативній тенденції охоплення вагітних диспансерним наглядом та оглядом терапевта (90,7% — у 2010 р., 87,82% — у 2021 р., темп убутку — 3,9%; та 90,83%, 89,51% і 9,9% відповідно).

За цей період залишалася високою частота хвороб та ускладнень гестаційного періоду — анемії (26,4% — у 2010 р.; 24,75% — у 2021 р., темп приросту — 6,5%), хвороб системи кровообігу (6,2–6,34% та 2,3%), хвороб сечостатевої системи (14,05–14,03% та -2,4%), цукрового діабету (0,17–0,96% та 452,9%), хвороб щитоподібної залози (9,65–9,2% та 1,76%), прееклампсії та еклампсії (2,31–2,1% та -9,1%), гестозів (6,65–6,7% та 0,8%) і венозних ускладнень (2,84–4,98% та 69,0%). Комплексна ІО основних предикторів ВВР здійснена шляхом розподілу регіонів на три групи: I група з високим ризиком розвитку ВВР (ІО — 131,1–111,9%); II група із середнім ризиком розвитку ВВР (106,5–92,0%); III група з нижчим за середній ризиком розвитку ВВР (89,6–60,3%). До I групи регіонів, що потребують детального вивчення і корекції детермінант ВВР, належать м. Київ, Вінницька, Полтавська, Дніпропетровська, Київська, Чернігівська та Чернівецька області, до II групи регіонів із середнім ризиком розвитку ВВР, що потребують посилення окремих компонентів медико-соціальної допомоги вагітним, — Волинська, Миколаївська, Донецька, Рівненська, Харківська, Львівська, Житомирська, Черкаська, Хмельницька та Закарпатська області.

Висновки. Розроблений інструментарій ІО основних детермінант ВВР дає змогу забезпечити об'єктивне оцінювання їх у цілому і за окремими компонентами в розрізі регіонів, своєчасно виявляти проблеми, які потребують втручання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: детермінанти, вагітність, високий ризик, хвороби, ускладнення, інтегральна оцінка.

Trends in major predictors of high-risk pregnancy

T.F. Tatarchuk, R.V. Marushko, O.O. Dudina

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

The sustainable development of the society of any country is largely determined by the health of pregnant women, which determines the viability and health of the offspring at all stages of ontogenesis.

Purpose — to conduct an analysis, change trends, and an integrated assessment (IA) of the main predictors of high-risk pregnancy (HRP) in Ukraine in 2010–2021.

Materials and methods. A comprehensive retrospective analysis, a general characterization of the dynamics and regional features of the integral assessment of the main predictors of HRP based on the data of the State Statistics Service of Ukraine and the Medical Statistics Center of the Ministry of Health of Ukraine, was carried out. Structured by individual components of the IA of the main predictors of HRP, it was carried out according to the generally accepted methodology of comprehensive assessment of the health status of the population based on integral indicators. The interpretation of the results of IA was based on the fact that the higher the integral indicator, the greater the risk of developing HRP. The methods of a systemic approach, structural-logical, epidemiological analysis were used. mathematical, modeling.

Results. Analytical data show that in recent years in Ukraine, the levels of maternal and perinatal morbidity and mortality have remained high despite a multidirectional trend, a significant part of which could have been prevented by identifying and minimizing predictors of HRP. The analysis of the state of the main predictors of the development of HRP revealed high levels of the birth rate of young (5.21‰) and older (7.86 ‰) women with an increase in their total contribution to the total birth rate from 9.5% in 2010 to 16.29% in 2021, the rate of growth is 71.5%, insufficient with a negative trend of coverage of pregnant women by dispensary supervision and examination by a therapist (90.7% in 2010 and 87.82% in 2021, the rate of loss is 3.9% and 90.83%, 89.51% and 9.9% respectively).

During this period, the frequency of diseases and complications of the gestational period remains high — anemia (26.4% in 2010, 24.75% in 2021, growth rate — 6.5%), diseases of the circulatory system (6.2–6.34% and 2.3%), diseases of the genitourinary system (14.05–14.03% and -2.4%), diabetes (0.17–0.96% and 452.9%), diseases of the thyroid gland (9.65, 9.2% and 1.76%), preeclampsia and eclampsia (2.31–2.1% and -9.1%), preeclampsia (6.65–6.7% and 0.8%) and venous complications (2.84–4.98% and 69.0%). The complex IA of the main predictors of HRP was carried out by dividing the regions into 3 groups — the Group I with a high risk of IA development (IA — 131.1–111.9%), the Group II with an average risk of IA development (106.5–92.0%) and the III group with a lower than average risk of HRP development

(89.6–60.3%). The city of Kyiv is included in the 1st group of regions that require a detailed study and correction of the determinants of HRP, Vinnytsia, Poltava, Dnipropetrovsk, Kyiv, Chernihiv and Chernivtsi, to the 2nd group of regions with an average risk of developing HRP, that require strengthening of individual components of medical and social care for pregnant women — Volyn, Mykolaiv, Donetsk, Rivne, Kharkiv, Lviv, Zhytomyr, Cherkasy, Khmelnytskyi and Transcarpathian regions.

Conclusions. The toolkit of IA of the main determinants of HRP has been developed, that makes it possible to provide an objective assessment of them as a whole and by individual components across regions and timely identification of problems that require intervention.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: determinants, pregnancy, high risk, diseases, complications, integral assessment.

Вступ

В умовах повномасштабної агресивної війни Росії проти України, пандемії COVID-19, трансформації суспільства, прогнозованого зниження рівня народжуваності особливого значення набуває здоров'я вагітних, яке впливає на результат вагітності, пологів і визначає життєздатність потомства на всіх етапах онтогенезу. Ця проблема особливо актуальна у зв'язку з усе ще високими рівнями перинатальної захворюваності та смертності [5,7]. Незважаючи на впровадження в діяльність амбулаторної ланки акушерської допомоги сучасних медико-організаційних технологій з доведеною ефективністю, у цілому по Україні частота несприятливих наслідків вагітності залишається високою при негативній тенденції. Частота невиношування вагітності у 2010 р. становила 5,71%, у 2021 р. — 6,22%, темп приросту — 8,9%, а частота пологів мертвим плодом — 0,47%, 0,43% і 11,9%, відповідно. У цілому в динаміці відмічався негативний тренд до збільшення частоти узагальненого об'єктивного критерію здоров'я вагітних і новонароджених: маловагових — із 5,3% до 5,99%, темп приросту — 13,0%; недоношених новонароджених — із 4,43% до 5,68%, темп приросту — 28,5%. Високим при позитивній тенденції залишається рівень перинатальної смертності: 10,64‰ — у 2010 р., 9,6‰ — у 2021 р., темп убутку — 9,8%, переважно за рахунок високого рівня мертвонароджуваності — 6,5‰ і 6,51‰, відповідно. У 2021 р. стрімко зріс показник материнської смертності — 42,5 на 100 тис. живонароджених при 23,5 у 2010 р., 18,7 у 2020 р. Левовій частці перинатальних і материнських втрат можна було запобігти шляхом оцінювання та мінімізації предикторів вагітності високого ризику (ВВР) [2,5,6]. Це — вагітність, ускладнена хворобою або розладом, що може спричинити небезпеку для життя, вплинути на здоров'я матері, плода або новонародженого [8]. Попередженню несприятливих наслідків ВВР значною мірою сприяють раннє виявлення і корекція предикторів ВВР. У цілому ідентифікація предикторів ВВР включає фізичні характеристики вагітних (юний (⩽17 років) або старший (⩾35 років) вік вагітної, надлишкова маса тіла), соціально-побутові умови, екстрагенітальні захворювання вагітних, ускладнення при попередній та поточній вагітності, якість медичної допомоги. Особливість цих складових полягає в можливості їхньої модифікації [1,3,5,8]. Проведене епідеміологічне дослідження загальних і регіональних особливостей динаміки основних детермінант ВВР включало аналіз і оцінку лише достеменно визнаних передбачених даними державної та галузевої статистики показників

Мета дослідження — здійснити аналіз тенденції змін та інтегральну оцінку (ІО) основних предикторів ВВР в Україні за 2010–2021 рр.

Матеріали та методи дослідження

Здійснено комплексний ретроспективний аналіз загальних і регіональних особливостей динаміки основних предикторів ВВР в Україні на основі даних Державної служби статистики України та ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» за 2010–2021 рр. щодо діяльності закладів охорони здоров'я матері і дитини, перинатальної і материнської смертності. Структуризовану за окремими компонентами ІО основних предикторів ВВР та їхніх компонентів здійснено за загальноприйнятою методикою комплексної оцінки стану здоров'я населення на основі інтегральних показників [4]. Інтерпретацію результатів ІО проведено з урахуванням того, що чим вищий інтегральний показник, тим більший ризик розвитку ВВР. Використано методи системного підходу, структурно-логічного, епідеміологічного аналізу, математичний, моделювання.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведена в ході дослідження ІО ВВР на загальнодержавному та регіональному рівнях за 2021 р. передбачала аналіз 11 детермінант ВВР за чотирма компонентами: фізичних характеристик за показниками народжуваності юних (15–17 років) і старших (35–49 років) жінок; частоти окремих захворювань гестаційного періоду (анемій, хвороб системи крово-

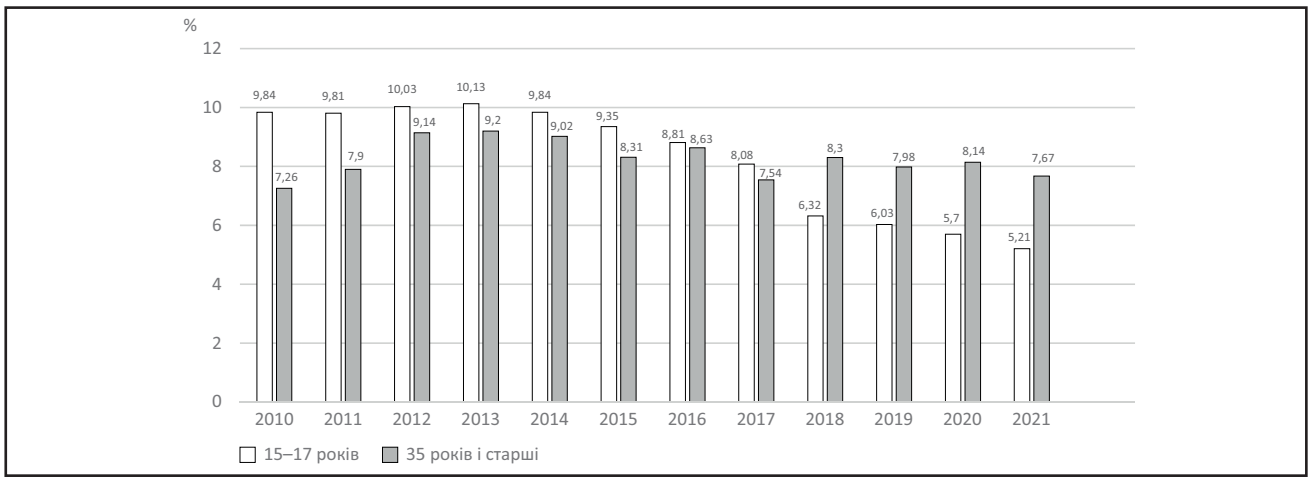


Рис. 1. Динаміка народжуваності за віком матері, Україна, 2010–2021 рр., на 1000 жінок відповідного віку

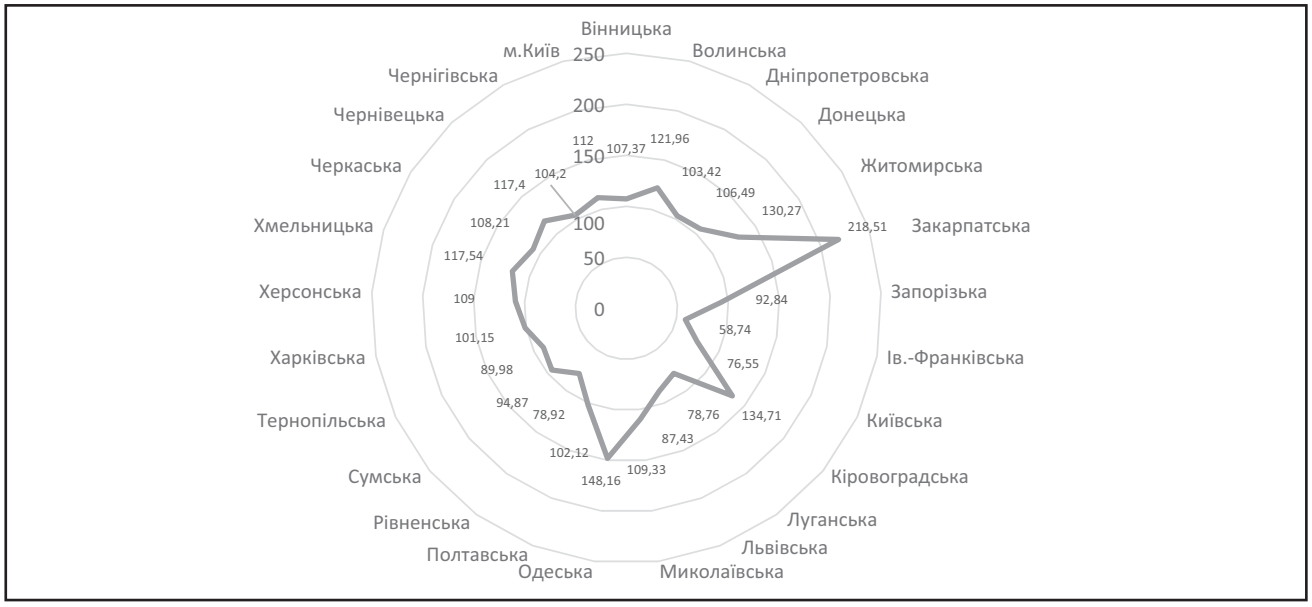


Рис. 2. Регіональні особливості інтегральної оцінки компонента фізичної характеристики вагітних, Україна, 2021 р., %

обігу, сечостатевої системи, цукрового діабету, дисфункції щитовидної залози) та частоти окремих ускладнень вагітності (набряки, протеїнурія та гіпертонічні розлади, прееклампсія та еклампсія, венозні ускладнення вагітності), якості медичної допомоги за показниками охоплення диспансерним наглядом та оглядом терапевта.

В Україні за період дослідження поступово знижувався рівень народжуваності молодих жінок: 9,84 на 1000 населення відповідного віку — у 2010 р., 5,21 — у 2021 р., темп убутку — 47,1%, а також мала тенденцію до підвищення народжуваність серед старших жінок — 7,26%, 7,67% та 5,7%, відповідно. При цьому внесок у загальний рівень народжуваності збільшився серед юних жінок — 1,6% та 1,89%, темп приросту — 18,1%, а також серед старших жінок — 7,9%, 14,4% та 82,3%, відповідно (рис. 1).

Інтегральна оцінка детермінант компонента фізичної характеристики вагітних за показниками вагітних віком ⩽17 років і ⩾35 років засвідчила високі регіональні відмінності — від 218,5% у Закарпатській, 148,6% в Одеській, 134,71% в Кіровоградській, 130,7% у Житомирській до <80% в Івано-Франківській, Київській, Луганській та Рівненській областях (рис. 2). При цьому надвисокі рівні народжуваності юних жінок у 2021 р. відмічалися в Закарпатській (17,81‰) області, старших жінок — у Волинській (11,48‰) області та м. Києві (14,78 ‰), а відносно низькі — у м. Києві (1,63‰) та Луганській області (4,0‰), відповідно.

До факторів, що впливають на розвиток ВВР, належить високий рівень захворюваності гестаційного періоду. Наразі, незважаючи на позитивну тенденцію, все ще в кожної четвертої вагітної відмічалася анемія, яка значною мірою

Таблиця

Динаміка частоти окремих захворювань гестаційного періоду, Україна, 2010–2021 рр., (на 100 вагітних)

Район	Анемія		Хвороби сечостатевої системи		Хвороби органів кровообігу		Цукровий діабет		Дисфункції щитовидної залози	
	2010	2021	2010	2021	2010	2021	2010	2021	2010	2021
Вінницька	31,67	23,02	10,83	12,75	12,78	10,18	0,08	0,40	13,48	13,38
Волинська	16,00	18,08	10,56	13,44	6,23	3,92	0,08	1,45	19,11	11,99
Дніпропетровська	27,07	29,86	17,27	21,16	5,22	6,40	0,08	2,22	8,98	9,26
Донецька	28,86	34,45	20,29	18,93	4,64	5,31	0,08	1,10	3,45	5,49
Житомирська	22,26	18,05	12,18	15,40	9,69	10,65	0,08	0,43	12,72	9,31
Закарпатська	19,47	19,68	4,39	8,57	1,75	3,07	0,08	0,23	15,38	13,82
Запорізька	18,89	21,27	8,00	6,88	4,95	5,32	0,08	0,50	1,11	4,31
Івано-Франківська	36,58	23,61	10,20	7,58	2,44	1,87	0,08	0,22	8,05	5,80
Київська	31,71	27,71	12,41	14,41	15,75	11,31	0,08	0,58	24,35	18,06
Кіровоградська	27,58	23,08	10,69	11,11	3,80	2,21	0,08	1,01	4,79	4,92
Луганська	26,39	31,24	11,78	10,01	3,12	3,48	0,08	0,57	6,84	5,29
Львівська	24,92	27,82	8,07	14,54	2,18	6,16	0,08	0,37	13,39	15,96
Миколаївська	27,17	24,81	31,09	18,86	7,24	7,02	0,08	0,42	7,04	7,18
Одеська	22,29	23,48	8,18	7,35	5,51	5,31	0,08	0,30	2,18	3,88
Полтавська	28,14	29,75	32,56	30,80	7,59	11,10	0,08	0,30	3,88	8,04
Рівненська	29,76	24,87	11,77	8,74	9,99	9,83	0,08	1,75	22,12	13,56
Сумська	19,24	18,13	9,51	10,07	5,91	6,62	0,08	0,47	7,65	10,73
Тернопільська	31,11	19,71	12,28	10,04	5,38	5,97	0,08	0,29	17,78	11,28
Харківська	22,20	23,31	14,83	19,29	4,62	4,03	0,08	0,72	7,15	5,80
Херсонська	27,12	24,44	18,72	19,56	0,99	1,38	0,08	0,87	2,35	8,76
Хмельницька	20,36	19,66	13,63	12,18	5,46	3,91	0,08	0,82	11,63	11,02
Черкаська	26,78	24,98	11,99	13,87	4,08	1,88	0,08	0,61	8,82	5,82
Чернівецька	31,37	22,31	11,18	6,98	22,45	17,67	0,08	0,33	14,45	13,28
Чернігівська	22,68	18,93	8,21	8,07	4,09	4,10	0,08	4,23	6,68	5,63
м. Київ	33,31	31,23	28,44	18,74	11,24	6,28	0,08	2,38	9,90	10,71
Україна	26,41	24,75	14,65	14,03	6,19	6,34	0,17	0,94	9,65	9,82

залежить від якості та повноцінності харчування. Складна екологічна ситуація зумовлювала високу частоту з тенденцією до зростання рівня захворюваності щитоподібної залози з 9,65% у 2010 р. до 9,82% у 2021 р., темп приросту – 1,8%. Надзвичайно серйозною проблемою в сучасній Україні стало *зростання в 5,5 раза рівня захворюваності вагітних із цукровим діабетом — з 0,17% до 0,94%*. Спостерігався високий рівень із тенденцією до збільшення частоти хвороб системи кровообігу з 6,2% до 6,34%, темп приросту — 2,3%, при позитивній тенденції хвороб сечостатевої системи, що інтерпретуються переважно як наслідок низької репродуктивної культури та безвідповідальної статевої поведінки, — з 14,65% до 14,3%, темп убутку — 2,4% (табл.).

У цілому ІО компонента хвороб гестаційного періоду мала високі, у 2,7 раза, регіональні відмінності і становила від 144,3–140,6% у м. Києві, Дніпропетровській та Чернігівській областях до 52,3–63,2% в Івано-Франківській, Одеській та Запорізькій областях (рис. 3). Слід зазначити, що високі рівні екстрагенітальної патології в регіонах із високою ІО частоти окремих захворювань гестаційного періоду зумовлені переважно надвисокими показниками частоти цукрового діабету у м. Києві, Дніпропетровській та Чернігівській областях — 2,38%, 2,2% 4,23% та частоти хвороб сечостатевої системи у м. Києві (18,74%) та Дніпропетровській області (21,7%), а відносно низькі рівні ІО частоти окремих захворювань гестаційного періоду у в Івано-Франківській,

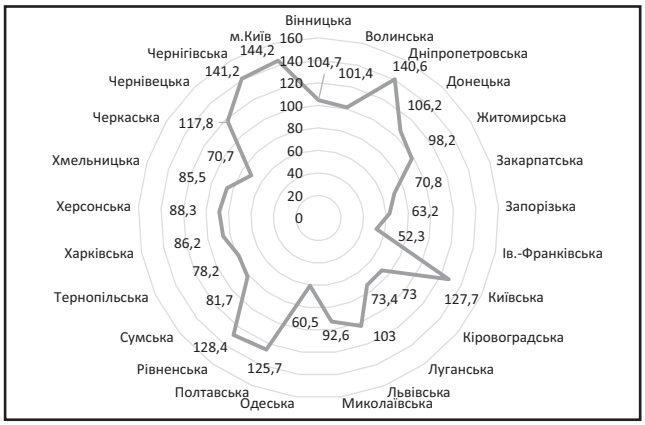


Рис. 3. Регіональні особливості інтегральної оцінки компонента частоти окремих захворювань гестаційного періоду, Україна, 2021 р., %

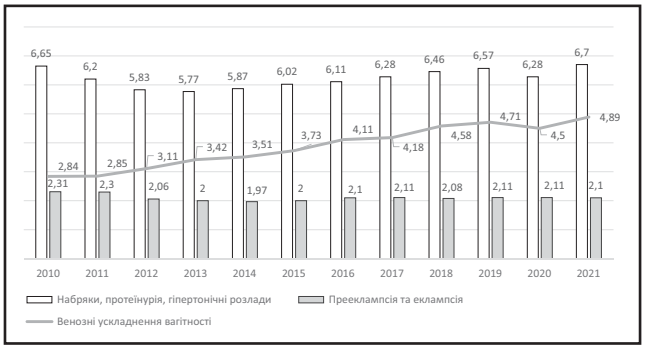


Рис. 4. Динаміка частоти окремих ускладнень вагітності, Україна, 2010–2021 рр., (на 100 вагітних)

Одеській та Запорізькій областях — відносно низьким рівнем усіх аналізуємих захворювань гестаційного періоду.

Серед детермінант ВВР найбільш вагоме значення мають ускладнення вагітності. Існуюча система статистики дає змогу оцінити динаміку і регіональні особливості таких ускладнень, як гестози, прееклампсія і еклампсія та венозні ускладнення вагітності. За даними наукових досліджень, частота цієї патології залежить як від рівня екстрагенітальних захворювань, так і від якості та ефективності антенатальної допомоги. Незважаючи на впровадження регламентованих клінічними протоколами сучасних медико-організаційних технологій з доведеною ефективністю в діяльність амбулаторної ланки акушерської допомоги, частота ускладнень вагітності в цілому по Україні залишається високою. Так, частота набряків, протеїнурії, гіпертензивних розладів, що позначаються як гестози, при все ще високому рівні мала незначну тенденцію до збільшення: 6,65% — у 2010 р., 6,7% — у 2021 р., темп приросту — 0,8%, а тяжких форм гестозів (прееклампсії і еклампсії) — тенденцію до зменшення: з 2,31% до у 2,1%, темп убутку — 9,1%. Висока частота цих ускладнень вагітності може бути пов'язана з погіршенням здоров'я вагітних, оскільки в основі патогенетичного механізму таких ускладнень лежить порушення процесів адаптації основних систем організму (системи кровообігу, системи нейрогуморальної регуляції) унаслідок підвищених навантажень під час вагітності. Погіршують прогноз вагітності і венозні ускладнення, пов'язані з плацентарними судинними ускладненнями, такими як втрата плода, прееклампсія, затримка росту плода. Частота венозних ускладнень вагітності зросла за досліджуваний період в 1,7 раза — з 2,84% до 4,98%, відповідно (рис. 4).

Діапазон коливань ІО компонента ускладнень гестаційного періоду в регіональному розрізі сягав триразової величини. Найвищі рівні ІО ускладнень вагітності відмічалися в Чернівецькій (146,7%), Полтавській (135,5%) та Київській (131,6%) областях, а найнижчі — у Закарпатській (48,6%), Івано-Франківській (64,1%) та Рівненській (77,6%) областях. Слід зазначити, що як більш високі, так і більш низькі ІО ускладнень вагітності у зазначених областях зумовлені відповідно більш високими і більш низькими показниками усіх ускладнень, що аналізуються (рис. 5).

Серед співвідносної дії детермінант ВВР вагоме значення має якість медичної допомоги вагітним, зокрема, за показниками несвоєчасності охоплення їх диспансерним наглядом та оглядом терапевта. Останніми роками в Україні своєчасне охоплення вагітних жінок раннім диспансерним наглядом та огляд їх терапевтом залишаються недостатніми з негативною тенденцією: 90,7% — у 2010 р., 87,82% — у 2021 р.,

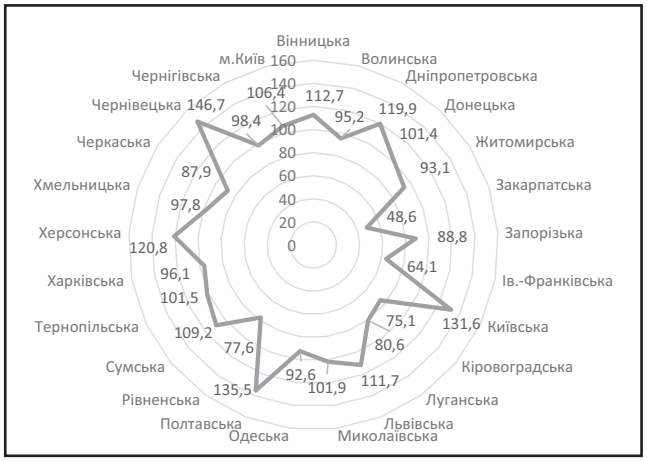


Рис. 5. Регіональні особливості інтегральної оцінки компонента частоти окремих ускладнень гестаційного періоду, Україна, 2021 р., %

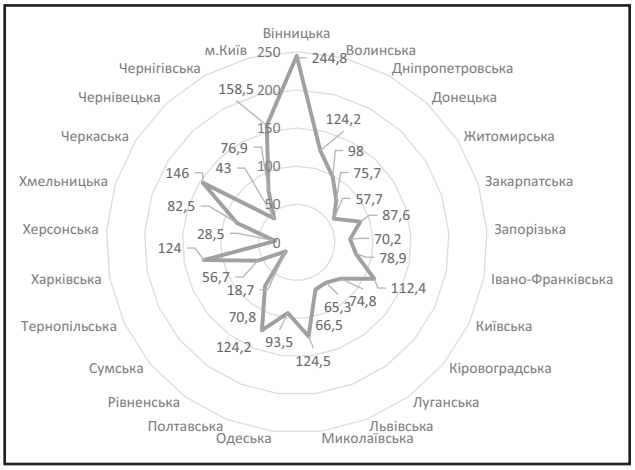


Рис. 6. Регіональні особливості інтегральної оцінки компонента якості медичної допомоги вагітним, Україна, 2021 р., %

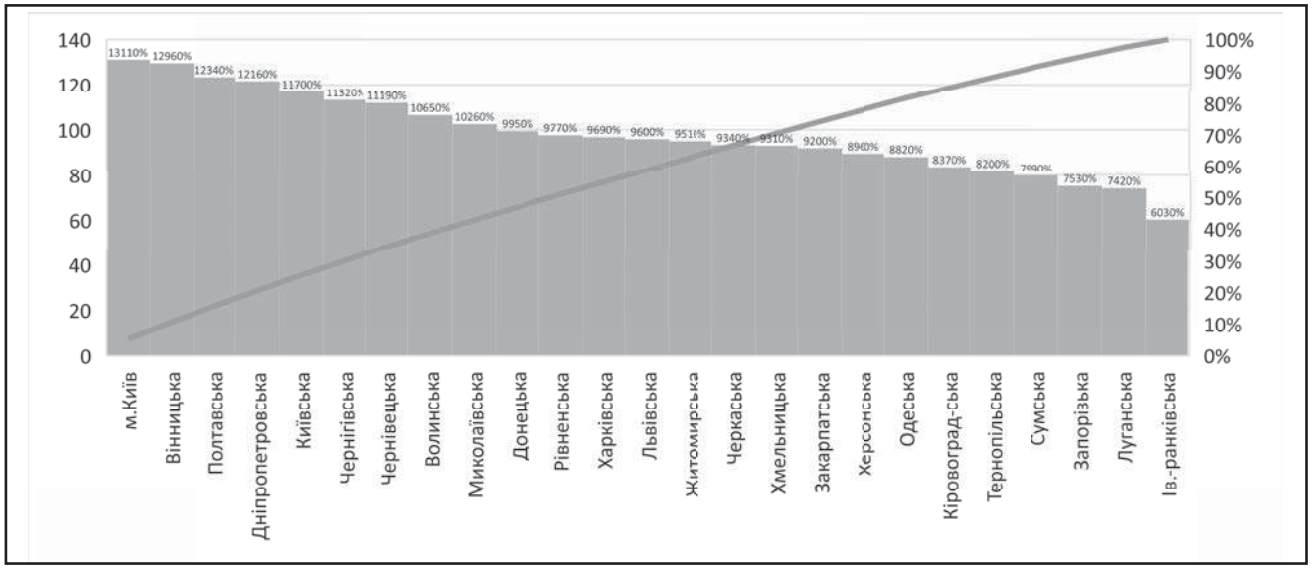


Рис. 7. Комплексна інтегральна оцінка детермінант вагітності високого ризику, Україна, 2021 р., %

темп убутку — 3,9%; а також 90,83%, 89,51% та 9,9%, відповідно. ІО ефективності компонента медичної допомоги вагітним стосовно охоплення їх диспансерним наглядом та оглядом терапевта засвідчила достатньо ефективну роботу з цих питань у Сумській, Херсонській та Чернівецькій областях, у яких інтегральний показник відповідно становив 18,7%, 28,5% та 43,0%. Потребує посилення ефективності амбулаторної ланки акушерської допомоги з цих питань у Вінницькій, Черкаській, Миколаївській, Київській, Полтавській, Волинській та Харківській областях, де ІО становила відповідно 244,8%, 146,0%, 124,5%, 124,2%, 124,2% та 124,0% (рис. 6).

Комплексна ІО величини детекторів ВВР, за даними 2021 р., здійснена шляхом розподілу регіонів на три групи: І група — з високими показниками ІО (131,1–111,9%), ІІ група — із середнім показником ІО (106,5–92,0%); ІІІ група регіонів — із нижчим за середній показник ІО (89,6–60,3%). До І групи віднесені регіони з високим показником ІО детермінант ВВР, що визначає високий ризик розвитку ВВР: м. Київ (131,1%), Вінницьку (129,6%), Полтавську (123,4%), Дніпропетровську (121,6%), Київську (117,0%), Чернігівську (113,2%) та Чернівецьку (111,9%) області. Характерно, що в більшості регіонів І групи відмічалося високе значення мало керованих діяльністю акушерської служби показників екстрагенітальної патології, а низьке значення — лише більш керованих показників (несвоєчасності взяття на облік і огляду терапевта). До ІІІ групи з нижчим за середній ризик розвитку ВВР віднесені Івано-Франківська (60,3%), Луганська (74,2%), Запорізька (75,3%), Сумська (79,9%), Тернопільська (82,0%), Кіровоградська (83,7%), Одеська (88,2%) та Херсонська (89,6%) області (рис. 8). У цілому при невисоких показниках детермінант ВВР у цих регіонах високими була ІО компонента фізичної характеристики вагітних у Кіровоградській (134,74%), Одеській (148,16%) та Херсонській (109,8%) областях і компонента ускладнень гестаційного періоду в Сумській (109,2%) області (рис.7).

Висновки

Динамічний аналіз здоров'я вагітних, як мірила життєздатності та якості здоров'я потомства на всіх етапах онтогенезу, засвідчив все ще високі рівні при різноспрямованій тенденції частоти невиношування вагітності, маловагових і недоношених новонароджених, коефіцієнтів перинатальної та материнської смертності, значній частині яких можна було запобігти шляхом ідентифікації та мінімізації предикторів ВВР.

Вивчення стану основних детермінант розвитку ВВР здоров'я вагітних засвідчило високі рівні частоти народжуваності у юних (5,71‰) і старших (7,67‰) жінок при збільшенні їх сумарного внеску в загальний рівень народжуваності (з 9,5% у 2010 р. до 16,29% у 2021 р., темп приросту — 77,8%), недостатнє при негативній тенденції охоплення їх диспансерним наглядом та оглядом терапевта (90,7% — у 2010 р., 87,82% — у 2021 р., темп убутку — 3,9%; та 90,83%, 89,51% та 9,9%, відповідно). Високими при негативній тенденції залишалися рівні цукрового діабету вагітних (зростання

в 4,5 раза — з 0,17% до 0,96%), дисфункції щитоподібної залози (9,65–9,82%, темп приросту — 1,76%) при позитивній тенденції все ще високого рівня хвороб гестаційного періоду — анемії (26,4–24,75%, темп убутку — 6,3%), хвороб сечостатевої системи (14,05–14,03% та 4,2%). Незважаючи на переорієнтацію акушерської практики на доказові технології, високими при негативній тенденції залишалися й ускладнення гестаційного періоду — гестози (6,65–6,7%, темп приросту — 0,8%), прееклампсії та еклампсії (2,31–2,1% та 9,1%), венозні ускладнення (2,84–4,98% та 69,0%).

Аналіз ІО основних предикторів ВВР, за даними 2021 р., виявив значно вищий за середній по Україні ризик розвитку ВВР, що потребує їх детального вивчення і корекції (І група ІО — 131,1–111,9%) у м. Києві, Вінницькій,Полтавській, Дніпропетровській, Київській, Чернігівській та Чернівецькій областях, середній ризик, що потребує посилення окремих компонентів медико-соціальної допомоги вагітним (ІІ група ІО — 106,5–92,0%) у Волинській, Миколаївській, Донецькій, Рівненській, Харківській, Львівській, Житомирській, Черкаській, Хмельницькій та Закарпатській областях.

Розроблений інструментарій ІО основних детермінант ВВР дає змогу забезпечити об'єктивне оцінювання їх у цілому і за окремими компонентами в розрізі регіонів, своєчасно виявляти проблеми, які потребують втручання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Butkova OI, Zhabchenko AI, Kovalenko TM. (2019). Obstetric and perinatal risks in women after 35 years. 7–8 (128–129): 26–31. [Буткова ОІ, Жабченко АІ, Коваленко ТМ. (2019). Акушерські та перината льні ризики у жінок після 35 років. Медичні аспекти здоров'я жінки. 7–8 (128–129) 26–31]. URL: https://mazg.com.ua/en/archive/2019/7-8%28128-129%29/pages-26-31/akusherski-ta-perinatalni-riziki-u-zhinok-pislya-rokiv
2. CDC. (2017). Centers for Disease Control and Prevention. Rates in severe morbidity indicators per 10,000 delivery hospitalizations, 1993–2014. Atlanta (GA). URL: https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/smm/rates-severe-morbidity-indicator.htm.
3. Davydova YuV, Lymanska AYu. (2022). Musculoskeletal pain during pregnancy: how to improve quality of life in high-risk pregnant women. Health of Ukraine: Obstetrics. Gynecology. Reproductologia. 3–4 (49–50): 18–19. [Давидова ЮВ, Лиманська АЮ. (2022). Кістково-м'язовий біль під час вагітності: як покращити якість життя у групі вагітних високого ризику. Здоров'я України: Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 3–4 (49-50): 18-19]. URL: https://health-ua.com/article/70940-abdomnalna-gsterektomya-ta-yakst-pslyaoperatcjnogo-vdnovlennya-aktcent-na-z.
4. IRZSMU. (2015). Methodological instructions for the practical lesson on the subject «Social medicine and organization of health care» for students of the 6th year of specialties «medical affairs, pediatrics» Topic: Comprehensive assessment of the state of health of the population based on integral indicators. Module 1 Content module 1 Zaporizhzhia: 8. [ІРДЗМУ. (2015). Методичні вказівки до практичного заняття з предмету «Соціальна медицина та організація охорони здоров'я» для студентів 6 курсу спеціальностей «лікувальна справа, педіатрія» Тема: Комплексна оцінка стану здоров'я населення на основі інтегральних показників. Модуль 1 Змістовний модуль 1 Запоріжжя: 8]. URL: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/2830/1/KlimenkoVI15_Kompl_ocszdnnoip.pdf.
5. Malahova GS, Didenkul NV, Kuzmyn NV. (2021). High-risk pregnancy: effectiveness of personalized pregravid preparation and positive perinatal experience. 6 (62): 34–41. [Малахова ГС, Діденкул НВ, Кузьмин НВ. (2021). Вагітність високого ризику: ефективність персоналізованої прегравідарної підготовки та позитивний перинатальний досвід. Репродуктивна ендокринологія. 6 (62): 34–41]. doi: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.34-41.
6. Petersen EE, Davis NL, Goodman D et al. (2019). Vital signs: pregnancy-related deaths, United States, 2011–2015, and strategies for prevention, 13 states, 2013–2017. MMWR Morb Mortal Wkly. Rep. 68 (18): 423–429. doi: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6818e1.
7. Slabky GO, Zhylka NYa, Shcherbinska OS. (2021). State of reproductive health of women in Ukraine. Literature review. Reproductive Endocrinology. 4 (60): 65–69. [Слабкий ГО, Жилка НЯ, Щербінська ОС. (2021). Стан репродуктивного здоров'я жінок в Україні. Огляд літератури. Репродуктивна ендокринологія. 4 (60): 65–69]. doi: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.67-71.
8. Volkov OV. (2020). High-risk pregnancy: the anesthesiologist's view. Medical aspects of women's health. 4–5 (133–134): 27–30. [Волков ОВ. (2020). Вагітність високого ризику: погляд анестезіолога. Медичні аспекти здоров'я жінки. 4–5 (133–134): 27–30]. URL: http://journal.medlib.dp.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/Vagitnist-visokogo-risiku.pd.

Відомості про авторів:

Татарчук Тетяна Феодосіївна — д.мед.н., проф., чл.-кор. НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», гол.н.с. відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України». Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-5498-4143.

Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 484-18-71. https://orcid.org/0000-0001-7855-1679.

Дудіна Олена Олександрівна — к.мед.н., пров.н.с. науково-організаційного відділення ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0001-9828-976X.

Стаття надійшла до редакції 02.03.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 614.2/618

К.Ю. Бєлка[1,2], Ю.Л. Кучин[1], Д.О. Говсєєв[2], Д.С. Сажин[1], І.В. Сіренко[1,2]

Впровадження чек-листа «Безпечна хірургія»: сприйняття пацієнтками під час операції кесаревого розтину

[1]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
[2]КНП «Київський міський пологовий будинок № 5», м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 29-34; doi 10.15574/PP.2023.94.29

For citation: Belka KYu, Kuchyn YuL, Hovseev DO, Sazhyn DS, Sirenko IV. (2023). Implementation of the «Safe Surgery» checklist: perception by patients during Caesarean section operation. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 29-34. doi: 10.15574/PP.2023.94.29.

Ефективність чек-листа щодо зниження рівня смертності та великих післяопераційних ускладнень є доведеною, але його впровадження не є легким і потребує не стільки технічних, скільки організаційних і культурних змін. У пацієнтів у свідомості, яким проводять оперативні втручання під нейроаксіальною або регіонарною анестезією, заповнення чек-листа може мати психологічні або ментальні наслідки (тривога, страх тощо), оскільки процедура передбачає обговорення ризиків ускладнень, анестезіологічної та хірургічної тактики.

Мета — оцінити сприйняття та комплаєнс пацієнток, які знаходяться у свідомості під час операції кесаревого розтину, щодо процедури заповнення чек-листа «Безпечна хірургія»; виявити можливі негативні психологічні ефекти цієї процедури.

Матеріали та методи. Проведено дослідження серед 100 пацієнток після планового або ургентного кесаревого розтину (крім I категорії ургентності). Дослідження виконано на основі анонімного опитування (онлайн-форма Google) пацієнток у післяопераційному періоді (1–2 години після операції). Пацієнтками оцінено вплив заповнення чек-листа «Безпечна хірургія» на їхній рівень комфорту та тривоги, а також чи вважають вони, що рутинне застосування таких технологій підвищує їхню безпеку.

Результати. Результати цього дослідження свідчать, що більшість пацієнток позитивно сприймали застосування чек-листа Всесвітньої організації охорони здоров'я, запроваджене в операційній. Більшість опитаних (56%) пацієнток хвилювалися щодо можливої помилки під час підготовки або проведення оперативного втручання. Майже всі пацієнтки — 13 (92,9%), що стикалися з медичними помилками раніше, хвилювалися, що медична помилка при цьому втручанні може нашкодити їхньому здоров'ю (OR=13; 95% CI: 1,6–103,7; p=0,006). Процедура заповнення чек-листа вгамувала відчуття страху у 66% пацієнток і не спричинила дискомфорту у 96% респонденток. 68% пацієнток погодилися, що процедура заповнення чек-листа зменшила хвилювання.

Переважна більшість (90%) пацієнток погодилася з тим, що процедура заповнення чек-листа «Безпечна хірургія» підвищує рівень їхньої безпеки в операційній. 96% пацієнток вважали, що чек-лист має використовуватися перед кожним оперативним втручанням, 96% хотіли б, щоб його використовували під час майбутніх хірургічних втручань.

Висновки. Пацієнтки, які знаходяться у свідомості під час операції кесаревого розтину, позитивно сприймають процедуру заповнення чек-листа «Безпечна хірургія» і вважають, що застосування такого чек-листа підвищує безпеку під час хірургічного втручання. Більшість пацієнток також повідомляють про відсутність дискомфорту, зменшення страху і тривоги під час процедури заповнення чек-листа «Безпечна хірургія».

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хірургічний чек-лист, безпека в операційній, кесарів розтин, вагітність.

Implementation of the «Safe Surgery» checklist: perception by patients during Caesarean section operation

K.Yu. Belka[1,2], Yu.L. Kuchyn[1], D.O. Hovseev[2], D.S. Sazhyn[1], I.V. Sirenko[1,2]
[1]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[2]Kyiv City Maternity Hospital No. 5, Ukraine

The effectiveness of the checklist in reducing mortality and major postoperative complications is proven, but its implementation is not easy and requires not so much technical as organizational and cultural changes. In conscious patients undergoing surgery under neuraxial or regional anesthesia, completing the checklist may have psychological or mental consequences (anxiety, fear, etc.), as the procedure involves discussing the risks of complications, anesthetic and surgical tactics.

Purpose — to assess the perception and compliance of conscious patients during cesarean section with the procedure of filling out the «Safe Surgery» checklist; to identify possible negative psychological effects of this procedure.

Materials and methods. The study included 100 patients after planned or urgent caesarean section (except for 1 category of urgency). The study was conducted on the basis of an anonymous survey (online Google form) of patients in the postoperative period (1–2 hours after surgery). Patients were asked to rate the impact of completing the Safe Surgery Checklist on their comfort and anxiety levels, and whether they believed that routine use of such technologies increased their safety.

Results. The results of this study indicate that the majority of patients responded positively to the use of the WHO checklist implemented in the operating room. More than half of the surveyed patients (56%) were worried about a possible error during the preparation or carrying out of the surgical intervention. Almost all patients — 13 (92.9%) who had experienced medical errors before, worried that a medical error during this intervention could harm their health (OR=13; 95% CI: 1.6–103.7; p=0.006). The procedure of filling out the checklist alleviated the feeling of loss in 66% of patients and did not cause discomfort in 96% of respondents. 68% of patients agreed that the procedure of filling out the checklist reduced anxiety.

The vast majority of patients (90%) agreed that the procedure of filling out the «Safe Surgery» checklist increases their level of safety in the operating room. 96% of patients believed that the checklist should be used before every surgical intervention and 96% would like it to be used during future surgical interventions.

Conclusions. Patients who were conscious during Caesarean section positively perceived the procedure of filling out the «Safe Surgery» checklist and believed that the use of such a checklist increases safety during surgery. Most patients also reported no discomfort and reduced fear and anxiety during the Safe Surgery Checklist procedure.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: surgical checklist, safety in the operating room, cesarean section, pregnancy.

Вступ

Хірургічний чек-лист «Безпечна хірургія» розроблений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 2008 р. та рекомендований до використання у всіх операційних світу для уникнення медичних помилок, поліпшення комунікації, командної роботи та безпеки пацієнта [1]. І хоча ефективність чек-листа щодо зниження рівня смертності та великих післяопераційних ускладнень є доведеною, його впровадження не є легким і потребує не стільки технічних, скільки організаційних і культурних змін [2].

Медичні помилки є, на жаль, поширеним явищем і часто стають причиною неякісного лікування. Ці процеси часто оцінюються незалежно за допомогою клінічного аудиту. Існує недостатнє розуміння збоїв процесу з точки зору їхньої загальної частоти, відносного ризику та сукупного впливу на хірургічного пацієнта [3,8]. Використання чек-листа має на меті вдосконалити процес комунікації між медичним персоналом, а також знизити відсоток помилок в операційній [4]. Існують певні дослідження, які підтверджують ефективність наведеної практики, але немає переконливої інформації щодо впливу використання чек-листа на самого пацієнта, його психоемоційний стан тощо.

Детальнішого дослідження потребують питання впливу обсягу оперативного втручання на реакцію пацієнтів. Великі, травмуючі операції, а також окремі галузі медицини мають вищий ризик розвитку депресії у хворих, що впливає на здатність критично мислити та плідно співпрацювати з медичним персоналом [12]. Серед бар'єрів впровадження чек-листа «Безпечна хірургія» можуть бути проблеми комунікації (між анестезіологом і хірургом, між лікарями, медсестрами та молодшими медсестрами), дефіцит часу, практичні моменти (зібрати весь персонал в один час та в одному місці), складнощі, пов'язані з персоналом (вигорання, небажання заповнювати більше документації, проблеми визначення лідера — хто має заповнювати чек-лист) та інші [3,6].

В Україні впровадження хірургічних чек-листів почалося в останні декілька років і дуже залежить від локальних умов — керівників відділень, лікарів, адміністрації лікарні, комплаєнс медичного персоналу є досить високим [3,11]. Оскільки чек-лист заповнюється в операційній у присутності пацієнтки та всього персоналу, важливим аспектом є також сприйняття пацієнтками цієї процедури. У свідомості пацієнток, яким проводять оперативні втручання під нейроаксіальною або регіонарною анестезією, заповнення чек-листа може мати психологічні або ментальні наслідки (тривога, страх тощо), оскільки процедура передбачає обговорення анестезіологічної та хірургічної тактики, можливих ускладнень і ризиків, особливостей пацієнтки тощо.

Мета дослідження — оцінити сприйняття та комплаєнс пацієнток, які знаходяться у свідомості під час операції кесаревого розтину, щодо процедури заповнення чек-листа «Безпечна хірургія»; виявити можливі негативні психологічні ефекти цієї процедури.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в період з 20 листопада по 20 грудня 2022 року на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 5». Дизайн затверджено етичною комісією Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Критерії залучення: наявність усної інформованої згоди, вік від 18 років, 1-ша доба після планового або ургентного кесаревого розтину (крім I категорії ургентності). До дослідження залучено 100 пацієнток, яким виконано плановий кесарів розтин під спінальною анестезією. Вік досліджуваних жінок становив від 25 до 47 років.

Дослідження виконано на основі анонімного опитування (онлайн-форма Google) пацієнток у післяопераційному періоді (1–2 години

Таблиця 1

Демографічні показники та інші вихідні характеристики пацієнтів

Характеристика пацієнток	Абс. (%)
Вік: — від 20 до 30 років — від 30 до 36 років — від 36 до 47 років	 44 (44) 44 (44) 12 (12)
Кількість попередніх оперативних втручань: — не було — 1–2 втручання — 3 та більше	 28 (28) 60 (60) 12 (12)
Не стикалися в минулому з медичними помилками	86 (86)
Помітили застосування хірургічного чек-листа	72 (72)
Поінформовані, для чого заповнювався чек-лист	86 (86)

після операції). Опитувальник розроблено авторами та містить запитання щодо впливу цієї практики на психоемоційний стан пацієнток, їхнє ставлення до заповнення чек-листа та його впливу на безпеку пацієнтів, можливі побажання щодо змісту та методів застосування чек-листа. Пацієнтки не були інформовані заздалегідь про використання хірургічного чек-листа, але перед опитуванням їм повідомили про його заповнення та пояснили суть цієї методики. Частка запитань стосувалися паспортної частини, деякі потребували відповіді у форматі «так або ні». Решта були представлені висловлюваннями, яким пацієнтки давали характеристику за 4-бальною системою від «абсолютно згодна» до «абсолютно не згодна». Також останнім пунктом учасниці опитування мали змогу надати коментарі та пропозиції стосовно змісту та застосування чек-листа ВООЗ «Безпечна хірургія». Опитувальник доступний онлайн [https://forms.gle/oTPynWPuNrY3wKen8] або за запитом в авторів.

Статистичний аналіз проведено за допомогою описової статистики з обчисленням середнього значення та стандартного відхилення, а також абсолютних чисел і пропорцій (наведено у відсотках). Для розрахунку впливу досвіду медичних помилок на переживання щодо їхнього повторення використано логістичну регресію з розрахунком відношення шансів (Odds ratio, OR) та 95% довірчого інтервалу (95% confidence interval, CI). Вірогідність помилки прийнято незначущою при $p<0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

До дослідження залучено 100 пацієнток із середнім віком 31±4,47 року. Усіх пацієнток опитано в першу добу після планового (85%) або ургентного (15%) кесаревого розтину. Демографічні дані та інші характеристики пацієнток наведено в таблиці 1. У більшості пацієнток (60%) раніше були 1–2 оперативні втручання, а у 12% — 3 і більше втручань, третина (28% респондентів) опитуваних до цього не мала оперативних втручань. Більшість (86%) жінок також не стикалися з медичними помилками в минулому.

Незважаючи на те, що більшість пацієнток не стикалися в житті з медичними помилками, а третина з них взагалі не мали раніше хірургічних втручань, більшість опитаних (56%) пацієнток хвилювалися щодо можливої помилки під час підготовки або проведення оперативного втручання (табл. 2). Майже всі пацієнтки — 13 (92,9%), що стикалися з медичними помилками раніше, хвилювалися, що медична помилка при цьому втручанні може нашкодити їхньому здоров'ю (OR=13; 95 CI: 1,6–103,7; p=0,006).

Оскільки пацієнтки під час оперативного втручання знаходились у ясній свідомості, перевірка обладнання, обговорення анестезіологічної та хірургічної тактики, можливих ускладнень могли б створити дискомфорт і підвищити тривогу. Проте результати дослідження свідчать, що процедура заповнення чек-листа, навпаки, вгамувала відчуття страху у 66% пацієнток та не спричинила дискомфорту у 96% респонденток. 68% пацієнток погодилися, що процедура заповнення чек-листа зменшила хвилювання.

Переважна більшість (90%) пацієнток погодилася з тим, що процедура заповнення чек-листа «Безпечна хірургія» підвищує рівень їхньої безпеки в операційній (рис. 1). 96% пацієнток вважали, що чек-лист має використову-

Таблиця 2

Сприйняття та комплаєнс пацієнток щодо процедури заповнення чек-листа «Безпечна хірургія»

Твердження	Згодна (%)	Скоріше згодна (%)	Скоріше не згодна (%)	Не згодна (%)
Я хвилювалася, що помилка в підготовці або під час операції може нашкодити моєму здоров'ю	36	20	10	34
Застосування чек-листа в операційній змусило мене почуватися некомфортно	4	0	6	90
Застосування чек-листа в операційній змусило мене менше хвилюватися	52	16	10	22
Застосування чек-листа в операційній вгамувало відчуття страху	36	30	14	20
Я вважаю, що застосування чек-листа підвищує рівень моєї безпеки в операційній	66	24	8	2
Я вважаю, що чек-лист потрібно заповнювати перед кожним оперативним втручанням	82	14	4	0
Я б хотіла, щоб чек-лист використовували під час майбутніх оперативних втручань	78	18	4	0
Я вважаю, що медичний персонал повинен сам вирішувати, чи застосовувати чек-лист в операційній чи ні	38	20	32	10

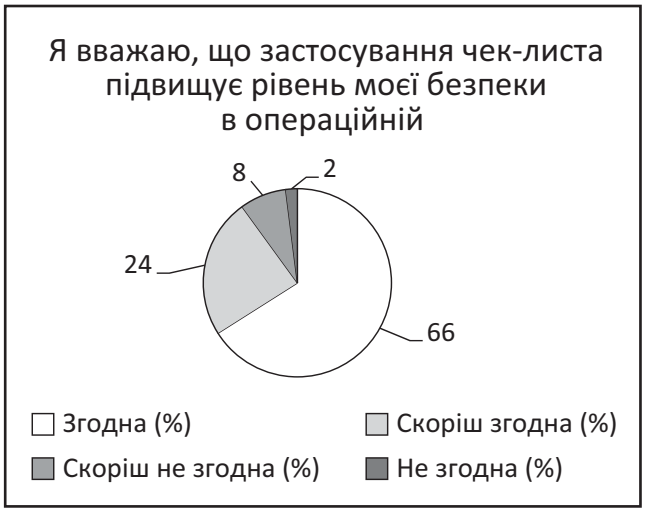


Рис. 1. Сприйняття чек-листа пацієнтками щодо безпеки в операційній

Рис. 2. Оцінка пацієнтками необхідності чек-листа «Безпечна хірургія»

ватися перед кожним оперативним втручанням (рис. 2) і 96% хотіли б, щоб його використовували під час майбутніх хірургічних втручань. Ці результати підкреслюють, шо сучасні пацієнти хочуть активніше брати участь у медичних рішеннях, готові активно співпрацювати з медичними командами та цінують власну безпеку під час хірургічних втручань. Так, 42% опитаних вказують, що медичний персонал має враховувати їхню думку щодо застосування певних процедур в операційній.

Дискусія

Рутинне використання чек-листа ВООЗ «Безпечна хірургія» є стандартною вимогою Гельсінської декларації з безпеки в анестезіології [7] та широко застосовується в країнах із високим рівнем доходу [5]. В Україні впровадження цієї процедури розпочалося декілька років тому та вже показало певні результати щодо зменшення післяопераційних ускладнень [1]. Оскільки процедура передбачає перевірку обладнання, обговорення анестезіологічної та хірургічної тактики, ризиків пацієнта, її проведення може бути дискофортним або спричиняти тривогу в пацієнтів, які знаходяться у свідомості під час оперативних втручань.

За результатами наведеного дослідження, використання чек-листа в пацієнток у свідомості під час операції кесаревого розтину не викликало дискомфорту та не підвищувало тривоги в пацієнток, а навпаки, часто зменшувало відчуття страху та тривоги. S.J. Russ та співавтори [8] також опитували пацієнток стосовно ставлення до використання хірургічного чек-листа ВООЗ. У дослідженні, проведеному у Великій Британії, за участю 141 пацієнтки встановлено високий рівень підтримки пацієн-

ток, їхню зацікавленість у розвитку безпеки як в операційній, так і в палатах інтенсивної терапії. На комплаєнс до хірургічного чек-листа суттєво не впливала обізнаність пацієнток щодо заходів безпеки, як і в цілому інші соціальні та етнічні фактори. Саме тому у висновках автори підкреслили важливість активної комунікації з пацієнтками та участь пацієнток в імплементації хірургічного чек-листа.

За результатами дослідження інших авторів [3], пацієнтки також позитивно сприймали використання чек-листа «Безпечна хірургія» під час операції. Автори повідомили про зниження тривоги, напруги та страху в разі використання чек-листа. Крім того, використання чек-листа поліпшувало комунікацію в медичній команді, між суміжними спеціалістами, лікарями та медсестрами, а також сприяло більшій довірі та кращій комунікації між пацієнткою і лікарями.

Інші автори, що досліджували проблеми імплементації та комплаєнсу до застосування чек-листа «Безпечна хірургія» [5,9,11], також повідомили, що, попри безперечну користь від впровадження цієї методики, яка вже доволі давно є невід'ємною частиною в практиці спеціалістів інших галузей (військові, авіація тощо), у медичній сфері імплементація досі стикається з певними бар'єрами. Тому важливим є залучення думки пацієнтів щодо безпекових технологій і різних аспектів застосування чек-листа [10]. Це, своєю чергою, поліпшить комунікацію лікаря та пацієнта, полегшить імплементацію чек-листа в рутинну практику та підвищить безпеку пацієнта в операційній. За результатами нашого дослідження, пацієнти є зацікавленими в подібних опитуваннях і хочуть брати активну участь у рішеннях щодо тактики лікування, операції тощо. Важливість участі пацієнтів у наданні медичної допомоги та підвищенні якості все більше визнається і розглядається в клінічній практиці та дослідженнях. Це дослідження дає певне розуміння щодо можливостей фіксації поглядів пацієнтів на впровадження заходів безпеки, таких як хірургічний чек-лист ВООЗ, висвітлює їхню точку зору з приводу наведеної методики, а також залучає пацієнтів до процесу забезпечення їхньої безпеки в операційній. Ці результати відображають, що реалізація наведеної методики в операційній може допомогти керувати очікуваннями пацієнтів і надавати якісну та безпечну хірургічну допомогу.

Обмеженнями наведеного нами дослідження є відносно незначна вибірка пацієнтів, анонімність збору інформації, неможливість оцінити вплив соціальних факторів. Наразі неможливо достовірно стверджувати, чи впливають демографічні, соціальні та етнічні фактори на ставлення пацієнток до впровадження хірургічного чек-листа, хоча ці показники вірогідно мають кореляцію зі ступенем залученості пацієнтів до лікувального процесу. Майбутні дослідження мають охоплювати більшу кількість пацієнтів, щоб оцінити, чи мають пацієнти з більшим досвідом співпраці із системами охорони здоров'я інше ставлення до заходів безпеки, ніж ті, хто має менший досвід.

Висновки

Пацієнтки, які знаходяться у свідомості під час операції кесаревого розтину, позитивно сприймають процедуру заповнення чек-листа «Безпечна хірургія» і вважають, що застосування такого чек-листа підвищує безпеку під час хірургічного втручання. Більшість пацієнток також повідомляють про відсутність дискомфорту та зменшення страху і тривоги під час процедури заповнення чек-листа «Безпечна хірургія».

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bielka K, Kuchyn Yu, Frank M, Sirenko I, Sazhyn D, Fomina H. (2022). Vprovadzhennia chek-lystu bezpeky VOOZ v Ukraini: Komplaiens medychnoho personalu ta inshi aspekty. Pain, anaesthesia & intensive care. 4 (101): 13–17. [Бєлка К, Кучин Ю, Франк М, Сіренко І, Сажин Д, Фоміна Г. (2022). Впровадження чек-листа безпеки ВООЗ в Україні: Комплаєнс медичного персоналу та інші аспекти. Pain, anaesthesia & intensive care. 4 (101): 13–17]. doi: 10.25284/2519-2078.4(101).2022.275111.
2. Jain D, Sharma R, Reddy S. (2018, Jan-Mar). WHO safe surgery checklist: Barriers to universal acceptance. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 34 (1): 7–10. doi: 10.4103/joacp.JOACP_307_16. PMID: 29643615; PMCID: PMC5885453.
3. Kawano T, Tan M, Taniwaki M, Ogata K, Yokoyama M. (2014, Nov). A preliminary study of patients' perceptions on the implementation of the WHO surgical safety checklist in women who had Cesarean sections. J Anesth. 28 (6): 894–898. doi: 10.1007/s00540-014-1852-0. PMID: 24990547.
4. Kisacik OG, Cigerci Y. (2019). Use of the surgical safety checklist in the operating room: operating room nurses' perspectives. Pakistan Journal of Medical Sciences. 35 (3): 614.

5. Mahajan RP. (2011). The WHO surgical checklist. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 25 (2): 161–168.
6. Papadakis M, Meiwandi A, Grzybowski A. (2019). The WHO safer surgery checklist time out procedure revisited: Strategies to optimise compliance and safety. International Journal of Surgery. 69: 19–22.
7. Preckel B, Staender S, Arnal D et al. (2020). Ten years of the Helsinki Declaration on patient safety in anaesthesiology: An expert opinion on peri-operative safety aspects. European Journal of Anaesthesiology. 37 (7): 521–610. doi: 10.1097/EJA.0000000000001244.
8. Russ S, Sevdalis N, Moorthy K et al. (2014). A qualitative evaluation of the barriers and facilitators towards implementation of the WHO surgical safety checklist across hospitals in England: Lessons from the 'Surgical Checklist Implementation Project'. Ann Surg. 259 (1): 166–177. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a9a695.
9. Santana HT, de Freitas MR, Ferraz EM, Evangelista MS. (2016). WHO Safety surgical checklist implementation evaluation in public hospitals in the Brazilian Federal District. Journal of Infection and Public Health. 9 (5): 586–599.
10. Symons NR, Almoudaris AM, Nagpal K, Vincent CA, Moorthy K. (2013, Jan). An observational study of the frequency, severity, and etiology of failures in postoperative care after major elective general surgery. Ann Surg. 257 (1): 1–5. doi: 10.1097/SLA.0b013e31826d859b. PMID: 230447.
11. Vats A, Vincent CA, Nagpal K, Davies RW, Darzi A, Moorthy K. (2010). Practical challenges of introducing WHO surgical checklist: UK pilot experience. BMJ. 340: b5433.
12. White MC, Peven K, Clancy O, Okonkwo I, Bakolis I, Russ S et al. (2021). Implementation strategies and the uptake of the world health organization surgical safety checklist in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. Annals of Surgery. 273 (6): e196-e205.

Відомості про авторів:
Бєлка Катерина Юріївна — к.мед.н., доц., докторант каф. хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії ПДО НМУ імені О.О. Богомольця, КНП «Київський пологовий будинок № 5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. https://orcid.org/0000-0003-1185-6835.
Кучин Юрій Леонідович — д.мед.н., проф. каф. хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 234-92-76. https://orcid.org/0000-0002-9667-1911.
Говсєєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., директор КНП «Київський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. https://orcid.org/0000-0001-9669-0218.
Сажин Дмитро Сергійович — к.мед.н., асистент каф. хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця, КНП «Київський пологовий будинок № 5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. https://orcid.org/0000-0001-6615-2339.
Сіренко Ігор Вікторович — асистент каф. хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця, КНП «Київський пологовий будинок № 5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2.
Стаття надійшла до редакції 16.02.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 618.2+618.4/-009. 7-089.5+615.211

Ю.В. Давидова, О.В. Мар'ясова, А.Ю. Лиманська, О.М. Кравець

Особливості управління болем у вагітних та породіль

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 35-40; doi 10.15574/PP.2023.94.35

For citation: Davydova IuV, Maryasova OV, Lymanska AYu, Kravets OM. (2023). Peculiarities of pain management in pregnant women and women in labor. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 35-40. doi: 10.15574/PP.2023.94.35.

Мета — оцінити ефективність і несприятливі побічні ефекти (якщо такі є) внутрішньовенної інфузії 1000 мг парацетамолу як методу полегшення болю породіллям під час активної фази пологів та в післяопераційному періоді після кесаревого розтину.

Матеріали та методи. Досліджено 43 вагітні жінки в I періоді пологів з активною пологовою діяльністю. Критерії вибору: здорові першонароджені породіллі низького ризику, що вперше народжували, віком 18–35 років; спонтанний початок пологів у терміні 37–40 тижнів вагітності; перший період пологів із розкриттям шийки матки на 3–5 см; один живий плід; головне передлежання. Препаратом парацетамолу обрано Інфулган розчин д/інф. 10 мг/мл по 100 мл.

Показник інтенсивності болю визначено за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) — метод суб'єктивної оцінки болю. Пацієнтка відмічала на неградуйованій лінійці довжиною 10 см точку, яка відповідає ступеню вираженості болю. Під час оцінювання динаміки, зміни інтенсивності болю вважали об'єктивними й істотними, якщо справжнє значення ВАШ відрізнялося від попереднього більше ніж на 1,3 см. Групу порівняння склали 20 вагітних у I періоді пологів, яким не проводилось знеболення за власним бажанням. Також проводилось дослідження ефективності комплексної мультимодальної анестезії (Інфулган (парацетамол) та Кейдекс (дексketопрофен)) у 5 (11,6%) породіль після розродження шляхом кесаревого розтину.

Результати. Використання внутрішньовенної ін'єкції парацетамолу для знеболювання під час пологів є ефективною аналгезією. Відмічено початкове, але значуще зниження оцінки ВАШ через 30 хвилин після введення Інфулгану та статистично значуще зменшення болю через 2, 3 і 4 години порівняно з оцінкою болю за ВАШ до лікування.

У групі жінок, яким не проводили знеболювання, інтенсивність больового синдрому невпинно зростала. У післяопераційному періоді, після кесаревого розтину, жінкам проводили комбіноване знеболювання із застосуванням Інфулгану (парацетамол) як базового компонента мультимодальної аналгезії та Кейдексу (дексketопрофен) як необхідного кроку мультимодального знеболювання. Вищезазначена комбінація препаратів дала змогу проводити Step-Up-аналгезію — покрокову терапію болю. Інфулган призначали по 1 флакону (1000 мг) кожні 6 годин внутрішньовенного введення, Кейдекс — по 1 ампулі кожні 8 годин внутрішньом'язово. Додавання до аналгезії Кейдексу (дексketопрофену) забезпечило адекватний ефект знеболювання і не потребувало введення опіоїдних анальгетиків у післяопераційному періоді.

Висновки. Парацетамол для внутрішньовенного введення є ефективним неопіоїдним препаратом для полегшення болю при пологах без будь-яких істотних побічних ефектів для матері та плода. Відсутність будь-яких побічних ефектів у матері (седація, пригнічення дихання, затримка випорожнення шлунка, нудота та блювання) або неонатальних побічних ефектів (пригнічення дихання та зниження балів за шкалою Апгар), пов'язаних з опіоїдами, дозволяє рекомендувати Інфулган для полегшення болю при пологах. Покрокова терапія болю Step-Up у післяопераційному періоді дає змогу зменшити дозування кожного з анальгетиків та частоту й прояви побічної дії препаратів. Застосування Інфулгану та Кейдексу, як методу управління болем шляхом Step-Up-аналгезії в післяопераційному періоді в породіль, має високу ефективність, належну переносимість і задоволеність пацієнток.

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: знеболювання пологів, мультимодальна анестезія, неопіоїдні анальгетики, породіллі.

Peculiarities of pain management in pregnant women and women in labor

Iu.V. Davydova, O.V. Maryasova, A.Yu. Lymanska, O.M. Kravets

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

Purpose — to evaluate the efficacy and adverse side effects (if any) of intravenous infusion of 1000 mg paracetamol as a method of pain relief in labour during the active phase of labour and in the postoperative period after caesarean section.

Materials and methods. 43 pregnant women in the first stage of labor with active labor were studied. The selection criteria were healthy low-risk first-term mothers; aged 18–35 years; with spontaneous onset of labor at 37–40 weeks of pregnancy; the first period of labor with the opening of the cervix by 3–5 cm; one live fruit; main presentation Infulgan inf. solution was chosen as a paracetamol preparation 10 mg/ml per 100 ml. Multimodal anesthesia with a combination of the drugs Infulgan (paracetamol) and Keydex (dexketoprofen) was performed for postoperative analgesia.

The pain intensity indicator was determined using the visual analog scale (VAS) — a method of subjective pain assessment. The patient marked a point on a non-graduated ruler 10 cm long, which corresponds to the degree of severity of pain. During the dynamic evaluation of changes in pain intensity, they were considered objective and significant if the true VAS value differed from the previous one by more than 1.3 cm. The comparison group consisted of 20 pregnant women in the 1st stage of labor who did not receive anesthesia at their own request. Also, a study of the effectiveness of complex multimodal anesthesia (Infulgan (paracetamol) and Keydex (dexketoprofen)) was conducted in 5 (11.6%) women in labor after delivery by caesarean section.

Results. The use of intravenous paracetamol injection for analgesia during labor is an effective analgesia. There was an initial but significant decrease in the VAS score 30 minutes after Infulgan administration and a statistically significant decrease in pain after 2, 3 and 4 hours compared with the VAS score before treatment.

In the group of women who did not undergo analgesia, the intensity of the pain syndrome steadily increased. In the postoperative period, after caesarean section, women underwent combined analgesia with the use of Infulgan (paracetamol) drugs as the basic component of multimodal analgesia and Keydex (dexketoprofen) as a necessary step of multimodal analgesia. The above-mentioned combination of drugs allows for Step-Up analgesia — step-by-step pain therapy. Infulgan was administered in 1 vial (1000 mg) every 6 hours by intravenous injection, and Keydex — in 1 ampoule every 8 hours by intramuscular injection. The addition of Keydex (dexketoprofen) to the analgesia provided an adequate analgesic effect and did not require the administration of opioid analgesics in the postoperative period.

Conclusions. Intravenous paracetamol is an effective non-opioid drug for the relief of labor pain without any significant side effects for mother and fetus. The absence of any maternal side effects (sedation, respiratory depression, delayed gastric emptying, nausea and vomiting) or neonatal side effects (respiratory depression and decreased Apgar scores) associated with opioids allows us to recommend Infulgan for the relief of labor pain. The step-by-step Step-Up pain therapy in the postoperative period allows you to reduce the doses of each of the analgesics and reduce the frequency and side effects of the drugs. The use of Infulgan and Keydex as a method of pain management by means of Step-Up analgesia in the postoperative period in parturient women showed high efficiency, adequate tolerability and patient's satisfaction.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: labor analgesia, multimodal anesthesia, non-opioid analgesics.

На сьогодні встановлено, що інтенсивність болю, яку відчувають породіллі, впливає на перебіг пологів, стан плода та психоемоційне самопочуття матері. Під час вибору методу управління болем у жінок слід зважати на можливі непрогнозовані зміни гемодинаміки та метаболізму у відповідь на оперативні втручання (кесарів розтин), а також на високу чутливість до анестетиків [4,12].

Необхідно ретельно зважувати показання до будь-якого інвазивного втручання у всіх пацієнтів, а особливо в групі пацієнтів із коморбідністю, беручи до уваги потенційну дестабілізацію структурно-функціональної цілісності організму та розвиток декомпенсації серцево-судинної системи з результатом поліорганної дисфункції [1].

Народження дитини пов'язано зі значними больовими відчуттями для більшості жінок. Біль під час пологів — це складне, суб'єктивне та багатогранне фізіологічне явище, яке різниться за інтенсивністю серед жінок та піддається багатьом соціальним і культурним модифікаторам. Він охоплює як сенсорний компонент, так і дуже важливі емоційні, мотиваційні та когнітивні аспекти [6]. Особливо під час першого періоду пологів больові відчуття спричиняють генералізовану нейроендокринну стресову реакцію, викликаючи помітні фізіологічні зміни в показниках споживання кисню, функціонування серцево-судинної та дихальної системи, а також інтенсивності переймів [11].

Отже, для сучасного акушера стає обов'язковим забезпечення адекватного знеболювання болю в породіль.

Під час вибору методу управління болем при оперативному розродженні та в післяопераційному періоді, при самостійних пологах та при ускладненнях пологів через природні пологові шляхи (глибокі розриви піхви, епізіотомія, розриви промежини) основним критерієм є безпека матері та плода [10].

Ідеальний анальгетик для пологів повинен мати потужну аналгетичну ефективність із незначними побічними ефектами, щоб використовувати його для полегшення болю. Системні опіоїди широко призначаються для аналгезії пологів, але їх застосування пов'язане з побічними ефектами матері (дисфорія, седативний ефект, пригнічення дихання, нудота та блювання, затримка спорожнення шлунка) і плода (дистрес, рання неонатальна респіраторна депресія та проблеми з поведінкою та годуванням) протягом шести тижнів після пологів [7]. Вищезазначене вказало на необхідність використання альтернативного безопіоїдного підходу для знеболювання болю у вагітної під час пологів.

Парацетамол є ефективним ненаркотичним анальгетиком із високим профілем безпечності в добовому дозуванні до 4 г [12].

Вважається, що парацетамол чинить аналгетичний ефект шляхом пригнічення синтезу простагландинів у центральній нервовій системі (центральна дія) і блока генерації больового імпульсу на периферії [2].

Крім того, він має серотонінергічний (5-НТ) механізм і механізм канабіноїдного агонізму, а це сприяє його знеболювальному ефекту. Порівняно з іншими опіоїдами та нестероїдними протизапальними препаратами парацетамол має сприятливий профіль безпеки без будь-якого ризику вроджених аномалій [12]. Використання внутрішньовенного (в/в) шляху введення парацетамолу для полегшення болю під час пологів є перевагою завдяки покращеній біодоступності та ранньому початку дії з вищою

середньою максимальною концентрацією препарату в плазмі та більш раннім часом досягнення максимальної концентрації.

На сьогодні є наукові праці щодо вивчення ролі парацетамолу у превентивному підході до лікування післяопераційного болю [13,14], але залишається важливим подальше дослідження переваг і недоліків використання парацетамолу як інтранатального анальгетика.

Мета дослідження — оцінити ефективність і несприятливі побічні ефекти (якщо такі є) в/в інфузії 1000 мг парацетамолу як методу полегшення болю породіллям під час активної фази пологів та в післяопераційному періоді після кесаревого розтину.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено 43 вагітні жінки в I періоді пологів з активною пологовою діяльністю.

Групу порівняння склали 20 вагітних у I періоді пологів, яким не проводилось знеболення за власним бажанням.

Також проводилось дослідження ефективності комплексної мультимодальної анестезії (Інфулган (парацетамол) та Кейдекс (декскетопрофен)) у 5 (11,6%) породіль після розродження шляхом кесаревого розтину.

Критерії вибору: здорові породіллі низького ризику, що народжували вперше, віком 18–35 років; спонтанний початок пологів у терміні 37–40 тижнів вагітності; перший період пологів із розкриттям шийки матки на 3–5 см; один живий плід; головне передлежання. Препаратом парацетамолу обрано Інфулган розчин для інфузій 10 мг/мл по 100 мл.

Показник інтенсивності болю визначали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). ВАШ — метод суб'єктивної оцінки болю (рис. 1). Пацієнтка відмічала на неградуйованій лінійці довжиною 10 см точку, яка відповідає ступеню вираженості болю: ліва межа лінійки відповідає визначенню «болю немає», права — «найгірший біль, який можна собі уявити». Як правило, використовували паперову, картонну або пластмасову лінійку довжиною 10 см. Зі зворотного боку лінійки нанесені сантиметрові поділки, за якими фіксували отримане значення в цифрах. Під час динамічного оцінювання зміни інтенсивності болю вважали об'єктивними й істотними, якщо справжнє значення ВАШ відрізнялося від попереднього більше ніж на 1,3 см.

Основним оцінюваним результатом була ефективність Інфулгану для забезпечення до-

Рис. 1. Шкала оцінки болю

статньої кількості аналгезії, що вимірювалося зміною оцінки інтенсивності болю за ВАШ у різні періоди після введення препарату.

Породілля описувала інтенсивність болю за шкалою ВАШ безпосередньо перед введенням Інфулгану та в подальшому через 30 хвилин, 1 годину, 2 години, 3 години та 4 години після його введення.

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

Результати дослідження показали, що використання внутрішньовенного (в/в) парацетамолу для знеболювання під час пологів є ефективною аналгезією (табл.). За даними таблиці, спостерігалося початкове, але значуще зниження оцінки ВАШ через 30 хвилин після введення Інфулгану та статистично значуще зменшення болю через 2 ,3 і 4 години порівняно з оцінкою болю за ВАШ до лікування.

У групі жінок, яким не проводили знеболювання, інтенсивність больового синдрому невпинно зростала.

Високі показники інтенсивності болю перед початком аналгезії можна пояснити залученням жінок з активною пологовою діяльністю, що потребувало інтенсивного знеболювання.

Жодних негативних ефектів для матері або новонародженого в групі проведення аналгезії не спостерігалося. Також не було відмінностей у виникненні дистресу плода під час пологів або знижених неонатальних балів за шкалою Апгар.

Важливим залишається актуальність контролю післяопераційного больового синдрому. Виражений больовий синдром негативно впливає на післяпологовий період. Від того, наскільки можна контролювати ступінь больового синдрому, залежить термін перебування породіллі у стаціонарі, розвиток ускладнень, особливо в жінок групи високого ризику, якість

Таблиця

Оцінка болю за ВАШ залежно від знеболювання болю в пологах

Оцінка болю за ВАШ	Показник ВАШ у групі жінок, які отримували Інфулган для знеболювання болю в пологах (n=43)	Показник ВАШ у групі жінок, які не отримували знеболювання (n=20)
Перед внутрішньовенним введенням	6,91±1,31	7,02±1,28
Через 30 хв	6,18±1,02*	6,90±1,09
Через І годину	5,12±1,02**	6,72±1,12
Через 2 години	4,76±1,04***	6,86±1,04
Через 3 години	5,36±1,05****	7,23±1,21
Через 4 години	6,51±1,10	7,20±1,15

Примітки: * — достовірність різниці між показниками в групах; ** — достовірність різниці між показниками в межах однієї групи через 1 годину порівняно з вихідним показником; *** — достовірність різниці між показниками в межах однієї групи через 2 години порівняно з вихідним показником; **** — достовірність різниці між показниками в межах однієї групи через 3 години порівняно з вихідним показником.

реабілітації, розвиток синдрому хронічного болю та частота післяпологової депресії.

Немає «ідеального» анальгетика або методу лікування гострого больового синдрому. Але максимально наблизитись до рішення цієї проблеми дає змогу комплексний підхід, який включає в себе декілька факторів: професійне сестринське спостереження, поєднання фармакологічних і нефармакологічних методів знеболювання, збалансована (мультимодальна) аналгезія з індивідуальним підбором доз, технік, режимів введення анальгетиків. Теоретичні підходи до зменшення деструктивних впливів стресу, пов'язаного як із наявністю основного захворювання, так і з хірургічною травмою, беруть свій початок у 20-х роках XX століття. На основі досліджень H. Kehlet розвинулася одна з найголовніших складових сучасної анестезіології — мультимодальна програма FTS (Fast Track Surgery — «хірургія швидкого відновлення») або ERAS (Enhanced Recovery After Surgery — «прискорене одужання після хірургічного втручання»). Ці програми охоплюють питання передопераційної підготовки, особливостей оперативної техніки та ведення пацієнтів у післяопераційному періоді. Вона спрямована як на зниження відповіді організму на стрес внаслідок хірургічного втручання та болю, так і на прискорення одужання та скорочення терміну перебування хворого у стаціонарі.

Основною метою програми ERAS є позитивний вплив на три ключові речі, що перешкоджають швидкому відновленню організму пацієнта: постійну необхідність парентерального знеболювання; дисфункцію травної системи (як реакцію на оперативне втручання і як побічний ефект медикаментозної терапії); довготривалу іммобілізацію як результат післяопераційного болю.

Шляхами подолання зазначених негативних наслідків хірургічного втручання згідно з програмою ERAS вважають: модифіковану передопераційну підготовку; зменшення хірургічної травми під час операції (мініінвазивне втручання — це менша хірургічна травма, а отже, менша больова імпульсація в ранньому післяопераційному періоді); подолання інсулінорезистентності в ранньому післяопераційному періоді; проведення мультимодальної аналгезії, яка передбачає застосування різних технік аналгезії та різних груп лікарських препаратів; попередження інтраопераційної гіпотермії; оптимізація перед- та інтраопераційної інфузії; передопераційна вуглеводна дієта; раннє ентеральне харчування [9].

Основною складовою мультимодальної аналгезії є одночасне призначення двох і більше анальгетиків і/або використання декількох методів знеболювання, які мають різні механізми дії, що дає змогу досягти адекватної аналгезії з мінімумом побічних ефектів.

Принцип мультимодальної аналгезії заснований на припущенні, що одночасне використання в основному неопіатних анальгетиків можуть потенціювати дію один одного, що викликає, своєю чергою, адекватний рівень знеболювання зі зниженням пов'язаних з опіоїдами побічних ефектів. Зниження використання опіоїдів та мінімізація їхньої побічної дії є ключовими компонентами стандартного аналгетичного протоколу ERAS [3].

Дані сучасних досліджень доводять, що парацетамол за умови в/в введення (Інфулган) чинить опіоїдзберігаючий ефект, а порівняння знеболювальної дії парацетамолу окремо або в комбінації з іншими нестероїдними протизапальними препаратами свідчить, що ефективність аналгезії підвищується в разі комбінації

двох препаратів, ніж при окремому застосуванні кожного з них [9,10].

Серед 43 досліджених жінок, яким проводили знеболювання в I періоді за допомогою препарату Інфулган, 5 (11,6%) пацієнток розроджені шляхом кесаревого розтину за акушерськими показаннями. У післяопераційному періоді у цих жінок окремо досліджували ефективність комбінованого знеболювання із застосуванням Інфулгану (парацетамол) як базового компонента мультимодальної аналгезії та Кейдексу (декскетопрофен) як необхідного кроку мультимодального знеболювання. Вищезазначена комбінація препаратів дала змогу провести Step-Up-аналгезію — покрокову терапію болю (рис. 2). Інфулган призначали по 1 флакону (1000 мг) кожні 6 годин в/в, а Кейдекс — по 1 ампулі кожні 8 годин внутрішньом'язово. Покрокова терапія болю Step-Up дозволила зменшити дозу кожного з анальгетиків, підвищити антиноцицептивний потенціал, зменшити частоту та прояви побічної дії препаратів. Додавання до аналгезії Кейдексу (декскетопрофену) забезпечило адекватний ефект знеболювання і не потребувало введення опіоїдних анальгетиків у післяопераційному періоді [8].

Важливим є те, що планове знеболювання Інфулганом за графіком (рис. 3) протягом доби зменшує частоту екстреної аналгезії порівняно зі знеболюванням «за вимогою» пацієнтки (рис. 4) [5].

Післяопераційне планове знеболювання за графіком (Around-the-clock administration) підтримує концентрацію анальгетика для знеболювання протягом доби, знижує рівень болю за шкалою ВАШ, зменшує частоту екстреної аналгезії [5].

Застосування Інфулгану та Кейдексу, як методу управління болем шляхом Step-Up-аналгезії в післяопераційному періоді в породіль, виявило високу ефективність, належну переносимість і задоволеність пацієнток.

Висновки

Парацетамол для в/в введення є ефективним неопіоїдним препаратом для полегшення болю при пологах без будь-яких істотних побічних ефектів для матері та плода. Відсутність будь-яких побічних ефектів у матері (седація, пригнічення дихання, затримка випорожнення

Рис. 2. Step-Up-аналгезія — покрокова терапія болю

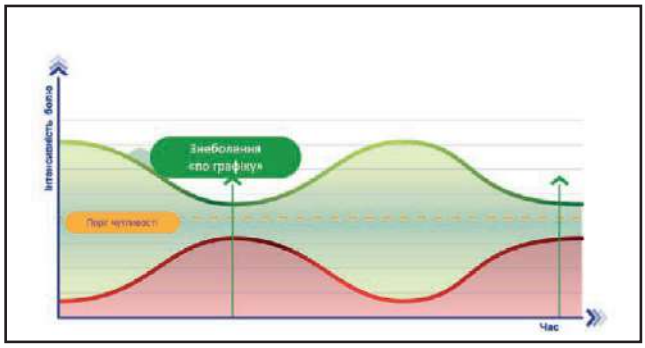


Рис. 3. Знеболення за графіком

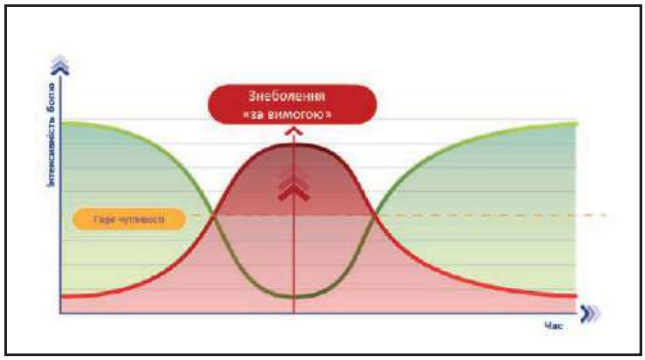


Рис. 4. Знеболення «за вимогою» пацієнтки

шлунка, нудота та блювання) або неонатальних побічних ефектів (пригнічення дихання та зниження балів за шкалою Апгар), пов'язаних з опіоїдами, дає змогу рекомендувати Інфулган для полегшення болю при пологах. Покрокова терапія болю Step-Up у післяопераційному періоді дозволяє зменшити дозування кожного з анальгетиків, а також частоту та прояви побічної дії препаратів. Застосування Інфулгану та Кейдексу як методу управління болем шляхом Step-Up-аналгезії в післяопераційному періоді у породіль показує високу ефективність, належну переносимість і задоволеність пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ACOG. (2019, May). American College of Obstetricians and Gynecologists' Presidential Task Force on Pregnancy and Heart Disease and Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No.212: Pregnancy and Heart Disease. Obstet Gynecol. 133 (5): e320–e356.
2. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O, Arbor A. (2006). New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 79 (1): 9–19.
3. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, Botti G, Cascella M. (2019). Multimodal approaches and tailored therapies for pain management: the trolley analgesic model. J Pain Res. 12: 711–714.
4. Graham GG, Scott KF, Day RO. (2005). Tolerability of paracetamol. Drug Saf. 28 (3): 227–240.
5. Inoue S, Miyoshi H, Hayashi T. Tsutsumi YM, Teishima J. (2021, Mar 4). Postoperative around-the-clock administration of intravenous acetaminophen for pain control following robot-assisted radical prostatectomy. Sci Rep. 11 (1): 5174. doi: 10.1038/s41598-021-84866-7. PMID: 33664398; PMCID: PMC7933238.
6. Lowe NK. (2002). The nature of labour pain. American Obstetric Gynaecology. 186 (5): S16–S24.
7. Makkar JK, Jain K, Bhatia N, Jain V, Mithrawal SM. (2015). Comparison of analgesic efficacy of paracetamol and tramadol for pain relief in active labour. Journal of Clinical Anesthesia. 27: 159–163.
8. Martinez L, Ekman E, Nakhla N. (2019, Dec). Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults/Clin Ther. 41 (12): 2612–2628. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.10.002.
9. Nilsson U, Gruen R, Myles PS. (2020). Postoperative recovery: the importance of the team. Anaesthesia. 75 (S1): e158–164.
10. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. (2010). Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. Anesth Analg. 110 (4): 1170–1179.
11. Pandya ST. (2010). Labour analgesia: Recent advances. Indian Journal of Anaesthesiology. 54 (5): 400–408.
12. Smith HS. (2009). Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. Pain Physician. 12(1): 269–280.
13. Soltani G, Molkizadeh A, Amini S. (2015). Effect of intravenous acetaminophen (paracetamol) on hemodynamic parameters following endotracheal tube intubation and postoperative pain in caesarean section surgeries. Anesth Pain Med. 5 (6): e30062.
14. Stoudenmire LG, Norman CM, Latif EZ. (2016, Oct). Impact of postoperative intravenous acetaminophen on opioid requirements and pain scores following gynaecologic procedures. J Pharm Pract. 29 (5): 475–479. doi: 10.1177/0897190014568384.

Відомості про авторів:
Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-69. https://orcid.org/0000-0001-9747-1738.
Мар'ясова Ольга Володимирівна — лікар анестезіолог-реаніматолог, зав. відділенням анестезіології з ліжками інтенсивної терапії та реанімації для вагітних ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-69. https://orcid.org/0009-0002-9476-6500.
Лиманська Аліса Юріївна — канд.мед.наук, пров.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»; доц. каф. внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0003-0639-7005.
Кравець Ольга Михайлівна — лікар акушер-гінеколог ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-9255-4064.
Стаття надійшла до редакції 15.03.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

STEP-UP аналгезія

покрокова терапія болю

Базовий компонент мультимодальної аналгезії

1000мг (1 фл) з інтервалом 6 годин

Необхідний крок в мультимодальній аналгезії

50 мг (1 амп.) з інтервалом 8–12 годин

1 Парацетамол **(Інфулган):** 1 фл (1 г) кожні 4-6 год до досягнення сумарної дози 4 г/добу

\+

НПЗП **(Кейдекс):** по 2 мл (50 мг) в/м, в/в повільно/крапельно

2 Парацетамол **(Інфулган):** 1 фл (1 г) кожні 4-6 год до досягнення сумарної дози 4 г/добу

\+

НПЗП **(Кейдекс):** по 2 мл (50 мг) в/м, в/в повільно/крапельно

\+

Регіонарна аналгезія

3 Парацетамол **(Інфулган):** 1 фл (1 г) кожні 4-6 год до досягнення сумарної дози 4 г/добу

\+

НПЗП **(Кейдекс):** по 2 мл (50 мг) в/м, в/в повільно/крапельно

\+

Регіонарна аналгезія

\+

Опіоїди

Слабкий біль	Біль середньої інтенсивності	Сильний біль
5-44 мм ВАШ	45-74 мм ВАШ	75-100 мм ВАШ

Коротка інструкція для медичного застосування Кейдекс: Склад. 1 ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг; Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Декскетопрофен. Фармакологічні властивості. Декскетопрофену трометамол чинить аналгетичну, протизапальну та жарознижувальну дію. Показання. Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетопрофену, до будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату та ін. За рецептом. Р.П., UA/19022/01/01 Термін дії реєстраційного посвідчення: з 28.10.2021 по 28.10.2026

Коротка інструкція для медичного застосування Інфулган: Склад. Діюча речовина: парацетамол; 1 мл розчину містить парацетамолу 10 мг. Фармакотерапевтична група. Анальгетики та антипіретики. Код АТС N02B E01. Показання. Дорослі: короткочасне лікування больового синдрому середньої інтенсивності, особливо у післяопераційному періоді. Протипоказання. Підвищена чутливість до парацетамолу та інших компонентів препарату. Побічні реакції. У поодиноких випадках спостерігалося просте або уртикарне висипання на шкірі та ін. Р.п. UA/11955/01/01 термін дії р.п. необмежений з 07.10.2021

Перед застосуванням необхідно ознайомитись з повним текстом інструкції. Інформація для професійної діяльності працівників сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження на конференціях на медичну тематику.

ЮРІЯ-ФАРМ

УДК 618.3-06:618.146-008.64:616-053.31-08.001.76

Р.І. Ісмаілов, А.В. Камінський, К.В. Чайка, Т.В. Коломійченко

Перинатальні наслідки інноваційної тактики лікування звичного невиношування вагітності при істміко-цервікальній недостатності

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 42-50; doi 10.15574/PP.2023.94.42

For citation: Ismailov RI, Kaminskyi AV, Chaika KV, Kolomiichenko TV. (2023). Perinatal consequences of innovative tactics for the treatment of recurrent miscarriage in isthmic-cervical insufficiency. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 42-50. doi:10.15574/PP.2023.94.42.

Мета — підвищити ефективність лікування невиношування вагітності, обумовленого істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН), шляхом застосування удосконаленої тактики ведення жінок із високим ризиком ІЦН.

Матеріали та методи. Запропоновано двоетапну інноваційну тактику лікування невиношування, обумовленого ІЦН, що передбачає прогнозування неефективності вагінального серкляжу та проведення трансабдомінального серкляжу в окремих групах пацієнток. Починаючи з передгравідарного етапу, обстежено 30 жінок із ризиком ІЦН, яких вели за розробленою схемою. 2 пацієнткам з анамнезом невдалого накладення вагінального серкляжу наклали секркляж абдомінально до вагітності, вагітність на момент написання статті ще не настала. У 28 інших відслідкували перебіг і результати вагітності. 3 пацієнткам після трахелектомії з приводу раку шийки матки наклали серкляж абдомінально в ранніх термінах вагітності. 23 вагітним наклали вагінальний серкляж профілактично або за сонографічними чи фізикальними показаннями, ці жінки увійшли до основної групи для оцінки ефективності запропонованої схеми лікування невиношування за ІЦН. Групу порівняння становили 80 жінок з інтравагінаним серкляжем, ведення яких здійснювали згідно з протоколами МОЗ України.

Результати. Ефективність запропонованої тактики лікування невиношування, обумовленого ІЦН, відображає частота невиношування та його структура. Не виявлено жодного випадку пізніх викиднів. Частота передчасних пологів суттєво знизилася з 37,5% до 21,7% (p<0,05), при цьому не відмічено випадків дуже ранніх передчасних пологів (до 28 тижнів). У структурі невиношування частка передчасних пологів у терміні 34–36 тижнів вагітності становила 80,0% (проти 35,5%; p<0,05). Частота передчасного розриву плодових оболонок знизилася в 4 рази (8,7% проти 36,3%; p<0,05). Частота народження дітей у стані асфіксії знизилася більш ніж у 2 рази (17,4% проти 43,4%; p<0,05), причому не виявлено жодного випадку народження в стані тяжкої асфіксії. Частота ускладнень раннього неонатального періоду знизилася на 20% (43,5% проти 63,2%; p<0,05), переважно за рахунок зниження частоти таких небезпечних ускладнень, як синдром дихальних розладів (13,0% проти 31,6%; p<0,05) і порушення центральної нервової системи (17,4% проти 44,7%; p<0,05).

Висновки. Застосування запропонованої тактики лікування невиношування, обумовленого ІЦН, дає змогу суттєво знизити частоту невиношування та поліпшити його структуру, уникнути випадків спонтанних викиднів і неонатальної смертності, покращити стан новонароджених, а це дозволяє рекомендувати впровадження зазначеної тактики в практичну роботу закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

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: невиношування вагітності, передчасні пологи, істміко-цервікальна недостатність, трансабдомінальний серкляж, трансвагінальний серкляж.

Perinatal consequences of innovative tactics for the treatment of recurrent miscarriage in isthmic-cervical insufficiency

R.I. Ismailov, A.V. Kaminskyi, K.V. Chaika, T.V. Kolomiichenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to improve the effectiveness of the treatment of miscarriage due to isthmic-cervical insufficiency (ICI) by using improved management tactics for women at high risk of ICI.

Materials and methods. A two-stage innovating tactic for the treatment of miscarriage caused by ICI was proposed, including the prediction of the ineffectiveness of vaginal cerclage and the implementation of transabdominal cerclage in certain groups of patients. Starting from the pregravid stage, 30 women at risk of ICI were examined, which were conducted according to the developed scheme. 2 patients with a history of failed vaginal cerclage had abdominal cerclage prior to pregnancy and had not yet become pregnant at the time of writing. In 28 remaining women, the course and results of pregnancy were monitored. 3 patients after trachelectomy for cervical cancer were given abdominal cerclage in early pregnancy. 23 pregnant women were subjected to vaginal cerclage prophylactically or for sonographic or physical indications, these women constituted the main group for evaluating the effectiveness of the proposed treatment regimen for miscarriage in ICI. The comparison group consisted of 80 women with intravaginal cerclage, who were managed according to the protocols of the Ministry of Health of Ukraine.

Results. The effectiveness of the proposed tactics for the treatment of miscarriage caused by ICI reflects the frequency of miscarriage and its structure. No cases of late miscarriages were observed. The rate of preterm birth significantly decreased from 37.5% to 21.7% (p<0.05), while no cases of early preterm birth (before 28 weeks) were observed. In the structure of miscarriage, 80.0% is the proportion of preterm births at 34–36 weeks of gestation (against 35.5%; p<0.05). The frequency of premature rupture of membranes decreased by 4 times (8.7% vs. 36.3%; p<0.05). The frequency of birth of children in a state of asphyxia decreased by more than 2 times (17.4% vs. 43.4%; p<0.05), and there was not a single case of birth in a state of severe asphyxia. The incidence of complications in the early neonatal period decreased by 20% (43.5% vs. 63.2%; p<0.05), mainly due to a decrease in the frequency of such dangerous complications as respiratory distress syndrome (13.0% vs. 31.6%; p<0.05) and disorders of central nervous system (17.4% vs. 44.7%; p<0.05).

Conclusions. The use of the proposed tactics for the treatment of miscarriage caused by CI made it possible to significantly reduce the frequency of miscarriage and improve its structure, avoid cases of spontaneous miscarriages and neonatal deaths, improve the condition of newborns, which makes it possible to recommend the introduction of this tactic in the practical work of obstetric and gynecological institutions. 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 interests was declared by the authors.
Keywords: miscarriage, preterm birth, isthmic-cervical insufficiency, transabdominal cerclage, transvaginal cerclage.

Вступ

Звичне невиношування вагітності розглядається не лише з медико-біологічних позицій, але й лишається соціально-економічною проблемою, яка обумовлена високою перинатальною смертністю, захворюваністю та інвалідизацією передчасно народжених дітей, емоційною та фізичною травмою для матері, додатковим матеріально-фінансовим навантаженням для сім'ї та суспільства. Однією з причин невиношування вагітності визнається істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), яку діагностують приблизно в 1% вагітних, а при повторних втратах вагітності частота його зростає до 8–20% [2]. ІЦН виникає через функціональний або структурний дефект шийки матки (ШМ) унаслідок різноманітних етіологічних факторів. При цьому керовані фактори ризику підлягають обов'язковій корекції, починаючи з прегравідарного етапу та ранніх термінів вагітності.

На сьогодні не існує чітких критеріїв госпіталізації для попередження передчасних пологів при ІЦН, яка часто констатується постфактум, коли вагітність вже не вдається пролонгувати. Вчасно проведені терапевтичні заходи в більшості випадків дають змогу зберегти вагітність до термінів доношеності. На жаль, лише незначна частка жінок зі звичним невиношуванням і факторами ризику ІЦН своєчасно звертається на прегравідарному етапі з метою планування вагітності, а в переважній більшості випадків комплексно обстежується вже з ускладненнями вагітності.

Діагностика недостатності ШМ ґрунтується на анамнезі безсимптомного розширення ШМ після I триместру з втратою вагітності у II триместрі до 24 тижнів вагітності без переймів і за відсутності інших патологій, таких як кровотеча, інфекція або розрив оболонок. Діагноз також можна встановити, виявивши розширення ШМ під час фізикального огляду в II триместрі. Останнім часом коротка довжина ШМ при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні (УЗД) у II триместрі використовується для передбачення, коли може бути показаний цервікальний серкляж, хоча сонографічна довжина ШМ є швидше маркером ризику передчасних пологів, ніж специфічною ознакою недостатності ШМ [3,5].

Побічно на подальший розвиток ІЦН можуть вказувати стани, що супроводжуються втратою тканини ШМ, — ампутація, висока конізація ШМ, коли загальна довжина ШМ не перевищує 2 см. У подібних випадках розглядається питання про доцільність проведення лапароскопічного серкляжу поза вагітністю.

Є дві основні тактики лікування ІЦН: поза вагітністю та під час вагітності. Поза вагітністю ІЦН лікується лише хірургічно накладенням серкляжу трансабдомінальним доступом. Під час вагітності, окрім хірургічних методик, застосовується терапія прогестероном, ліжковий режим або обмеження фізичної активності, акушерські песарії.

Структурне посилення ШМ серкляжем є ефективним методом лікування ІЦН. Анатомічні, біохімічні та клінічні дані рандомізованих досліджень і спостережень систематично рекомендують таку тактику. Механічне посилення міцності ШМ завдяки накладенню серкляжу дає змогу знизити частоту акушерських ускладнень, зокрема: пролапс плодових оболонок у піхву, хоріонамніоніт, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), передчасні пологи, перинатальні втрати.

Одним з основних методів лікування жінок із попередніми втратами у II триместрі або передчасними пологами є трансвагінальний цервікальний серкляж. Проте дані про ефективність серкляжу, порівняно з відсутністю втручань або іншими методами, залишаються суперечливими.

Показання до трансвагінального серкляжу ґрунтуються на даних анамнезу, фізикального огляду або УЗД. Так, трансвагінальне встановлення серкляжу показане, якщо під час фізикального обстеження у II триместрі в пацієнтки спостерігається розширення ШМ без скорочень або інфекції [3]. Наступні дані анамнезу є показаннями для встановлення серкляжу (зазвичай встановлюється між 12 і 14-м тижнями вагітності): 1) при серкляжі, встановленому під час попередньої вагітності через безболісне розширення ШМ у II триместрі (за показаннями УЗД або фізичного обстеження), 2) за однієї або більше втрат вагітності у II триместрі в анамнезі, пов'язаних із безболісним розширенням ШМ [3].

За останніми даними, у пацієнток з однією попередньою втратою у II триместрі або перед-

часними пологами можна безпечно проводити серійне ультразвукове вимірювання довжини ШМ з 16 до 24-го тижня, при цьому серкляж накладається, лише якщо ШМ стає коротшою за 25 мм. Використовуючи показання на основі УЗД, можна уникнути непотрібних серкляжів за анамнезом з однією попередньою втратою вагітності у II триместрі або передчасними пологами в більш ніж половини пацієнток [7].

Ефективність трансвагінального серкляжу залежить від показань. Автори Кокранівського огляду 2017 року виявили загальний знижений ризик пологів до 34 тижнів вагітності за будь-яких показань із середнім відносним ризиком 0,77 [2]. Інші дослідження останніх років виявили такі дані [4,9,11]: частота пологів 63% після 28 тижнів вагітності за даними фізикального огляду для серкляжів за наявності пролабірування плідного міхура; частота пологів 86,2% після 32 тижнів вагітності для серкляжів, показаних за УЗД; 86% пологів після 32 тижнів вагітність із зазначеним в анамнезі серкляжем у пацієнток із 2 або більше попередніми втратами у II триместрі.

Отже, показники успіху, особливо для серкляжу за показаннями УЗД та анамнезу, є досить високими. Однак для 14%, у яких ці методи все ще не дають результатів, потрібна інша стратегія лікування, якою може бути трансабдомінальний серкляж.

При трансабдомінальному серкляжі використовується абдомінальний доступ для накладення шва в шийково-матковому з'єднанні, що дає змогу встановлювати серкляж ближче до внутрішнього зіва порівняно з вагінальним доступом, забезпечуючи кращу підтримку тканин ШМ. Незалежно від того, операція виконується за допомогою лапаротомії чи лапароскопії, процедура трансабдомінального серкляжу, імовірно, несе більше хірургічних ризиків, ніж трансвагінальний доступ, і після його розміщення розродження виконується шляхом кесаревого розтину [14].

Кесарів розтин виконується за бажанням між 37 і 39-м тижнями вагітності, при цьому деякі акушери рекомендують передчасні пологи. Якщо пацієнтка не має подальших репродуктивних планів, тоді серкляж видаляють; інакше його можна залишити на місці для майбутньої вагітності. Наступні вагітності з абдомінальним серкляжем описані мало, але загалом сприятливі. Одне невелике дослідження серед 22 пацієнток із другою та третьою вагітностями з лапароскопічним абдомінальним серкляжем показало рівень виживаності новонароджених у 86% під час другої вагітності та 100% під час третьої вагітності [14].

Останні дані свідчать, що абдомінальний серкляж поліпшує неонатальні результати порівняно з повторним вагінальним серкляжем у пацієнток, у яких один попередній вагінальний серкляж був невдалим [13].

Оскільки трансвагінальний серкляж часто є успішним, у більшості випадків трансабдомінальний підхід не слід розглядати, як лікування першої лінії при ІЦН. Проте для жінок, у яких в анамнезі є невдале накладення трансвагінального серкляжу, доведено, що трансабдомінальний серкляж знижує частоту передчасних пологів і ПРПО порівняно зі спробою трансвагінального серкляжу за показаннями в анамнезі [14]. Трансабдомінальний серкляж також можна розглядати як лікування першої лінії в пацієнток, у яких раніше була операція на ШМ або деформації ШМ, які можуть перешкоджати трансвагінальному розміщенню серкляжу.

Проведений систематичний огляд результатів вагітності після трансабдомінального встановлення серкляжу повідомив про виживання новонароджених у 96,5% і частоту пологів після 34 тижнів вагітності у 83% пацієнток [12].

Найпоширенішим показанням до абдомінального серкляжу є принаймні один попередній невдалий вагінальний серкляж (незважаючи на відповідний час і розміщення вагінального серкляжу) або неможливість встановити вагінальний серкляж [6].

Трансабдомінальний серкляж можна встановити за допомогою лапаротомії або лапароскопії (або за можливості, роботизованої лапароскопії). Не виявлено відмінностей в акушерських результатах між лапаротомією та лапароскопією [10]. Враховуючи переваги мінімально інвазивної хірургії, перевагу надають лапароскопічному підходу.

Абдомінальний серкляж можна встановлювати до зачаття або на ранніх термінах вагітності, як правило, до 14–16 тижнів вагітності. Лапароскопічний абдомінальний серкляж все частіше виконується до вагітності на преконцептуальному етапі, якщо матка нормальних розмірів і немає загрози викидня. Автори дослідження [8] відзначають поліпшення акушерських результатів при розміщенні серкляжу преконцептуально порівняно зі встановленням у 9–10 тижнів вагітності з частотою пологів після 34 тижнів вагітності у 90% проти 74% пацієнток, відповідно.

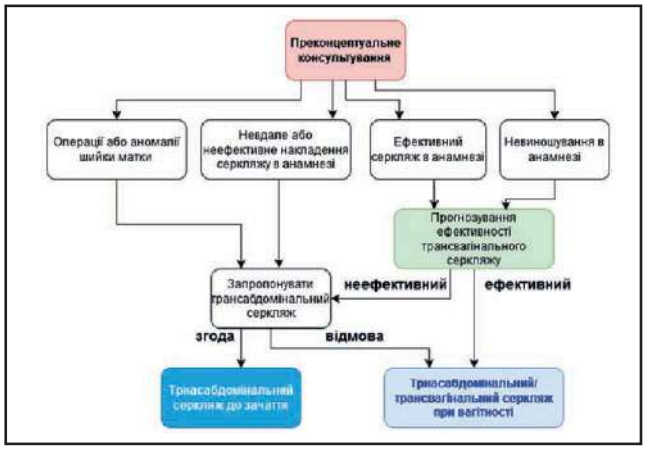


Рис. 1. Тактика лікування невиношування вагітності на преконцептуальному етапі

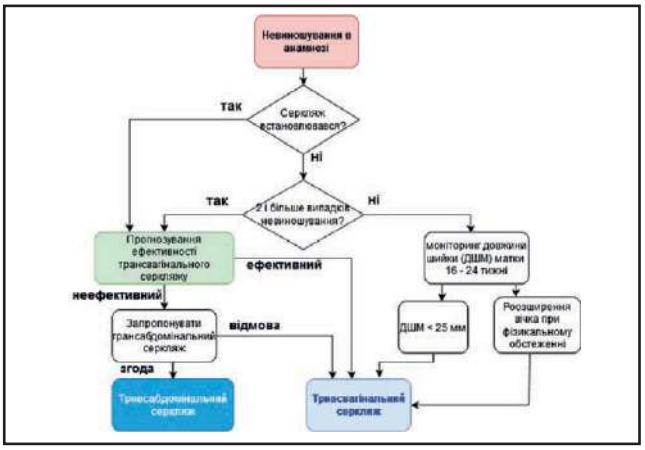


Рис. 2. Тактика лікування невиношування за істмико-цервікальної недостатності під час вагітності

Крім того, серкляж після зачаття підвищує ризик загибелі плода або викидня. Вважається, що серкляж до зачаття не впливає на фертильність, при цьому у 78% лапароскопічних випадків і 74% лапаротомії досягається запланована вагітність [12].

Отже, на сьогодні відсутні уніфіковані підходи з чіткими показаннями до використання і термінів встановлення трансдабдомінального або трансвагінального серкляжу для лікування невиношування вагітності, обумовленого ІЦН.

Мета дослідження — підвищити ефективність лікування невиношування вагітності, обумовленого ІЦН, шляхом застосування удосконаленої тактики ведення жінок із високим ризиком ІЦН.

Матеріали та методи дослідження

Загалом автори статті рекомендують таку тактику лікування звичного невиношування, пов'язаного з ІЦН.

Основною методикою лікування звичного невиношування, пов'язаного з ІЦН, лишається накладення трансвагінального серкляжу в терміні 12–16 тижнів вагітності, проте автори рекомендують індивідуальний підхід із накладенням шва на ШМ трансабдомінально в окремих випадках.

Преконцептуальне (до зачаття або в англомовній літературі «інтервальне») встановлення серкляжу лапароскопічним доступом (рис. 1) рекомендується насамперед як лікування першої лінії пацієнткам, у яких накладення вагінального шва не можливе або це технічно складно виконати (операція на ШМ або її деформації). Як варіант вибору пропонується жінкам після невдалого або неефективного накладення вагінального шва під час попередньої вагітності.

Жінкам зі серкляжом під час попередньої вагітності та з анамнезом, обтяженим невиношуванням вагітності — спонтанним перериванням вагітності у II триместрі або ранніми передчасними пологами на тлі ІЦН, проводиться прогнозування ефективності вагінального серкляжу, і в разі негативного висновку прогнозування також рекомендується трансабдомінальне розміщення шва до зачаття. За відмови жінки від трансабдомінального серкляжу до зачаття, їй рекомендується в разі настання вагітності якомога раніше звернутися для вирішення питання про встановлення трансабдомінального або трансвагінального серкляжу на ранніх термінах вагітності.

Усі жінки на преконцепційному етапі обстежуються на наявність інфекцій сечостатевої сфери, і в разі виявлення захворювань у стані загострення їм проводиться відповідне лікування. Також надаються рекомендації з відмови від шкідливих звичок, запобігання стресів, здорового способу життя.

У разі настання вагітності в жінки з невиношуванням вагітності на тлі ІЦН в анамнезі пропонується певна тактика (рис. 2).

Якщо при попередній вагітності встановлювався вагінальний серкляж, проводиться прогнозування ефективності накладення вагінального серкляжу під час цієї вагітності, у разі негативного прогнозу пропонується операція трансабдомінального серкляжу, за відмови — трансвагінальний серкляж у 12–14 тижнів вагітності.

За показаннями — прогестеронотерапія (мікронізований прогестерон вагінально 200 мг

до 34 тижнів вагітності). Вагітним, які мають в анамнезі 2 і більше випадків невиношування на тлі ІЦН також проводиться прогнозування і пропонується трансабдомінальний або вагінальний серкляж. Якщо в анамнезі є один випадок невиношування вагітності, здійснюється сонографічне вимірювання довжини ШМ: у разі виявлення довжини ШМ менше 25 мм або розширенні вічка при фізикальному обстеженні більше 10 мм пропонується трансвагінальний серкляж.

Ключовий критерій принципової можливості накладання швів на ШМ — відсутність ознак хоріоамніоніту. При цьому слід виключити: регулярну пологову діяльність; ПРПО; активацію хронічних вірусних інфекцій; дисбіотичні та інфекційні зміни в статевих шляхах. Перевірити відсутність: субфебрилітету (температура тіла — менше 37,5°С); болючості матки та ознак внутрішньоматкової інфекції; страждання плода. Отримати інформовану згоду жінки.

Методика застосування. Серкляж виконується зазвичай у 12–14 тижнів, в окремих випадках — до 24 тижнів вагітності. Усі операції в термінах понад 22 тижні проводяться в лікувальних закладах ІІІ рівня. Застосовується внутрішньовенна анестезія, але в кожній ситуації вид аналгезії обирається індивідуально. Переконливо доведено, що жодна з методик не впливає на результати операції. Серкляж повинен бути вилучений у 37 тижнів. Втручання можливе без анестезії.

На початку пологової діяльності серкляж слід видалити якомога раніше. Якщо це неможливо (наприклад, внаслідок прорізування шва), серкляж видаляють після пологів. У разі передчасних пологів і за відсутності реакції на токоліз і/або підозру на запальні ускладнення показано негайне видалення серкляжу.

У разі ПРПО за відсутності клінічних ознак хоріоамніоніту можливе відкладене видалення шва на період проведення (48 год) курсу профілактики респіраторного дистрес-синдрому в терміні до 34 тижнів.

У разі діагностування ІЦН після 26 тижнів вагітності можливе встановлення акушерського песарію (поки що немає достатньої доказової бази).

Етапи трансабдомінального накладення серкляжу до і під час вагітності. Лапароскопія проводиться за звичайною методикою під ендотрахеальним наркозом. Вводиться оптика через 10-міліметровий троакар, використовується трансумбілікальний розріз. Три робочі 5-міліметрові троакари встановлюються в надлобковій ділянці та в нижньому квадранті латерально з кожного боку. Інтраабдомінальний тиск — на рівні 12 мм рт. ст. Міхурово-маткова складка розтинається в поперечному напрямку, сечовий міхур відсепаровують донизу до візуалізації перешийка. Формується, таким чином, незначна ділянка в передньоматковому просторі, де пізніше буде розташований сам вузол серкляжу.

Використовується мерсиленова стрічка (довжина — 40 см, ширина — 5 мм, з фіксованими на обох кінцях стрічки колючими голками). Цей матеріал має необхідну еластичність, міцність, апірогенність і біологічну інертність до тканин організму [1].

Мерсиленова стрічка накладається вище кардинальних і крижово-маткових зв'язок шляхом проколювання листків широкої зв'язки матки парацервікально, на рівні внутрішнього вічка, медіальніше *a. uterinae*. Вколювання відбувається в напрямку ззаду (з Дугласового простору) вперед. Після цього голки відрізаються та видаляються з черевної порожнини, кінці стрічки зв'язуються, формуючи інтракорпоральний вузол у передньоматковому просторі.

Цілісність міхурово-маткової складки над серкляжем відновлюється шляхом її ушивання розсмоктувальною лігатурою (наприклад, 2–0 монокрил). Контроль гемостазу. Десуфляція і видалення троакарів із черевної порожнини — під візуальним контролем. Накладання асептичних пов'язок на троакарні рани на передній черевній стінці.

Тривалість операції в середньому становить 30–40 хв. Крововтрата — мінімальна, близько 20 мл. Загальна анестезія — до 1 год. Перебування в стаціонарі — 1 доба. Антибіотикопрофілактика зазвичай рутинно не проводиться. УЗД інтраопераційно — контроль серцебиття ембріона (якщо операція проводиться під час вагітності в І триместрі).

Для перевірки ефективності запропонованої тактики лікування звичного невиношування, пов'язаного з ІЦН, на етапі преконцепційного консультування в жіночій консультації відібрано 30 пацієнток: з анамнезом невиношування внаслідок ІЦН (27 пацієнток) або після операції на матці (3 жінки після трахелектомії). Жінкам після трахелектомії та двом пацієнткам із неефективним вагінальним серкляжем у попередніх вагітностях відразу запропоновано

трансабдомінальне накладення серкляжу до вагітності. За згодою, операцію лапароскопічним доступом проведено двом пацієнткам з анамнезом неефективного серкляжу, на момент закінчення дослідження вагітність у цих жінок ще не настала. В інших 25 жінок проведено прогнозування неефективності вагінального серкляжу, результат — «високий ризик неефективності вагінального серкляжу» отримано в 7 жінок, яким теж запропоновано преконцепційний трансабдомінальний серкляж, на проведення якого не отримано згоди. Отже, 28 пацієнткам надано звичайні рекомендації з підготовки до вагітності та наголошено на необхідності в разі настання вагітності якомога раніше звернутися для вирішення питання про профілактичне встановлення серкляжу трансабдомінальним або трансвагінальним доступом.

У 28 пацієнток групи дослідження проведено спостереження від настання вагітності до її завершення. Три пацієнтки зі станом після трахелоктомії для накладення шва на ШМ прооперовані трансабдомінально лапароскопічним доступом у 6–9 тижнів вагітності.

Середня тривалість операції становила 35 хв. Усі пацієнтки мали мінімальну крововтрату (⩽60 мл), і жодна з них не потребувала інтраопераційного або післяопераційного переливання крові. Змін загального гомеостазу (загальний аналіз крові, коагулограма, біохімічні показники) не відмічено. Післяопераційний термін перебування в лікарні становив 1–2 доби. Ні інтраопераційних, ні післяопераційних ускладнень не відзначено. Жодного випадку переведення на лапаротомію не виявлено.

У 8 вагітних жінок із невиношуванням в анамнезі під час попередньої вагітності накладався серкляж, а в 11 жінок було 2 і більше випадків невиношування в анамнезі на тлі ІЦН. Для цих 19 жінок проведено прогнозування, за яким 10 пацієнток отримали результат — «високий ризик неефективності трансвагінального серкляжу», на підставі чого їм запропоновано трансабдомінальний серкляж, від якого вони відмовилися, тому в 14–16 тижнів їм накладено профілактичний трансвагінальний серкляж. 6 жінок з одним випадком невиношування в анамнезі підлягали моніторингу довжини ШМ у 16–24 тижні вагітності, у результаті якого у 3 із них виявлено укорочення довжини ШМ менше 25 мм, а в 1 — розширення вічка при фізикальному обстеженні. Цим 4 жінкам накладено лікувальний вагінальний серкляж. Ще у 2 жінок до терміну пологів не виявлено ознак ІЦН, пологи в них були терміновими.

За показаннями вагітним призначено прогестеронотерапію (мікронізований прогестерон вагінально) до 36 тижнів вагітності.

Загалом із 28 обстежених вагітних 3 жінкам накладено трансабдомінальний серкляж, 2 жінкам серкляж не накладено, 23 пацієнткам проведено трансвагінальне накладення серкляжу. Проведено порівняння перебігу та наслідків вагітності у 23 пацієнток із трансвагінальним серкляжом, лікування невиношування яких здійснено відповідно до розробленої тактики, з групою жінок (80 пацієнток), ведення ІЦН у яких здійснено згідно з протоколами МОЗ України.

Дослідження виконано згідно з основними положеннями GCP ICH і Гельсінської декларації, погоджено з етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Усі дослідження здійснено після отримання інформованої згоди пацієнтки на діагностування та лікування.

Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, з використанням кутового перетворення Фішера з критичним рівнем значущості $p<0,05$. Використано пакет статистичного аналізу «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення

За даними таблиці 1, перебіг вагітності в жінок обох груп суттєво не різнився за переважною більшістю показників.

Статистично нижчою в пацієнток основної групи була лише частота загострень інфекції сечостатевої сфери (17,4% проти 41,3% у групі порівняння; $p<0,05$), що можна пояснити проведеною преконцепційною підготовкою та більш ретельним спостереженням із ранніх термінів вагітності, що включало діагностування та лікування таких інфекцій.

Ефективність обраної тактики лікування невиношування, обумовленого ІЦН, відображає частота невиношування (табл. 2) та його структура (рис. 1) у дослідних групах. В основній групі не виявлено жодного випадку пізніх викиднів, тоді як у групі порівняння їхня частота досягла 5,0%. Частота передчасних пологів суттєво знизилася (21,7% проти 37,5% у групі порівняння; $p<0,05$), при цьому в основній групі не виявлено випадків дуже ранніх передчасних пологів, а у групі порівняння їх відмічено в 11 (13,8%) жінок, частота передчасних поло-

Таблиця 1

Перебіг вагітності залежно від лікування невиношування, обумовленого істміко-цервікальною недостатністю

Ознака	Основна група, n=23		Група порівняння, n=80	
	абс.	%	абс.	%
Загроза переривання	10	43,5	47	58,8
Загроза передчасних пологів	8	34,8	35	43,8
Плацентарна недостатність	5	21,7	25	31,3
Прееклампсія	1	4,3	6	7,5
Гестаційний діабет	1	4,3	11	13,8
Гестаційна анемія	3	13,0	14	17,5
Затримка росту плода	2	8,7	10	12,5
Дистрес плода	3	13,0	13	16,3
Загострення інфекції сечостатевої сфери	4	17,4*	33	41,3

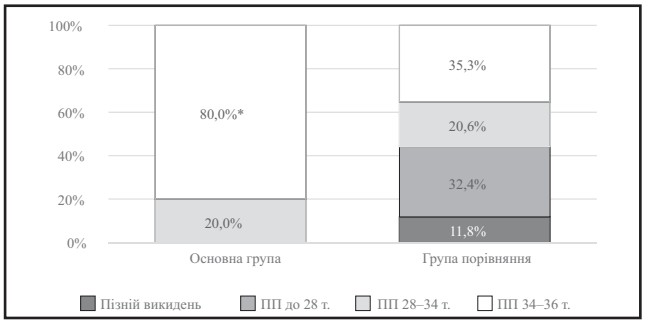
Примітка: * — статистична достовірність різниці відносно групи порівняння (p<0,05).

Таблиця 2

Невиношування вагітності, обумовленого істміко-цервікальною недостатністю, залежно від тактики ведення

Ознака	Основна група, n=23		Група порівняння, n=80	
	абс.	%	абс.	%
Пізній викидень	0		4	5,0
Передчасні пологи:	5	21,7*	30	37,5
до 28 тижнів	0	–	11	13,8
28–34 тижнів	1	4,3	7	8,8
34–36 тижнів	5	17,4	12	15,0

Примітка: * — статистична достовірність різниці відносно групи порівняння (p<0,05).



Примітки: * — статистична достовірність різниці відносно групи порівняння (p<0,05); ПП — передчасні пологи.

Рис. 3. Структура невиношування вагітності залежно від тактики ведення

гів у терміні 28–34 тижні була нижчою у 2 рази (4,3% проти 8,8%, відповідно; p<0,05).

Переважна більшість передчасних пологів в основній групі відбулась у 34–36 тижнів вагітності, що наочно відображає структура невиношування (рис. 3). Так, в основній групі у структурі невиношування частка передчасних пологів у терміні 34–36 тижнів вагітності становила 80,0% (проти 35,5% у групі порівняння; p<0,05).

Частота інших ускладнень у пологах серед пацієнток обох дослідних груп не мала суттєвої різниці (табл. 3), за винятком ПРПО, частота якого в основній групі була меншою в 4 рази (8,7% проти 36,3%, відповідно; p<0,05).

Суттєво менша частота і більш сприятлива структура невиношування в жінок основної групи привела до значного поліпшення стану новонароджених в основній групі (табл. 4). Так, частота народження дітей у стані асфіксії знизилася більш ніж у 2 рази (17,4% проти 43,4% у групі порівняння; p<0,05), причому слід наголосити, що не виявлено жодного випадку народження в стані тяжкої асфіксії, тоді як у групі порівняння частка таких дітей становила більш ніж п'яту частину (22,4%).

Відповідно до частоти і структури недоношеності в основній групі майже у 2 рази була нижчою частка дітей з ознаками незрілості (21,7% проти 39,5%, відповідно; p<0,05). Відсутність загострення інфекцій під час вагітності обумовила зниження більш ніж у 4 рази частоти внутрішньоутробного інфікування новонароджених (4,3% проти 18,4%; p<0,05), чому також могла сприяти більша частка профілактичного накладення серкляжу в основній групі.

Частота ускладнень раннього неонатального періоду (табл. 5) в основній групі також знизилася на 20% і становила 43,5% проти 63,2% (p<0,05), переважно за рахунок зниження майже в 3 рази частоти таких небезпечних ускладнень, як синдром дихальних розладів (13,0% проти 31,6%; p<0,05) і порушення центральної

Таблиця 3

Перебіг пологів залежно від лікування невиношування, обумовленого істміко-цервікальною недостатністю

Ознака	Основна група, n=23		Група порівняння, n=80	
	абс.	%	абс.	%
ПРПО	2	8,7*	29	36,3
Дистрес плода	3	13,0	18	22,5
Аномалії пологової діяльності	2	8,7	11	13,8
Кесарів розтин	4	17,4	15	18,8
Надмірна кровотеча	1	4,3	6	7,5

*Примітка: * — статистична достовірність різниці відносно групи порівняння (p<0,05).*

Таблиця 4

Стан новонароджених залежно від лікування невиношування, обумовленого істміко-цервікальною недостатністю

Ознака	Основна група, n=23		Група порівняння, n=76	
	абс.	%	абс.	%
Асфіксія:	4	17,4*	33	43,4
— зокрема тяжкого ступеня	0	0,0	17	22,4
Недоношеність	5	21,7	30	39,5
Незрілість	5	21,7*	33	43,4
Внутрішньоутробне інфікування	1	4,3*	14	18,4

*Примітка: * — статистична достовірність різниці відносно групи порівняння (p<0,05).*

Таблиця 5

Частота синдромів дизадаптації в новонароджених залежно від лікування невиношування, обумовленого істміко-цервікальною недостатністю

Ознака	Основна група, n=23		Група порівняння, n=76	
	абс.	%	абс.	%
Жовтяниці	6	26,1	25	32,9
Геморагічний синдром	1	4,0	9	11,8
Гастроінтестинальний синдром	4	17,4	18	23,7
Порушення центральної нервової системи	3	13,0*	24	31,6
Синдром дихальних розладів	4	17,4*	34	44,7

*Примітка: * — статистична достовірність різниці відносно групи порівняння (p<0,05).*

нервової системи (17,4% проти 44,7%, відповідно; p<0,05).

Випадків неонатальної смертності в основній групі не виявлено, тоді як у групі порівняння померла одна глибоко недоношена дитина з ознаками внутрішньоутробного інфікування.

Висновки

Отже, враховуючи медико-соціальну значущість проблеми невиношування при ІЦН та недостатню ефективність лікувальних заходів, запропоновано диференційовану тактику ведення таких жінок на преконцепційному етапі та під час вагітності. Ця тактика передбачає алгоритм прогнозування неефективності вагінального серкляжу, прийняття рішення про накладення трансабдомінального або трансвагінального серкляжу з урахуванням анамнестичних даних, сонографічного вимірювання довжини ШМ і фізикальних показників у II триместрі вагітності (розкриття вічка).

Накладення трансвагінального серкляжу не завжди є ефективним, а в деяких жінок — технічно складним або неможливим, тому запропоновано інноваційний підхід — трансабдомінальний серкляж лапароскопічним доступом для окремих груп пацієнток. Три пацієнтки зі станом після трахелоктомії для накладення шва на ШМ прооперовані трансабдомінально лапароскопічним доступом у 6–9 тижнів вагітності. Ні інтраопераційних, ні післяопераційних ускладнень не виявлено. Усі жінки розроджені методом кесаревого розтину в 37–38 тижнів вагітності. Народилися живі діти в задовільному стані.

Ефективність запропонованої тактики лікування невиношування, обумовленого ІЦН, відображає частота невиношування та його структура. Не відмічено жодного випадку пізніх викиднів. Частота передчасних пологів суттєво знизилася з 37,5% до 21,7%, при цьому не виявлено випадків дуже ранніх передчасних пологів (до 28 тижнів). У структурі невиношування частка передчасних пологів у терміні 34–36 тижнів вагітності становила 80,0% (проти 35,5% при

веденні за протоколами МОЗ України). Частота ПРПО знизилася в 4 рази (8,7% проти 36,3%).

Значно поліпшився стан новонароджених. Так, частота народження дітей у стані асфіксії знизилася більш ніж удвічі (17,4% проти 43,4%), причому не виявлено жодного випадку народження в стані тяжкої асфіксії. Частота ускладнень раннього неонатального періоду зменшилася на 20,0% (43,5% проти 63,2%), переважно за рахунок зниження частоти таких небезпечних ускладнень, як синдром дихальних розладів (13,0% проти 31,6%) і порушення центральної нервової системи (17,4% проти 44,7%).

Резюмуючи, можна відмітити, що застосування запропонованої тактики лікування невиношування, обумовленого ІЦН, дало змогу суттєво знизити частоту невиношування та поліпшити його структуру, уникнути випадків спонтанних викиднів і неонатальної смертності, покращити стан новонароджених, що дозволяє рекомендувати впровадження цієї тактики в практичну роботу закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Alas QMDA, Lee CL, Kuo HH, Huang CY, Yen CF. (2020, Aug). Interval Laparoscopic Transabdominal Cervical Cerclage (ILTACC) Using Needleless Mersilene Tape for Cervical Incompetence. Gynecol Minim Invasive Ther. 9 (3):145–149. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_90_19. PMID: 33101915; PMCID: PMC7545039.
2. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. (2017, Jun 6). Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 6 (6): CD008991. doi: 10.1002/14651858.CD008991.pub3. PMID: 28586127; PMCID: PMC6481522.
3. ACOG. (2014, Feb). Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. Obstet Gynecol. 123; 2 (1): 372–379. doi: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc. PMID: 24451674.
4. Bayrak M, Gul A, Goynumer G. (2017, May). Rescue cerclage when foetal membranes prolapse into the vagina. J Obstet Gynaecol. 37 (4): 471–475. Epub 2017 Jan 31. doi: 10.1080/01443615.2016.1268574. PMID: 28141950.
5. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. (2019, Feb). No. 373 – Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. J Obstet Gynaecol Can. 41 (2): 233–247. doi: 10.1016/j.jogc.2018.08.009. PMID: 30638557.
6. Clark NV, Einarsson JI. (2020, Apr). Laparoscopic abdominal cerclage: a highly effective option for refractory cervical insufficiency. Fertil Steril. 113 (4): 717–722. Epub 2020 Mar 5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.007. PMID: 32147177.
7. Crihfield EG, Shibata R, Moskowitz O, Rodriguez–Ayala G, Nimaroff ML. (2020, May). Transabdominal cerclage for managing recurrent pregnancy loss. OBG Manag. 32 (5): 36–38, 40–42. URL: https://www.mdedge.com/obgyn/article/221832/obstetrics/transabdominal-cerclage-managing-recurrent-pregnancy-loss.
8. Dawood F, Farquharson RG. (2016, Apr). Transabdominal cerclage: preconceptual versus first trimester insertion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 199: 27–31. Epub 2016 Feb 8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.035. PMID: 26896593.
9. Drassinower D, Coviello E, Landy HJ, Gyamfi–Bannerman C, Perez–Delboy A, Friedman AM. (2019, Mar). Outcomes after periviable ultrasound-indicated cerclage. J Matern Fetal Neonatal Med. 32 (6): 932–938. Epub 2017 Nov 6. doi: 10.1080/14767058.2017.1395848. PMID: 29108444.
10. Kim S, Hill A, Menderes G, Cross S, Azodi M, Bahtiyar MO. (2018, Jun). Minimally invasive abdominal cerclage compared to laparotomy: a comparison of surgical and obstetric outcomes. J Robot Surg. 12 (2): 295–301. Epub 2017 Jul 18. doi: 10.1007/s11701-017-0726-9. PMID: 28721634.
11. Lee KN, Whang EJ, Chang KH, Song JE, Son GH, Lee KY. (2018, Jan). History-indicated cerclage: the association between previous preterm history and cerclage outcome. Obstet Gynecol Sci. 61 (1): 23–29. Epub 2017 Dec 14. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.23. PMID: 29372146; PMCID: PMC5780317.
12. Moawad GN, Tyan P, Bracke T, Abi Khalil ED, Vargas V, Gimovsky A, Marfori C. (2018, Feb). Systematic Review of Transabdominal Cerclage Placed via Laparoscopy for the Prevention of Preterm Birth. J Minim Invasive Gynecol. 25 (2):277–286. Epub 2017 Aug 7. doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.021. PMID: 28797657.
13. Shennan AH, Manju Ch, Bennett P, David AL, Girling J, Ridout A et al. (2018, Dec 29). MAVRIC: A Multicentre Randomised Controlled Trial of Transabdominal versus Transvaginal Cervical Cerclage. URL: https://ssrn.com/abstract=3307633. http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3307633.
14. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff–Roos J. (2017, Apr). Recurrence rates after abdominal and vaginal cerclages in women with cervical insufficiency: a validated cohort study. Arch Gynecol Obstet. 295 (4): 859–866. Epub 2017 Feb 23. doi: 10.1007/s00404-017-4315-y. PMID: 28233116.

Відомості про авторів:

Ісмаілов Роман Ідаретдінович — аспірант каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. https://orcid.org/0009-0004-4977-0142.

Камінський Анатолій В'ячеславович — д.мед.н., проф. каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. https://orcid.org/0000-0002-2156-2219.

Чайка Кирило Володимирович — д.мед.н., проф., проф. каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. https://orcid.org/0000-0003-1738-8796.

Коломійченко Тетяна Василівна — к.тех.н., гол.н.с. каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. https://orcid.org/0000-0003-1131-3611.

Стаття надійшла до редакції 04.03.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 618.2-083.98-055.2

Д.О. Говсєєв, А.М. Романенко

Жіночий досвід у перинатальному періоді

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 51-56; doi 10.15574/PP.2023.94.51

For citation: Govsieiev DO, Romanenko AM. (2023). Women's experience during the perinatal period. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 51-56. doi: 10.15574/PP.2023.94.51.

Перинатальний досвід є важливим етапом у житті кожної матері та її дитини. Процес пологів може привести до емоційного задоволення матері та до зміцнення її зв'язку зі щойно народженою дитиною. Однак негативний пологовий досвід породжує відчуття страху перед майбутніми пологами, необхідність кесаревого розтину, ризик розвитку посттравматичного стресу та післяпологової депресії, а також проблеми з грудним вигодовуванням.

Мета — вивчити рівень задоволеності жінки пологами та народженням дитини для поліпшення перинатальної допомоги.

Матеріали та методи. Проспективне когортне дослідження проведено за участі 321 матері, що заповнювали опитувальник задоволеності жінки пологами та народженням дитини. Для аналізу даних використано описову статистику. Виявлено, що закон розподілу даних відмінний від нормального. Для даних розраховано медіанне значення (Me) і міжквартильний інтервал (Q I — Q III).

Результати. Опитувальник задоволеності жінки пологами та народженням дитини допоміг виявити наведені нижче переваги та недоліки пологового досвіду. 1. Власна спроможність: 1) переваги: 76% жінок почувалися сильними; 79,3% — впевненими; 67,4% — щасливими; 2) недоліки: 54% відчували відповідність свого пологового досвіду до власних планів; 76,2% почувалися втомленими. 2. Професійна підтримка: 1) переваги: 86,8% відчували достатньо уваги та інформування близьких; 84,8% — атмосферу комфорту та теплоти; 84,8% — розуміння потреб; 89,3% — належний догляд та допомогу; 2) недоліки: відсутні, оскільки більшість жінок відчували задоволення від професійної підтримки. 3. Відчуття безпеки: 1) переваги: 86% почувалися безпечно; 89% довіряли професійним здібностям команди; 68% мали багато позитивних спогадів, 1% — багато негативних; 2) недоліки: 31% відчували низький рівень тривоги, 16% — високий рівень тривоги. 4. Участь у пологах: 1) переваги: 67% мали змогу обрати метод знеболювання; 60% мали змогу змінити положення, 21% — ні; 86% відчули достатньо уваги та інформації від медичної команди; 2) недоліки: деякі жінки не мали змоги обрати метод знеболювання (33%) або змінити положення під час пологів (21%).

Висновки. Дослідження рівня задоволеності жінок пологами вказало на потребу удосконалення в аспекті «відчуття безпеки». «Власна спроможність», «професійна підтримка» та «участь у пологах» показують високу задоволеність, свідчачи про якість перинатальної допомоги. Рівень задоволеності може стати ключовим індикатором якості перинатальної допомоги, сприяючи вдосконаленню оцінки ефективності лікарень та якості медичних послуг.

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: перинатальна допомога, задоволеність пологами, пологовий досвід, жінки.

Women's experience during the perinatal period

D.O. Govsieiev, A.M. Romanenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Perinatal experience is an important stage in the life of every mother and her child. The childbirth process can be a source of emotional satisfaction and strengthen the bond between the mother and the newborn baby. However, a negative childbirth experience can create feelings of fear towards future deliveries, the need for cesarean section, the risk of developing post-traumatic stress and postpartum depression, as well as problems with breastfeeding.

Purpose — to study the level of women's satisfaction with childbirth in order to improve perinatal care.

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted involving 321 mothers who completed the satisfaction scale for childbirth and delivery. Descriptive statistics were utilized for data analysis. It was found that the data distribution deviates from the normal distribution. The median value (Me) and the interquartile range (Q I — Q III) were calculated for the dataset.

Results. The satisfaction scale helped identify the advantages and disadvantages of the childbirth experience in four key aspects of vaginal delivery. 1. Own capacity: a) Advantages: 76% of women felt strong; 79.3% — felt confident; 67.4% — felt happy. b) Disadvantages: 54% — felt that their childbirth experience matched their plans; 76.2% — felt tired. 2. Professional support: a) Advantages: 86.8% — felt they received sufficient attention and information from their caregivers; 84.8% — felt a comfortable and warm atmosphere; 84.8% — felt their needs were understood; 89.3% — felt they received proper care and assistance; b) Disadvantages: None, as the majority of women felt satisfied with the professional support. 3. Perceived safety: a) Advantages: 86% — felt safe; 89% — had trust in the professional abilities of the healthcare team; 68% — had many positive memories, while 1% had many negative memories; b) Disadvantages: 31% — experienced a low level of anxiety, while 16% — experienced a high level of anxiety. 4. Participation: a) Advantages: 67% — had the opportunity to choose a pain relief method; 60% — had the opportunity to change positions, while 21% did not; 86% — felt they received sufficient attention and information from the medical team; b) Disadvantages: Some women did not have the opportunity to choose a pain relief method (33%) or change positions during childbirth (21%).

Conclusions. The study of women's satisfaction with childbirth indicated the need for improvement in the aspect of «perceived safety». «Own capability», «professional support», and «participation» demonstrate high satisfaction, indicating the quality of perinatal care. The level of satisfaction can become a key indicator of the quality of perinatal care, contributing to the improvement of hospital efficiency assessment and quality of medical services».

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: perinatal care, childbirth satisfaction, childbirth experience, women.

Перинатальний період — це час, що надзвичайно важливий для жінок, які отримують акушерську допомогу [11]. Він пов'язаний з народженням дитини і супроводжується різними відчуттями та сприйняттями. Для деяких жінок пологи стають захоплюючим і приємним досвідом, тоді як інші описують його як стресовий і виснажливий процес [30]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає позитивний пологовий досвід як кінцеву мету в догляді за жінками під час пологів [29]. Кожна сім'я має індивідуальний досвід пологів, тому догляд має бути спрямований на задоволення потреб самої жінки [7]. Індивідуальний підхід до пологів має велике значення не лише щодо задоволення жінки від народження дитини, але й стосовно безпечності та досягнення кращих результатів для перинатального періоду [22]. Позитивний досвід пологів починається з позитивного перебігу вагітності [27]. У країнах із високим і надзвичайно високим рівнем доходу системи охорони здоров'я вдосконалюються для розроблення та реалізації програм із материнського та дитячого здоров'я. У країнах із високим і дуже високим рівнями доходу системи охорони здоров'я вдосконалюються для розроблення та реалізації програм із материнського та дитячого здоров'я, спрямованих на поліпшення стану здоров'я матері та дитини, зокрема в перинатальному періоді. Ці програми враховують 100 основних показників здоров'я, рекомендованих ВООЗ [26]. З огляду на актуальність проблеми ВООЗ рекомендує підтримувати нормальний фізіологічний процес пологів, сприяння комфорту та впевненості жінки під час народження дитини та поліпшення перинатальних наслідків [29].

Мета дослідження — вивчити рівень задоволеності жінки пологами та народженням дитини для поліпшення перинатальної допомоги.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне когортне дослідження в Комунальному неприбутковому підприємстві «Пологовий будинок № 5». Для дослідження відібрано 321 жінку, яка перебувала в післяпологовому періоді та мала низький ризик за класифікацією ASA 1. Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна). Пацієнток відібрано на основі встановлених критеріїв залучення та вилучення.

Критерії залучення: згода породіллі, вагітність у терміні 37–41 тиждень, 1 та 2-гі пологи, вік від 18 до 45 років.

Критерії вилучення: порушення комунікації з пацієнткою, відмова надати інформовану згоду пацієнта або його законного представника, алергія та інші протипоказання до введення бупівакаїну.

Від усіх учасниць дослідження отримано письмову інформовану згоду. Для забезпечення повного розуміння учасницями змісту форми згоди дослідниця коротко пояснила зміст форми кожній учасниці.

Шкала задоволеності жінки пологами та народженням дитини складається з чотирьох розділів: «власна спроможність», «професійної підтримки», «відчуття безпеки» та «участь у пологах» [4,20,24,9,5,14]. Кожне запитання оцінено від 1 до 4 балів за шкалою Лайкерта, де рівень болю оцінено за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) від 0 до 10 балів і конвертовано для статистичного аналізу таким чином: 1–3 бали — 1 бал, 4–5 балів — 2 бали, 6–7 балів — 3 бали, 8–10 балів — 4 бали. Діапазон балів на шкалі — від 1 до 4, де 3 (переважно згодні) або 4 (повністю згодні) відповідають рівню задоволеності, а 1 (повна незгода) або 2 (переважно незгодна) — низькому рівню задоволеності. За пограничне значення прийнято середнє значення 3 і вище, що вказує на високу задоволеність жінки пологами та народженням дитини, середнє значення 2,1–2,9 — середній рівень задоволеності пологами та народженням дитини, середнє значення 2 і нижче — незадоволеність жінки пологами та народженням дитини.

Базу даних сформовано в «Excel», а статистичний аналіз проведено за допомогою ліцензійної версії програмного забезпечення «Statistical software EZR v. 1.54».

Результати дослідження та їх обговорення

У ході дослідження пологового досвіду за допомогою опитувальника задоволеності жінки пологами та народженням дитини виявлено позитивний результат: у 81% випадків (3 та 4 бали за шкалою Лікерт) жінки мали високий рівень задоволеності пологами та народженням дитини. Однак 14% матерів відчували, що пологи не відповідають їхнім планам, що може вказувати на незадоволеність процесом (рис. 1).

Доведено, що на основі власних очікувань жінки формують перинатальний план догляду. Наприклад, розроблення планів пологів є спір-

Рис. 1. Результати шкали задоволеності жінки пологами та народженням дитини

ним питанням через їхню непередбачуваність. Відповідно плани пологів можуть приводити до нереалістичних очікувань, розчарувань або незадоволення, але також можуть сприяти спілкуванню між жінками та медичними працівниками [3].

Результати опитування вказують, що значна кількість жінок почувалися сильними (76% обрали 3 або 4 бали) та впевненими (79,3% обрали 3 або 4 бали) під час пологів. Таким чином, жінки отримували належну підтримку з боку медичних працівників і/або мали достатні внутрішні ресурси для адаптації до викликів, пов'язаних із пологами.

Більшість опитаних жінок почувалися втомленими (76,2% обрали 3 або 4 бали) під час

пологів, що є зрозумілим, оскільки пологи — фізично та емоційно тяжкий процес.

Втома, занепокоєння та біль під час пологів тісно взаємопов'язані. Втома накопичується протягом пологів, її складно зменшити, такі симптоми є орієнтиром для медичного персоналу у використанні знеболювання, що сприяє поліпшенню здоров'я та комфорту жінок під час пологів [1]. Застосування знеболювання може знизити рівень тривожності та втоми, полегшуючи процес пологів і допомагаючи жінкам краще впоратися з болем.

Тим не менше, попри втому, у дослідженні багато жінок почувалися щасливими (67,4% обрали 3 або 4 бали) під час пологів. Це може відображати особливість природного процесу народження довгоочікуваної дитини, коли емоційна радість від першої зустрічі з малюком переважає фізичну втому [21].

Дані опитування вказують на високий рівень задоволеності жінок медичною командою під час пологів. Відповідно до результатів опитування, більшість жінок відчували, що медична команда:

1. Приділяла достатньо уваги та інформувала близьких про перебіг пологів (86,8% обрали 4 бали).

2. Створювала атмосферу комфорту та теплоти (84,8% обрали 4 бали).

3. Розуміла потреби жінки під час пологів (84,8% обрали 4 бали).

4. Забезпечувала належний догляд та допомогу (89,3% обрали 4 бали).

У дослідженні виявлена задоволеність жінки пологами та народження дитини в контексті «професійної підтримки» свідчить про професіоналізм, комунікативну компетентність та емпатію медичної команди, які є важливою складовою позитивного перинатального впливу [25].

Виявлено, що 45,3% опитаних оцінили допомогу доули/партнера або близьких на 4 бали, що свідчить про значну підтримку. Однак 7,9% оцінили допомогу на 1 бал, вказуючи на недостатню підтримку. Тобто постійна підтримка в пологах відрізняється для різних жінок, що потребує додаткових досліджень із використанням глибинних інтерв'ю з жінками.

Аналізуючи дані розділу «відчуття безпеки» опитувальника, виявлено, що 89% опитаних жінок почувалися в безпеці завдяки враженню про професійні здібності команди, обравши 4 бали. Щодо загального відчуття безпеки під час пологів, то 86% жінок почувалися в цілому безпечно, також обравши 4 бали. Аналізуючи анкету щодо відчуття наляканості або тривожності під час пологів, 31% опитаних відчували мало наляканості (1 бал), тоді як 16% відчували значну наляканість (4 бали).

За науковими дослідженнями, тривожність під час пологів є поширеним явищем серед жінок і може бути зумовлена різними чинниками, такими як загальний розлад тривожності, тривожність, пов'язана з вагітністю, або зумовлена рядом факторів, у тому числі страхом перед пологами, перед народженням дитини з порушеннями розвитку [13,18]. У таких випадках слід розглядати індивідуальний підхід до кожної жінки та забезпечувати відповідну психологічну підтримку перинатальним психологом під час пологів.

У ході опитування виявлено, що лише 1% та 9% жінок мали багато негативних спогадів про пологи, оцінивши їх на 4 та 3 бали, що впливало на перинатальні наслідки.

З іншого боку, результати опитування показали, що більшість опитаних жінок мали позитивні спогади після народження дитини. 87% жінок відповіли, що в них залишилося багато позитивних спогадів (3 та 4 бали), тоді як лише 13% мали мінімум позитивних спогадів (2 та 1 бал).

Згідно з результатами розділу «участь у пологах», 86% жінок поставили 1 бал, відчуваючи достатньо уваги та інформації від медичної команди під час пологів. Залишкові відсотки розподілилися так: 10% жінок поставили 2 бали, 3% — 3 бали, лише 1% — 4 бали. Це свідчить про те, що більшість жінок задоволені рівнем уваги та інформації, яку вони отримали від медичного персоналу під час пологів.

Більшість опитаних жінок відчували, що мають змогу висловити власне побажання змінити положення (60% оцінили це на 4 бали), тоді як меншість (разом 21% оцінили це на 1 або 2 бали) не відчували цього.

Щодо можливості висловити побажання вибрати метод знеболювання, то більшість жінок також відчували, що мають таку можливість (67% оцінили це на 3 або 4 бали), тоді як меншість (33% оцінили це на 1 або 2 бали) не відчували цього.

Незважаючи на високі рейтинги задоволеності та позитивний відгук, отриманий від більшості опитаних жінок, додатково проаналізовано середнє значення кожного розділу анкети задоволеності жінки пологами та наро-

Рис. 2. Середнє значення в розділі «відчуття безпеки» опитувальника задоволеності жінки пологами та народженням дитини, бали

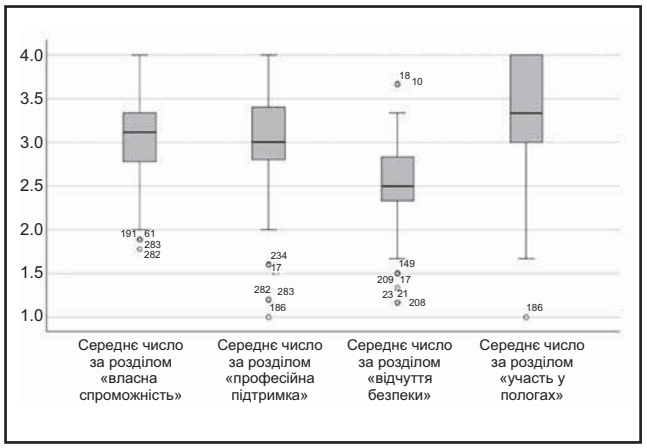


Рис. 3. Середнє значення розділів опитувальника задоволеності жінки пологами та народженням дитини, бали

дженням дитини. Виявлено, що є деякі аспекти, які потребують удосконалення перинатальної допомоги жінкам. Зокрема, у розділі «відчуття безпеки», де показник середнього значення становить 2,5 балу, виявлено середній рівень задоволеності жінки пологами та народженням дитини (рис. 2).

Це вказує на потребу поліпшення підходів у цьому напрямку та створення нових стратегій для поліпшення відчуття безпечності жінок під час пологів.

На противагу цьому, розділи «власна спроможність», «професійна підтримка» та «участь у пологах» отримали оцінку 3 середнього значення та вище, що свідчить про високу загальну задоволеність жінок пологами та народженням дитини (рис. 3).

Система охорони здоров'я України наголошує на важливості якості перинатальної медичної допомоги. Проведено наукове дослідження, спрямоване на оцінювання умов та ставлення до жінки під час пологів, а також впровадження незалежного контролю. Проблема неуважного ставлення до деяких жінок під час пологів від медичного персоналу, або медикалізація перинатального періоду, що веде до зменшення психологічної впевненості жінок народжувати та негативно впливає на їхній досвід, є загальною проблемою в Україні та в усьому світі, порушуючи загальнолюдські права жінок [19]. Негативний досвід пологів має доведені фізичні [12], психологічні [2] і соціальні [8] наслідки для жінки, дитини та батька [6,10,16]. При цьому варто відмітити, що у вітчизняному контексті показник задоволеності жінки пологами та народженням дитини недостатньо досліджено та не внесено до індикаторів Національного центру здоров'я України станом на весну 2023 року. Додатково, у країнах із високим доходом цей показник використовують для оцінювання продуктивності лікарень та є стандартом, що мотивує лікарні досягати певного рівня для підвищеного фінансування [19].

Висновки

Дослідження рівня задоволеності жінки пологами та народженням дитини показує ключові сфери перинатальної допомоги, що потребують удосконалення. Виявлено, що аспект «відчуття безпеки» заслуговує на особливу увагу, оскільки показник середнього значення свідчить лише про середній рівень задоволеності. Тоді як «власна спроможність», «професійна підтримка» та «участь у пологах» отримали високі оцінки, що свідчить про якість роботи перинатальної служби в даних напрямках. Ці показники підтверджують ефективність поточних методів та підходів, які слід зберегти та продовжувати розвивати. Враховуючи практику країн із високим доходом, прийняття рівня задоволеності жінки пологами та народженням дитини як ключового індикатора якості перинатальної допомоги є важливим кроком у вдосконаленні системи оцінки ефективності функціонування лікарень та стимулюванні підвищення якості медичних послуг на шляху до євроінтеграції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Подяка. Щиро дякую Говсєєву Дмитру Олександровичу за надану можливість та підтримку під час проведення цього дослідження, що має значний вплив на цінність жінки в суспільстві та підвищення рівня перинатальної допомоги в Україні.

References/Література

1. Aziato L, Acheampong AK, Umoar KL. (2017). Labour pain experiences and perceptions: a qualitative study among post-partum women in Ghana. BMC Pregnancy and Childbirth. 17: 1–9.
2. Beck CT. (2004). Birth trauma: In the eye of the beholder. Nursing Research. 53 (1): 28–35. https://doi.org/10.1097/00006199-200401000-00005.
3. Bell CH, Muggleton S, Davis DL. (2022). Birth plans: A systematic, integrative review into their purpose, process, and impact. Midwifery. 111: 103388.
4. Boie S, Lauridsen HH, Glavind J, Smed MK, Uldbjerg N, Bor P. (2020). The Childbirth Experience Questionnaire (CEQ)-Validation of its use in a Danish-speaking population of new mothers stimulated with oxytocin during labour. PloS one. 15 (5): e0233122. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233122.
5. Carquillat P, Vendittelli F, Perneger T, Guittier MJ. (2017). Development of a questionnaire for assessing the childbirth experience (QACE). BMC Pregnancy and Childbirth. 17 (1): 1–11.
6. Chabbert M, Rozenberg P, Wendland J. (2021). Predictors of negative childbirth experiences among French women. Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing. 50 (4): 450–463.
7. Dencker A, Taft C, Bergqvist L, Lilja H, Berg M. (2010). Childbirth experience questionnaire (CEQ): development and evaluation of a multidimensional instrument. BMC pregnancy and childbirth. 10 (1): 81. URL: http://www.biomedcentral.com/content/ pdf/1471-2393-10-81.pdf.
8. Fisher C, Hauck Y, Fenwick J. (2006). How social context impacts on women's fears of childbirth: A Western Australian example. Social Science & Medicine. 63 (1): 64–75. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2005.11.065.
9. Ghanbari–Homayi S, Dencker A, Fardiazar Z, Jafar-abadi MA, Mohammad–Alizadeh–Charandabi S, Meedya S et al. (2019). Validation of the Iranian version of the childbirth experience questionnaire 2.0. BMC Pregnancy and Childbirth. 19: 1–10.
10. Hosseini Tabaghdehi M, Kolahdozan S, Keramat A, Shahhossein Z, Moosazadeh M, Motaghi Z. (2020). Prevalence and factors affecting the negative childbirth experiences: a systematic review. The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine. 33 (22): 3849–3856.
11. Howard LM, Khalifeh H. (2020). Perinatal mental health: a review of progress and challenges. World Psychiatry. 19 (3): 313–327.
12. Janssen PA, Saxell L, Page LA, Klein MC. (2006). Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. Canadian Medical Association Journal. 176 (4): 455–460. https://doi.org/10.1503/cmaj.050812.
13. Kuo TC, Au HK, Chen SR, Chipojola R, Lee GT, Lee PH, Kuo SY. (2022). Effects of an integrated childbirth education program to reduce fear of childbirth, anxiety, and depression, and improve dispositional mindfulness: A single-blind randomised controlled trial. Midwifery. 113: 103438.
14. Lok KY, Fan HS, Ko RW, Kwok JY, Wong JY, Fong DY et al. (2022). Validating the use of the revised childbirth experience questionnaire in Hong Kong. BMC Pregnancy and Childbirth. 22 (1): 1–10.
15. McKelvin G, Thomson G, Downe S. (2021). The childbirth experience: A systematic review of predictors and outcomes. Women and Birth. 34 (5): 407–416.
16. McKelvin G, Thomson G, Downe S. (2021). The childbirth experience: A systematic review of predictors and outcomes. Women and Birth. 34 (5): 407–416.
17. Moxon SG, Ruysen H, Kerber KJ, Amouzou A, Fournier S, Grove J et al. (2015). Count every newborn; a measurement improvement roadmap for coverage data. BMC Pregnancy and Childbirth. 15 (2): S8. URL: http://www.biomedcentral.com/1471-2393/15/S2/S8.
18. Nilsson C, Hessman E, Sjöblom H, Dencker A, Jangsten E, Mollberg M et al. (2018). Definitions, measurements and prevalence of fear of childbirth: a systematic review. BMC Pregnancy and Childbirth. 18: 1–15.
19. Sando D, Abuya T, Asefa A et al. (2017). Methods used in prevalence studies of disrespect and abuse during facility based childbirth: lessons learned. Reprod Health. 14: 127. https://doi.org/10.1186/s12978-017-0389-z.
20. Soriano–Vidal FJ, Oliver–Roig A, Cabrero–García J, Congost–Maestre N, Dencker A, Richart–Martínez M. (2016). The Spanish version of the Childbirth Experience Questionnaire (CEQ-E): reliability and validity assessment. BMC. Pregnancy and Childbirth. 16 (1): 372. https://doi.org/10.1186/s12884-016-1100-z.
21. Tzeng YL, Yang YL, Kuo PC, Lin YC, Chen SL. (2017). Pain, anxiety, and fatigue during labor: a prospective, repeated measures study. Journal of Nursing Research. 25 (1): 59–67.
22. Vogels–Broeke M, de Vries R, Nieuwenhuijze M. (2020). Dimensions in women's experience of the perinatal period. Midwifery. 83: 102602.
23. Walker KF, Dencker A, Thornton JG. (2020). Childbirth experience questionnaire 2: validating its use in the United Kingdom. European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. X; 5: 100097.
24. Walker KF, Wilson P, Bugg GJ, Dencker A, Thornton JG. (2015). Childbirth experience questionnaire: validating its use in the United Kingdom. BMC. Pregnancy and Childbirth. 15: 1–8.
25. Werner–Bierwisch T, Pinkert C, Niessen K, Metzing S, Hellmers C. (2018). Mothers' and fathers' sense of security in the context of pregnancy, childbirth and the postnatal period: an integrative literature review. BMC Pregnancy and Childbirth. 18: 1–16.
26. WHO. (2011). Countdown to 2015. Monitoring maternal, newborn and child health: understanding key progress indicators. Geneva: World Health Organization. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44770/1/9789241502818_eng.pdf. (accessed 20 July 2017).
27. WHO. (2016). WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259947/WHO-RHR-18.02-eng.pdf.
28. WHO. (2017). Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016–2030) data portal. Geneva: World Health Organization. URL: http://apps.who.int/gho/data/node.gswcah. (accessed 20 July 2017).
29. WHO. (2018). WHO recommendations on intrapartum care for a positive childbirth experience. World Health Organization. URL: https://books.google.pl/books?hl=uk&lr=&id=hHOyDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR5&dq=who+intrapartum+care&ots=edEmVfHxPc&sig=9ItmHhsPg5ije6grUR5c1hme3O8&redir_esc=y#v=onepage&q=who%20intrapartum%20care&f=false.
30. Yurashevich M, Carvalho B, Butwick AJ, Ando K, Flood PD. (2019). Determinants of women's dissatisfaction with anaesthesia care in labour and delivery. Anaesthesia. 74 (9): 1112–1120.

Відомості про авторів:

Говсєєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 275-80-77. https://orcid.org/0000-0001-9669-0218.

Романенко Анастасія Миколаївна — лікар-анестезіолог, аспірантка каф. хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Харківське шосе, 121. https://orcid.org/0000-0002-9033-149X.

Стаття надійшла до редакції 16.02.2023 р.; прийнята до друку 27.05.2023 р.

УДК 616.381+611.981-089-06

В.С. Конопліцький[1], С.В. Клименко[2], Ю.Є. Коробко[1]

Рівень післяопераційних ускладнень при хірургічній патології органів черевної порожнини та порожнини таза в дівчат

[1]Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна
[2]КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 57-64; doi 10.15574/PP.2023.94.57

For citation: Konoplitsky VS, Klymenko SV, Korobko YYe. (2023). Level of postoperative complications in surgical pathology of the abdominal cavity and pelvic cavity in girls. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 57-64. doi: 10.15574/PP.2023.94.57.

Частота розвитку спайкової хвороби після хірургічних оперативних втручань на черевній порожнині становить 63–93%. У жінок, які мають ускладнення у вигляді підтвердженої спайкової хвороби, спостерігається безпліддя та невиношування вагітності, порушення менструального циклу в 60% випадків. Необхідно відмітити, що серед жінок зі спайками у 8,02% відмічаються позаматкові вагітності. Крім того, кожна п'ята жінка зі спайками в черевній порожнині має ендометріоз — 3,08% випадків. Післяопераційні ускладнення в пацієнтів, оперованих із приводу гострого апендициту, становлять 4–15%, а летальність гострого апендициту — 0,1–10%.

Мета — проаналізувати рівень післяопераційних ускладнень у дівчат, оперованих із приводу гострої хірургічної патології тазових органів лапароскопічним або лапаротомним методом.

Матеріали та методи. Проведено аналіз лікування 297 дівчат, які перебували в стаціонарі з приводу хірургічної патології тазових органів у клініці дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на базі КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради протягом 2018–2022 рр.

Результати. У дітей, яким апендектомію проведено лапароскопічним методом, рівень післяопераційних ускладнень був у 8 разів меншим порівняно з відкритим методом. Застосування лапароскопічних технологій у лікуванні гінекологічної патології в дівчат, зокрема в підлітків, дало змогу в 5 разів зменшити кількість післяопераційних ускладнень.

Висновки. У цілому, слід рекомендувати, за показаннями, впроваджувати в клінічну практику лапароскопічні методики діагностики та лікування хірургічної патології органів черевної порожнини та порожнини таза.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ускладнення, спайкова хвороба, діти, оперативне лікування, мініінвазивні оперативні втручання, дівчата, гінекологічна патологія.

Level of postoperative complications in surgical pathology of the abdominal cavity and pelvic cavity in girls

V.S. Konoplitsky, S.V. Klymenko, Y.Ye. Korobko

[1]National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine
[2]CNE «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital» of the Vinnytsia Regional Council

The frequency of the development of adhesion disease after surgical interventions on the abdominal cavity is 63–93%. In women who have complications, in the form of confirmed adhesion disease, there is infertility and miscarriage, menstrual cycle disorders in 60% of cases. It should be noted that among women with adhesions, 8.02% had ectopic pregnancies. In addition, every fifth woman with adhesions in the abdominal cavity has endometriosis — 3.08% of cases. Postoperative complications in patients operated on for acute appendicitis are 4–15%, and the mortality rate of acute appendicitis is 0.1–10%.

Purpose — to analyze the level of postoperative complications in girls operated on for acute surgical pathology of the pelvic organs by laparoscopic or laparotomy methods.

Materials and methods. An analysis of the treatment of 297 girls who were undergoing inpatient treatment for surgical pathology of the pelvic organs at the Pediatric Surgery Clinic of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine on the basis of the Vinnytsia Regional Pediatric Clinical Hospital of the Vinnytsia Regional Council during 2018–2022.

Results. In children who underwent laparoscopic appendectomy, the rate of postoperative complications was 8 times lower compared to open methods. The use of laparoscopic technologies in the treatment of gynecological pathology in girls, in particular, in teenagers, allowed to reduce the number of postoperative complications by 5 times.

Conclusions. In general, it should be recommended, according to indications, to introduce into clinical practice laparoscopic methods of diagnosis and treatment of surgical pathology of the abdominal cavity and pelvic cavity.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the children's parents was obtained for the research. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: complications, adhesion disease, children, operative treatment, minimally invasive surgical interventions, girls, hynecological pathology.

Вступ

Частота розвитку спайкової хвороби після хірургічних оперативних втручань на черевній порожнині становить 63–93%. Після відкритих гінекологічних втручань спайки черевної порожнини та порожнини таза утворюються в близько 97% випадків. У жінок, які мають ускладнення у вигляді підтвердженої спайкової хвороби, спостерігається безпліддя та невиношування вагітності, порушення менструального циклу в 60% випадків. Слід зазначити, що серед жінок зі спайками у 8,02% відмічаються позаматкові вагітності. Крім того, кожна п'ята жінка зі спайками в черевній порожнині має ендометріоз — 3,08% випадків [2,7]. Хронічний тазовий та абдомінальний біль трапляється у 25–30,5% оперованих пацієнток. При цьому частота виявлення абдомінального і тазового хронічного болю значно знижується в разі використання лапароскопічних методів і становить близько 9% випадків оперованих [2,3].

Частота спайкової кишкової непрохідності в новонароджених коливається в межах 2,3–19,5%, а у дітей віком від 1 року — у межах 0,1–14%. Таку різницю в частоті між новонародженими і пацієнтами старшого віку пояснюють більшою технічною складністю оперативних втручань у новонароджених порівняно з іншими віковими групами та різницею у фізіології перебігу процесів загоєння [2].

На сьогодні ускладнення в післяопераційний період у дітей з гострим апендицитом залишається нагальною проблемою. Післяопераційні ускладнення в пацієнтів, оперованих із приводу гострого апендициту, становлять 4–15%, а летальність гострого апендициту — 0,1–10% [8]. За даними літератури, 27% ускладнень гострого апендициту припадає на процес спайкоутворення. При цьому кількість пацієнтів зі спайковою хворобою вважається меншою при лапароскопічному методі оперативного втручання порівняно з відкритим [4]. Незважаючи на науково-технічний прогрес та широке впровадження лапароскопічних методик у лікування гострого апендициту, за даними науковців, мають місце ускладнення у вигляді нагноєння післяопераційних ран, абсцесів та інфільтратів черевної порожнини у 7,5% випадків [5]. Частота спайкової хвороби, а відповідно і спайкової кишкової непрохідності, зростає пропорційно до поширення первинного запального процесу. При апендикулярному перитоніті частота виявлення спайкової кишкової непрохідності становить 10,9% випадків. Слід зазначити, що рецидивний перебіг спайкової кишкової непрохідності становить 14–18% випадків, летальність спайкової хвороби — 10–15% [1]. Окрім запального процесу в черевній порожнині, процес спайкоутворення провокують санаційні заходи черевної порожнини із застосуванням антисептиків, використання механічних методів осушення черевної порожнини [6]. З точки зору післяопераційних ускладнень, слід зазначити високий їхній рівень навіть у разі використання лапароскопічних високотехнологічних технологій.

Мета дослідження — проаналізувати рівень післяопераційних ускладнень у дівчат, оперованих із приводу гострої хірургічної патології тазових органів лапароскопічним або лапаротомним методом.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз лікування 297 дівчат, які перебували на стаціонарі з приводу хірургічної патології тазових органів у клініці дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова впродовж 2018–2022 рр. Із 297 (100%) дівчат у 227 (76,43%) пацієнток діагностовано ті чи інші форми запалення апендикса. 225 (75,76%) пацієнткам проведено оперативне лікування апендициту. 2 (0,67%) пацієнток проліковано за допомогою консервативних методик. У 70 (23,53%) пацієнток виявлено гінекологічну патологію. У дослідженні застосовано загальноклінічні, лабораторні, патоморфологічні методи дослідження.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Серед пацієнток, у яких діагностовано різноманітні форми гострого апендициту та його ускладнень (n=227), найчастіше, за даними клініко-гістологічного дослідження, відмічалися флегмонозні форми гострого апендициту (табл. 1).

Серед групи пацієнток періоду дослідження, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу різних форм гострого апендициту (n=227), у 221 (97,36%) випадку перебіг патології був ускладнений перитонітами різного ступе-

Таблиця 1

Кількість морфологічних форм гострого апендициту

Морфологічні форми	Абс.	%
Катаральний апендицит	0	0
Флегмонозний апендицит	156	68,72
Гангренозний апендицит	35	15,42
Гангренозно-перфоративний апендицит	12	5,29
Апендикулярний інфільтрат	2	0,88
Периапендикулярний абсцес	22	9,69
Усього	227	100

Таблиця 2

Порівняльний аналіз післяопераційних ускладнень у групі дослідження залежно від методу апендектомії, абс. (%)

Вид післяопераційних ускладнень	Апендектомія відкритим методом (n=152)	Лапароскопічна апендектомія (n=73)
Ранні післяопераційні ускладнення		
Нагноєння післяопераційної рани	2 (1,32)	–
Внутрішньочеревний інфільтрат	1 (0,66)	1 (1,37)
Внутрішньочеревний абсцес	1 (0,66)	–
Рання спайкова непрохідність	1 (0,66)	–
Пізні післяопераційні наслідки/ускладнення:		
Хронічний біль у ділянці післяопераційного рубця	2 (1,32)	–
Пізня спайкова непрохідність	1 (0,66)	–
Усього	8 (5,3)	1 (1,37)

ня поширеності та різним за характером патологічним ексудатом. Тільки в 4 (1,76%) випадках гострий апендицит у дівчат не супроводжувався клініко-патоморфологічними ознаками перитоніту. Ще у 2 (0,88%) випадках перебіг патології був у вигляді апендикулярних інфільтратів, лікування яких обмежилося консервативними методиками.

За ступенем поширення перитоніти були у вигляді місцевого перитоніту — 144 (65,16%) пацієнтки, дифузного перитоніту — 75 (33,94%) пацієнток, розлитого перитоніту — 2 (0,9%) пацієнтки. За характером запальної рідини переважав серозний перитоніт — 114 (52,03%) пацієнток, серозно-гнійний вміст відмічався в 63 (28,51%) пацієнток з апендикулярним перитонітом.

Слід зазначити, що кількість і характер патологічного вмісту в черевній порожнині та малому тазу в дівчат не корелювали з характером морфологічних змін в апендиксі, хоча частіше випіт виявляли при деструктивних формах гострого апендициту.

Отже, із 227 пацієнток оперативного лікування потребували 225 дівчаток, тому що у 2 пацієнток із цієї групи діагностували апендикулярний інфільтрат, пролікований за допомогою консервативних методів.

Серед пацієнток, оперованих із приводу гострого апендициту (n=225), апендектомію відкритим методом проводили в 152 (67,56%) випадках, за допомогою лапароскопічних методик — у 73 (32,44%) пацієнток. Серед пацієнток, у яких апендектомію виконували шляхом відкритої лапаротомії, різні негативні наслідки та післяопераційні ускладнення відмічали у 8 (5,3%), зокрема, в 1 (0,66%) випадку — внутрішньочеревний абсцес (Дугласового простору), у 2 (1,23%) пацієнток — ускладнення з боку післяопераційної рани (нагноєння) у пацієнток із надлишковою масою тіла, в 1 (0,66%) випадку — інфільтрат черевної порожнини, в 1 (0,66%) випадку — ранню спайкову непрохідність, в 1 (0,66%) випадку — пізню спайкову непрохідність, у 2 (1,23%) випадках — хронічний біль у ділянці післяопераційної рани. Абсцес Дугласового простору та кишкова непрохідність потребували повторних лапаротомій, інфільтрат черевної порожнини був пролікований консервативними методами, нагноєння післяопераційної рани реалізовані шляхом дренування гнійників. Аналіз 73 (100%) випадків лапароскопічних апендектомій виявив лише 1 (1,37%) інтраопераційне ускладнення у вигляді внутрішньочеревного інфільтрату, який був пролікований консервативно (табл. 2).

У другій частині клінічного дослідження вивчено та проліковано 70 (100%) пацієнток із різними патологічними процесами гінекологічної системи.

Таблиця 3

Розподіл пацієнток групи дослідження з гінекологічною патологією за нозологіями

Патологія	Підлягали оперативному втручанню	Проліковані консервативно	Разом
Перекрут придатків матки	28	–	28
Кісти придатків матки без перекруту	11	18	29
Пухлини придатків матки без перекруту (на етапах лікування)	3	–	3
Сальпінгоофорит	–	1	1
Апоплексія яєчника	1	7	8
Перервана трубна вагітність	1	–	1
Усього	44	26	70

Найчастішою патологією серед цієї групи були перекрут придатків матки (40%) та кісти придатків матки без перекруту (41,43%).

Загалом, у цій групі частка оперативних методів лікування патології становила 62,86% (табл. 3).

У пацієнток гінекологічної групи, оперованих відкритим методом, виявлено такі ускладнення:

- інтраабдомінальні абсцеси — 1 (4,55%);
- рання спайкова непрохідність — 2 (9,09%);
- лігатурна нориця — 1 (4,55%);
- пізня спайкова непрохідність — 1 (4,55%).

Серед пацієнток, оперованих лапароскопічним методом, виявлено ускладнення тільки в 1 (4,55%) пацієнтки у вигляді пізньої спайкової кишкової непрохідності.

Порівнюючи кількість післяопераційних ускладнень при різних способах апендектомії в дівчат різного віку, очевидним є факт меншої кількості таких ускладнень у дітей, яким оперативне втручання проведено за допомогою лапароскопічних методик, а зокрема, відповідно до відсоткового співвідношення, у 8 разів. Застосування лапароскопічних технологій у лікуванні гострої гінекологічної патології в дівчат, зокрема у підлітків, дало змогу в 5 разів зменшити кількість післяопераційних ускладнень.

Отже, у практичну клінічну діяльність можна рекомендувати більш широке впровадження лапароскопічних методів діагностики та лікування, враховуючи, безперечно, тривалість патологічного процесу.

Проте навіть застосування лапароскопічних методів, як і будь-якого іншого оперативного втручання, провокує виникнення спайкового процесу, хоча і меншою мірою порівняно з відкритим методом. З метою наочної демонстрації лапароскопічних ускладнень нижче наведено клінічний випадок.

Клінічний випадок

Хвора Б., віком 12 років, маса тіла — 32 кг, зріст — 127 см, індекс маси тіла (ІМТ) — 19,8 (04.12.2020), в ургентній черзі звернулася по медичну допомогу зі скаргами на постійний тривалого характеру переймоподібний біль у животі, нудоту, багаторазове блювання. Температура тіла на момент госпіталізації — 36,8°С. Встановлено попередній діагноз «Пізня спайкова кишкова непрохідність».

З анамнезу відомо, що дитина хворіє протягом 15 годин. У квітні 2020 року дівчинку оперовано з приводу гострого деструктивного апендициту лапароскопічним методом. Близько тижня тому дитину госпіталізовано до педіатричного відділення однієї з центральних районних лікарень зі скаргами на переймоподібний біль у животі, де отримувала лікування (інфузійна, спазмолітична терапія), на тлі якого стан її поліпшився, дівчинку виписано через 2 доби після госпіталізації.

На момент госпіталізації до хірургічного стаціонару пацієнтці проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) (04.12.2020), за результатами якого встановлено таке. Підшлункова залоза: голівка — 17 мм, тіло — 9 мм, хвіст — 16 мм, контур рівний, межі чіткі, ехогенність помірно підвищена, структура дифузно неоднорідна за рахунок крапкових гіперехогенних включень; парапанкреатична клітковина не потовщена, візуалізація парапанкреатичних судин чітка, вірсунгова протока — 1 мм; додаткові утворення не візуалізуються; селезінка збільшена в розмірах — 102×44 мм; структура однорідна, контури рівні, межі чіткі, селезінкова вена не розширена — 6 мм; у черевній порожнині між петлями кишки та в нижніх відділах візуалізується значна кількість вільної рідини, також локуються в мезо- та гіпогастральних ділянках, у ділянці ілеоцекального кута розширені аперистальтичні петлі

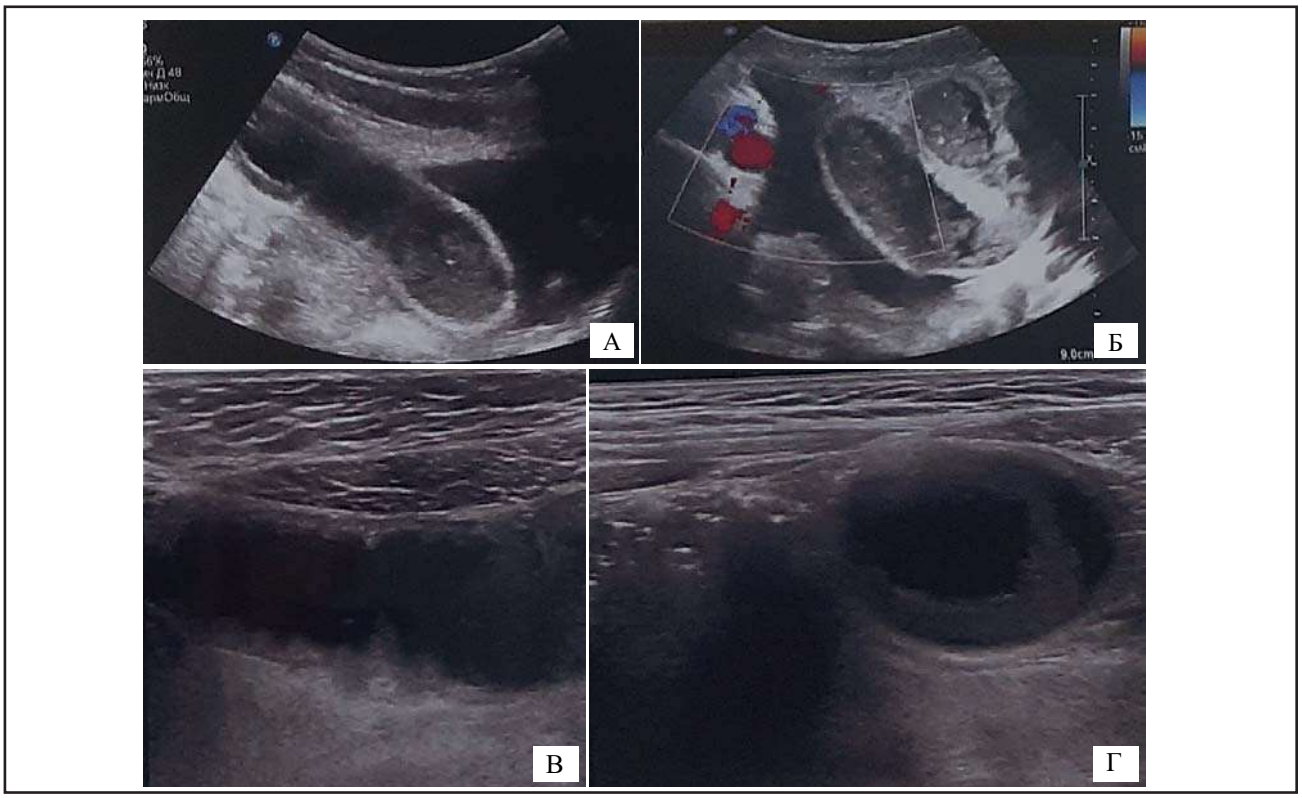


Рис. 1. *Хвора Б.*, віком 12 років. УЗД: ОЧП розширені до 25 мм у діаметрі, аперистальтичні петлі тонкого кишечника (А, Б) із потовщеними стінками та складками та ехогенним дрібнодисперсним вмістом (В — поздовжній скан, Г — сагітальний скан)

тонкої кишки діаметром до 25 мм із потовщеними складками та стінками, вміст кишки ехогенний дрібнодисперсний, переміщується маятникоподібно; за ходом брижі тонкої кишки візуалізуються множинні солідні об'ємні структури, вірогідно лімфатичні вузли, з паренхімою зниженої ехогенності з порушеною кортико-медулярною диференціацією з помірним посиленням кровоплину. Медичний висновок: сонографічні ознаки мезаденіту, збільшення селезінки і тонкокишкової непрохідності, вільна рідина в черевній порожнині (рис. 1).

На момент об'єктивного обстеження в приймальному відділенні обласної лікарні живіт був дещо асиметричний, відставав у нижніх відділах в акті дихання. Під час пальпаторного дослідження живота визначалася болючість над лоном справа без її міграції. Також відмічався біль у правій здухвинній та мезогастральній ділянках, більше в місцях післяопераційних рубців (ділянки постановки троакарів). Напруження м'язів передньої черевної стінки не було, симптоми подразнення очеревини — негативні. Аускультативно — кишкова перистальтика ослаблена, нерівномірна.

На момент огляду mensis не було, а з анамнезу відомо, що в дитини менструації з 12 років, нерегулярні, болючі протягом перших трьох діб.

Дівчинці виконано оглядову рентгенографію ОЧП — відмічено формування чаш Клойбера (4–5 шт.).

Показники лабораторних досліджень на момент госпіталізації (04.12.2020) наведено нижче. Загальний аналіз крові: еритроцити — $5{,}43\times10^{12}$/л, гемоглобін — 151г/л, лейкоцити — $14{,}01\times10^{9}$/л, тромбоцити — 401×10^{9}/л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 12 мм/год, час згортання — 3′25″–3′55″, глюкоза крові — 4,6 ммоль/л.

Біохімія крові: загальний білок — 59,0 г/л, білірубін загальний — 16,1 мкмоль/л (прямий — 0 мкмоль/л, непрямий — 16,1 мкмоль/л), аланінамінотрансфераза (АлАТ) — 11,5 ОД, аспартатамінотрансфераза (АсАТ) — 22,3 ОД, сечовина — 2,9 ммоль/л, креатинін — 55,7 мкмоль/л. Електроліти крові: K^+ — 3,8 ммоль/л, Na^+ — 139,0 ммоль/л, Cl^- — 109,9 ммоль/л. Коагулограма: фібриноген — 2197 г/л, етаноловий тест — негативний, активований частковий тромбопластиновий час — 24,5′, протромбіновий час — 15,6′.

Зважаючи на погіршення загального стану пацієнтки та результати лабораторних методів дослідження, наявність абдомінального больового синдрому, а також на результати сонографічного обстеження черевної порожнини,

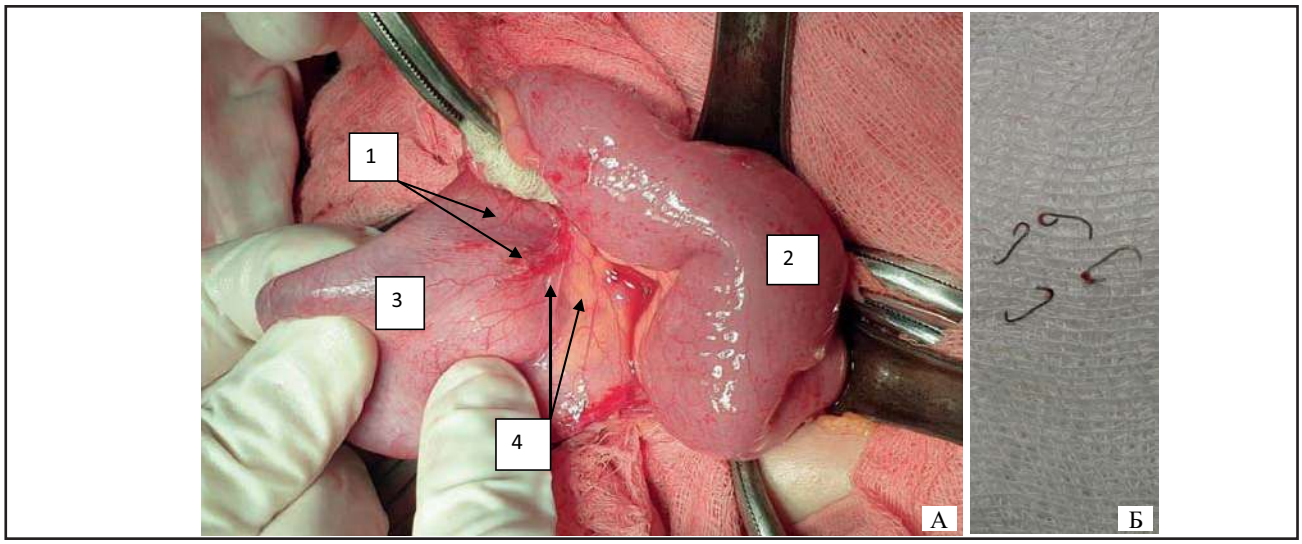


Рис. 2. *Хвора Б.*, віком 12 років. Інтраопераційне фото: А — ділянка странгуляції тонкої кишки (1) (помірний набряк і збільшення діаметра привідної петлі кишки (2) на противагу з відвідною (3), (4) — місце субсерозної локалізації металевих кліпс; Б — зовнішній вигляд лапароскопічних кліпс, встановлених під час попередньої апендектомії та видалених у зв'язку із залученням їх до спайкового процесу та странгуляції кишки

прийнято рішення про термінове відкрите оперативне втручання шляхом лапаротомії.

Операція (04.12.2020): лапаротомія, ревізія ОЧП, усунення кишкової непрохідності, санація черевної порожнини.

Інтраопераційно усунено (розділено) зрощення, що викликали странгуляцію тонкої кишки на відстані 80 см від ілеоцекального кута, які брали початок від кукси апендикса, а саме металевих лапароскопічних кліпс, санацію черевної порожнини (рис. 2).

Післяопераційний діагноз: «Пізня спайкова странгуляційна низька кишкова непрохідність, дифузний серозно-геморагічний перитоніт».

Динаміка змін лабораторних показників у післяопераційному періоді. Загальний аналіз крові (05.12.2020): еритроцити — $5{,}09\times10^{12}$/л, гемоглобін — 142 г/л, лейкоцити — $16{,}23\times10^{9}$/л, тромбоцити — 400×10^{9}/л, ШОЕ — 13 мм/год, час згортання — 4′00″–4′30″, глюкоза крові — 4,4 ммоль/л.

Загальний аналіз сечі (05.12.2020): колір — світло–жовтий (с/ж), реакція — нейтральна, білок — 0,165 г/л, глюкоза — негативна, питома вага — 1,022 г/мл, прозорість — повна, лейкоцити — 9–11 у полі зору (п.з.), еритроцити змінені — 6–8 у п.з., епітелій плоский — 5–6 у п.з., ацетон — негативний.

Загальний аналіз крові (06.12.2020): еритроцити — $5{,}05\times10^{12}$/л, гемоглобін — 144 г/л, лейкоцити — $8{,}51\times10^{9}$/л, тромбоцити — 351×10^{9}/л, час згортання — 4′15″-4′45″, глюкоза крові — 4,2 ммоль/л. Біохімія крові: загальний білок — 63,0 г/л, білірубін загальний — 11,5 мкмоль/л (прямий — 0 мкмоль/л, непрямий — 11,5 мкмоль/л), АлАТ — 28,5 ОД, АсАТ — 43,5 ОД, сечовина — 5,3 ммоль/л, креатинін — 77,1 мкмоль/л. Електроліти крові: K^+ — 3,57 ммоль/л, Na^+ — 142,2 ммоль/л, Cl^- — 106,4 ммоль/л.

Загальний аналіз крові (07.12.2020): еритроцити — $4{,}0\times10^{12}$/л, гемоглобін — 130 г/л, колірний показник — 0,9, лейкоцити — $18{,}1\times10^{9}$/л (базофіли — 0%, паличкоядерні нейтрофіли — 22%, сегментоядерні нейтрофіли — 70%, плазматичні клітини — 0%, лімфоцити — 3%, моноцити — 4%), ШОЕ — 20 мм/год, гематокрит — 0,41, час згортання — 4′00″–4′30″, глюкоза крові — 4,2 ммоль/л.

Загальний аналіз сечі (07.12.2020): колір — с/ж, реакція — кисла, білок — негативний, глюкоза — негативна, питома вага — 1,015 г/мл, прозорість — повна, лейкоцити — 1–2 у п.з., епітелій плоский — 0–1 у п.з., ацетон — негативний. Біохімія крові: загальний білок — 59,0 г/л, сечовина — 3,8 ммоль/л, креатинін — 75,2 мкмоль/л. Електроліти крові: K^+ — 3,43 ммоль/л, Na^+ — 136,6 ммоль/л, Cl^- — 100,7 ммоль/л.

УЗД ОЧП (07.12.2020): жовчний міхур правильної форми розміром 65×17 мм, помірно збільшений, стінка не потовщена, ущільнена, визначається ехо (+) вміст у порожнині; підшлункова залоза не збільшена, голівка — 12 мм, тіло — 13 мм, хвіст — 13 мм, однорідна мілкозерниста, ехогенність незначно підвищена; кишкові петлі спазмовані, перистальтика дещо знижена. Вільна рідина в черевній порожнині не визначалася.

Програма лікування в післяопераційному періоді: інфузійна терапія протягом 4 діб,

цефтріаксон по 1,0 внутрішньовенно (в/в) 2 рази/добу в/в струминно протягом 7 діб, розчин 5% аскорбінової кислоти 2,0 мл в/в краплинно 2 рази/добу протягом 2 діб, розчин 10% кальцію хлориду 5,0 мл в/в краплинно 4 рази/добу протягом 1 доби, парацетамол 50 мл 3 рази/добу в/в струминно протягом 2 діб, розчин морфіну 1% 1,0 мл 3 рази/добу в/м протягом 4 діб, розчин 25% $MgSO_4$ 2,0 мл в/в краплинно 1 раз/добу протягом 2 діб, розчин 7,5% калію хлориду 30,0 мл в/в краплинно 7 разів/добу протягом 1 доби, транексамова кислота 3,0 мл в/в струминно 2 рази/добу протягом 1 доби, розчин анальгіну 50% 2 мл мл в/в струминно 2 рази/добу протягом 4 діб, розчин дротаверину 2% 1,0 мл в/в струминно 2 рази/добу протягом 4 діб, розчин димедролу 1% 1,5 мл в/в струминно 2 рази/добу протягом 4 діб.

Після стаціонарного лікування, що тривало 10 діб, дитину в задовільному виписано на амбулаторне лікування (рис. 3).

Рис. 3. *Хвора Б.*, віком 12 років. Зовнішній вигляд післяопераційної рани перед випискою зі стаціонару

Наведено рідкісний випадок ускладнень при лапароскопічній апендектомії, який підтверджує, що навіть лапароскопічні мініінвазивні методи оперативних втручань провокують розвиток спайкового процесу.

Висновки

Порівнюючи кількість післяопераційних ускладнень при різних способах апендектомії в дівчат різного віку, відмічено очевидний факт меншої кількості таких ускладнень у дітей, яким оперативне втручання проведено лапароскопічно, зокрема, у відсотковому співвідношенні у 8 разів. Застосування лапароскопічних технологій у лікуванні гінекологічної патології в дівчат, зокрема в підлітків, дало змогу в 5 разів зменшити кількість післяопераційних ускладнень. У дослідженні серед ускладнень переважали спайкова хвороба та спайкова кишкова непрохідність. Окрім цієї групи ускладнень, у пацієнтів, оперованих відкритим методом, спостерігався випадок лігатурних нориць, що, на нашу думку, пов'язано з використанням більшої кількості шовного матеріалу при відкритій методиці. У цілому, варто рекомендувати, за показаннями, впроваджувати в клінічну практику лапароскопічні методики діагностики та лікування хірургічної патології ОЧП та порожнини таза.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bodnar OB. (2003). Likuvannia ta profilaktyka spaikovoi khvoroby v ditei pislia perenesenykh hostrykh khirurhichnykh zakhvoriuvan orhaniv cherevnoi porozhnyny (kliniko-eksperymentalne doslidzhennia). Avtoref. dys. ... kand. med. nauk : 14.01.09. Donetsk : INVKh: 18. [Боднар ОБ. (2003). Лікування та профілактика спайкової хвороби в дітей після перенесених гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини (клініко-експериментальне дослідження). Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09. Донецьк: ІНВХ: 18].
2. Khashchuk VS, Khashchuk VS. (2021). Mekhanizmy rozvytku spaikovoho protsesu ocherevynnoi porozhnyny (ohliad literatury). Klinichna ta eksperymentalna patolohiia. 4 (78): 137–145. [Хащук ВС, Хащук ВС. (2021). Механізми розвитку спайкового процесу очеревинної порожнини (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 4 (78): 137–145].
3. Pereyaslov AA, Dvorakevych AA, Bobak AI, Mykyta MM et al. (2019). Comparative analysis of the open and laparoscopic appendectomy in children. Pediatric Surgery.Ukraine. 4 (65): 43–47. [Переяслов АА, Дворакевич АО, Бобак АІ, Микита ММ. (2019). Порівняльний аналіз відкритої та лапароскопічної апендектомії у дітей. Хірургія дитячого віку. 4 (65): 43–47]. doi: 10.15574/PS.2019.65.43.
4. Plotnikova AS. (2022). Osoblyvosti poslioperatsiinoho periodu pislia apendektomii (ohliad literatury). XXII International scientific and practical conference «Multidisciplinary academic research, innovation and results», Prague, Czech Republic, June 07–10 2022. Librarianship, Brisbane: 411–412. [Плотнікова АС. (2022). Особливості післяопераційного періоду після апендектомії (огляд літератури). XXII International scientific and practical conference «Multidisciplinary academic research, innovation and re-

sults», Prague, Czech Republic, June 07–10 2022. Librarianship, Brisbane: 411–412].

5. Rusak PS, Tolstanov OK, Rybalchenko VF, Stakhov VV, Voloshin YL. (2020). Problematic issues of diagnosis and treatment of acute appendicitis in children. Paediatric Surgery. Ukraine. 3 (68): 28–36. [Русак ПС, Толстанов ОК, Рибальченко ВФ, Стахов ВВ, Волошин ЮЛ. (2020). Проблемні питання діагностики та лікування гострого апендициту у дітей. Хірургія дитячого віку. 3 (68): 28–36]. doi: 10.15574/PS.2020.68.28.
6. Rusyn VI, Chavarha MI. (2013). Vybir metodu sanatsii cherevnoi porozhnyny yak zasib profilaktyky spaikovykh uskladnen pry likuvanni uskladnenykh form hostroho apendytsytu u ditei. Naukovyi visnyi Uzhhorodskoho universytetu. 1 (46): 118–121. [Русин ВІ, Чаварга МІ. (2013). Вибір методу санації черевної порожнини як засіб профілактики спайкових ускладнень при лікуванні ускладнених форм гострого апендициту у дітей. Науковий вісник Ужгородського університету. 1 (46): 118–121].
7. Shaganov PF. (2018). Retrospektyvnyi analiz anamnezu zhinok iz naiavnistiu spaikovoi khvoroby. Visnyk naukovykh doslidzhen. 4: 98–102. [Шаганов ПФ. (2018). Ретроспективний аналіз анамнезу жінок із наявністю спайкової хвороби. Вісник наукових досліджень. 4: 98–102].
8. Shymko VV, Pustovii IA, Kupriienko MM. (2016). Dosvid limfotropnoi terapii pry destruktyvnykh formakh hostroho apendytsytu. Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen. 2 (4): 278–282. [Шимко ВВ, Пустовій ІА, Купрієнко ММ. (2016). Досвід лімфотропної терапії при деструктивних формах гострого апендициту. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2 (4): 278–282].

Відомості про авторів:

Конопліцький Віктор Сергійович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії ВНМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. https://orcid.org/0000-0001-9525-1547.

Клименко Сергій Васильович — лікар-хірург дитячий хірургічного відділення КНП ВОР ВОДКЛ. Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, буд. 108.

Коробко Юрій Євгенійович — аспірант каф. дитячої хірургії ВНМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. https://orcid.org/0000-0002-3299-878X.

Стаття надійшла до редакції 18.02.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 616.98“2013”-055.2-071.1:575.1(477.54)

В.В. Подольський, Ю.Г. Антипкін, Вл.В. Подольський, Т.Р. Уманець, Л.А. Лівщиць, Т.М. Камінська, Д.А. Емір—Усеінова

Характеристика епігенетичних факторів COVID-19 жінок фертильного віку, мешканок Харківської області, що перенесли коронавірусне інфікування

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 65-69; doi 10.15574/PP.2023.94.65

For citation: Podolskyy VV, Antypkin YuG, Podolskiy VlV, Umanets TR et al. (2023). Characteristic of epigenetic factors of COVID-19 of fertile aged women residents of the Kharkiv region of Ukraine who have undergone coronavirus infection. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 65-69. doi: 10.15574/PP.2023.94.65.

Мета — надати характеристику епігенетичних факторів COVID-19 жінок фертильного віку, мешканок Харківської області, що перенесли коронавірусне інфікування, за результатами клініко-епідеміологічних досліджень.
Матеріали та методи. Вивчено потенційні епігенетичні фактори ризику виникнення та прогресування COVID-19 у жінок репродуктивного віку в Харківській області. Серед 100 жінок, які заразилися вірусом, поширено оригінальну комплексну анкету, що охоплює широкий спектр медичних і соціально-біологічних факторів ризику. Подальші обстеження та інтерв’ю проведено у 26 з цих жінок. Анкета охоплювала широкий спектр запитань, у тому числі загальну інформацію, соціальний статус, умови праці, звички до куріння та вживання алкоголю, історію сексуального здоров’я, а також співбесіду.
Результати. Встановлено, що значна частка опитаних жінок стикається з несприятливими умовами праці. 7,7% повідомили про регулярний, а 11,5% — про епізодичний вплив хімічно шкідливого середовища. Близько 19,2% вказали на постійне, а 34,6% — на періодичне нервове напруження, пов’язане з роботою. Крім того, 7,7% респондентів визначили постійні фізичні небезпеки на своєму робочому місці, а 23,1% зазнали професійної шкоди. Серед партнерів-чоловіків 3,8% постійно і 23,1% час від часу контактували зі шкідливими парами або хімічними речовинами на роботі. Епігенетичні фактори ризику визначали за допомогою клініко-генеалогічної карти. Професійні шкідливості були відсутні до та після інфікування COVID-19 у 19,2% та 15,4% жінок, відповідно. Щодо шкідливих звичок, то 26,9% і 23,1% жінок не курили до та після інфікування COVID-19, тоді як 3,8% і 7,7% вживали алкоголь. Перенесені захворювання, такі як краснуха та хвороба Боткіна, визначені як потенційні епігенетичні фактори у 3,8% жінок.
Висновки. Встановлено, що серед визначених епігенетичних факторів ризику, які можуть прямо чи опосередковано впливати на поширення коронавірусного інфікування в жінок мешканок Харківської області, особливої уваги лікаря потребують такі: наявність контакту із фізичними та хімічними агентами, перенесені захворювання та стани, наявність шкідливих звичок, що може мати значення для поширення захворювання у жінок. З’ясовано, що серед епігенетичних факторів COVID-19 мають значення перенесені захворювання та стани — краснуху перенесли 3,8% жінок до захворювання на COVID-19, хворобу Боткіна — 3,8% та 3,8% жінок до та після хвороби.
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: епігенетичні фактори, жінки, фертильний вік, фактори ризику, коронавірусне захворювання.

Characteristic of epigenetic factors of COVID-19 of fertile aged women residents of the Kharkiv region of Ukraine who have undergone coronavirus infection

V.V. Podolskyy, Yu.G. Antypkin, Vl.V. Podolskiy, T.R. Umanets, L.A. Livshits, T.M. Kaminska, D.A. Emir–Useinova
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to characterize the epigenetic factors of COVID-19 in women of childbearing age, residents of Kharkiv region who have had coronavirus infection, identified as a result of clinical and epidemiological studies.
Materials and methods. This research investigates the potential epigenetic risk factors for COVID-19 onset and progression in women of childbearing age in the Kharkiv region. An original, comprehensive questionnaire designed to capture a wide range of health and socio-biological risk factors was disseminated among 100 women who had contracted the virus. Follow-up examinations and interviews were conducted with 26 of these women. The questionnaire covered a broad spectrum, including general information, social status, working conditions, smoking and alcohol use habits, sexual health history, and a interview.
Results. The study revealed that a notable proportion of the surveyed women experienced adverse working conditions. 7.7% reported regular and 11.5% occasional exposure to chemically harmful environments. About 19.2% indicated consistent and 34.6% intermittent work-related nervous strain. Furthermore, 7.7% of the respondents identified persistent physical hazards at their workplace, while 23.1% experienced occupational harm. Among male partners, 3.8% always and 23.1% occasionally had contact with harmful vapours or chemicals at work. Epigenetic risk factors were determined using a clinical genealogical map. Occupational harm was absent before and after COVID-19 infection in 19.2% and 15.4% of women, respectively. Regarding harmful habits, 26.9% and 23.1% of women did not engage in tobacco smoking before and after COVID-19 infection, respectively, whereas 3.8% and 7.7% consumed alcohol. Past illnesses, such as rubella and Botkin’s disease, were identified as potential epigenetic factors in 3.8% of women.
Conclusions. It has been established that among the identified epigenetic risk factors that may directly or indirectly affect the spread of coronavirus infection in women residents of the Kharkiv region, the following require special attention of the doctor: contact with physical and chemical agents, past diseases and conditions, and bad habits, which may be important for the spread of the disease in women. It has been found that among the epigenetic factors of COVID-19, past illnesses and conditions are important — rubella was experienced by 3.8% of women before COVID-19, Botkin’s disease — 3.8%, and 3.8% of women before and after the disease.
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 interests was declared by the authors.
Keywords: epigenetic factors, women, fertile age, risk factors, coronavirus disease.

Коронавірусна хвороба (COVID-19), ідентифікована в Китаї наприкінці 2019 року, є надзвичайно актуальною проблемою для здоров'я людства [2,8,11,14].

Для з'ясування факторів ризику, які сприяють інфікуванню жінок коронавірусом людини, провідну роль відіграє визначення епігенетичних факторів в інфікованих жінок [4,6].

Визначення епігенетичних факторів в інфікованих коронавірусом жінок є надзвичайно актуальним, оскільки дасть змогу поглиблено зрозуміти патогенез розвитку тяжкої форми перебігу COVID-19 та предиктори такого перебігу [9,10,13].

Розвиток і перебіг захворювання прогнозуються з урахуванням сукупності медико-соціальних факторів, клініко-функціональних ознак у зіставленні з асоційованими генетичними маркерами. Для інфекційних захворювань, таких як COVID-19, важливими є генетичні особливості індивіда, які можуть визначати стійкість або чутливість певного індивіда до інфікування [4]. Тому дослідження факторів спадкової схильності до інфікування SARS-CoV-2, вивчення значущих факторів ризику інфікування та особливостей клінічного перебігу COVID-19 дасть змогу створити детальний опис груп ризику тяжкого перебігу.

Сучасні дослідження визначають важливість епігенетичних особливостей за інфікування SARS-CoV-2 та перенесеного захворювання на COVID-19. Серед мільйонів тих, хто подолав COVID-19, багатьом знадобиться довготривала допомога через посилення клінічних наслідків після COVID-19, визначених як постковідний синдром [5,12]. Також з'ясовано, що певні епігенетичні фактори асоційовані з ризиком розвитку більш тяжких симптомів COVID-19 [1,3,7].

Зважаючи на вищезазначене, важливим є з'ясування епігенетичних факторів ризику виникнення та особливостей перебігу COVID-19 шляхом проведення досліджень у популяції жінок фертильного віку (ЖФВ).

Мета дослідження — надати характеристику епігенетичних факторів COVID-19 у ЖФВ, мешканок Харківської області, що перенесли коронавірусне інфікування, за результатами клініко-епідеміологічних досліджень.

Матеріали та методи дослідження

Клініко-епідеміологічні дослідження проведено в популяції ЖФВ для з'ясування епігенетичних факторів ризику виникнення та особливостей перебігу COVID-19. Дослідження виконано серед ЖФВ, мешканок Харківської області. Для клініко-епідеміологічних досліджень створено спеціальну програму та розроблено анкету «Вивчення поширеності захворювання на коронавірусну інфекцію у жінок з урахуванням стану загального, репродуктивного, психосоматичного здоров'я та медико-біологічних і соціологічних факторів ризику». Анкету надруковано типографським способом у вигляді брошури (обсягом 93 сторінки), яка містить VI частин: «Загальна інформація», «Ваш соціальний статус та умови праці», «Тютюнопаління», «Вживання алкоголю», «Сексуальний анамнез та здоров'я», «Анкета — лікарське інтерв'ю». Анкету поширено серед 100 ЖФВ, мешканок Харківської області, які перенесли коронавірусне інфікування. Серед цих жінок 26 ЖФВ відповіли на запитання анкети та пройшли подальше обстеження і огляд лікарем акушером-гінекологом, терапевтом або сімейним лікарем. Із заповненою анкетою жінки запрошувалися на прийом до лікаря, де заповнювали частину анкети «Лікарське інтерв'ю», проходили огляд лікаря та спеціальні дослідження.

Клініко-епідеміологічні дослідження носили характер проспективного соціологічного документованого опитування та статистичної і математичної обробки отриманих результатів.

Під час епігенетичних досліджень проаналізовано клінічні дані та сформовано вибірки. Вік хворих — у межах 22–49 років. Визначення популяції ЖФВ та індивідуальну роботу з кожною жінкою проведено згідно з існуючими методиками клініко-епідеміологічних досліджень.

Усю отриману інформацію внесено в паперові носії інформації, у подальшому — у пам'ять комп'ютера, що дало змогу створити комп'ютерну базу даних обстежених жінок за допомогою спеціальної програми «MS ACCESS» і провести подальший аналіз результатів досліджень.

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

Результати анкетування 100 ЖФВ показали, що на COVID-19 із них перехворіло 26 (26%) ЖФВ. У ході дослідження виявлено, що 7,7% (n=2) опитаних жінок працювали переважно в хімічно шкідливому середовищі,

Таблиця 1

Оцінка зв'язку своєї праці з епігенетичними факторами жінками фертильного віку, що перенесли коронавірусне інфікування, мешканками Харківської області, за даними проведеного анкетування, абс. (%)

Характер праці	Оцінка своєї праці жінками					
	так, завжди	так, переважно	деколи	не часто	ніколи	не знаю
Праця хімічно шкідлива	–	2 (7,7)	3 (11,5)	–	11 (42,3)	1 (3,8)
Праця нервова, напружена	5 (19,2)	2 (7,7)	9 (34,6)	2 (7,7)	–	–
Праця має фізичні шкідливості	2 (7,7)	1 (3,8)	–	4 (15,4)	7 (26,9)	4 (15,4)

Таблиця 2

Наявність профшкідливостей у жінок фертильного віку, що перенесли коронавірусне інфікування, мешканок Харківської області, за даними проведеного анкетування

Наявність профшкідливостей у жінок	Абс. (%)
Профшкідливості наявні	6 (23,1)
Профшкідливостей немає	13 (50)
Жінка не інформована	3 (11,5)

Таблиця 3

Стан екологічної ситуації на місці професійної діяльності жінок фертильного віку, що перенесли коронавірусне інфікування, мешканок Харківської області, за даними проведеного анкетування

Стан екологічної ситуації на місці професійної діяльності жінок	Абс. (%)
Благополучний	14 (53,8)
Неблагополучний через присутність:	4 (15,4)
– лінії телебачення (телебашти), радіостанції	1 (3,8)
– вплив асфальтного, бетонного пилу	–
– забруднена вихлопними газами	1 (3,8)
– забруднена пестицидами	–
– інше	3 (11,5)

Таблиця 4

Наявність контакту зі шкідливими парами або хімікатами на роботі у статевих партнерів жінок фертильного віку, що перенесли коронавірусне інфікування, мешканок Харківської області, за даними проведеного анкетування

Наявність контакту зі шкідливими парами або хімікатами на роботі у статевого партнера жінки	Абс. (%)
Завжди	1 (3,8)
Часто	–
Деколи	6 (23,1)
Рідко	–
Ніколи	6 (23,1)
Не знаю	4 (15,4)

а 11,5% (n=3) деколи працювали в таких умовах. Завжди нервово напружений характер праці відмічали 19,2% (n=5) опитаних жінок, а деколи нервово-напружений характер праці зазначали більше третини (34,6%) опитаних жінок. Постійну фізичну шкідливість праці відмічали 7,7% (n=2) опитаних жінок (табл. 1).

Профшкідливості на роботі були в 6 (23,1%) опитаних жінок (табл. 2).

За місцем професійної діяльності жінок стан екологічної ситуації був благополучним у 14 (53,8%) жінок, а неблагополучним — у 4 (15,4%) жінок (табл. 3).

Зі шкідливими парами або хімікатами на роботі завжди мав контакт 1 (3,8%) чоловік — статевий партнер жінки, що перенесла коронавірусне інфікування (табл. 4). Деколи такий контакт був у 6 (23,1%) чоловіків.

Визначення епігенетичних факторів (за клініко-генеалогічною картою, розробленою в інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України) показало, що профшкідливості (табл. 5) не було до та після інфікування на COVID-19 у 5 (19,2%) та 4 (15,4%) жінок, відповідно, решта жінок таку інформацію в анкеті не надали.

Серед шкідливих звичок у ЖФВ відмічали відсутність тютюнопаління у 7 (26,9%) та 6 (23,1%) жінок, відповідно, вживання алкоголю було в 1 (3,8%) та 2 (7,7%) жінок до та після захворювання, відповідно (табл. 6).

Отримані результати щодо визначення, чи палять жінки сигарети, не надали відповіді про

Таблиця 5

Профшкідливість як епігенетичний фактор до та після інфікування на COVID-19 у жінок фертильного віку, що перенесли коронавірусне інфікування, мешканок Харківської області, за даними проведеного анкетування, абс. (%)

Профшкідливість	До	Після
Є	–	–
Немає	5 (19,2)	4 (15,4)

Таблиця 6

Шкідливі звички як епігенетичний фактор до та після інфікування на COVID-19 у жінок фертильного віку, що перенесли коронавірусне інфікування, мешканок Харківської області, за даними проведеного анкетування, абс. (%)

Шкідлива звичка	До	Після
Тютюнопаління		
– є	–	–
– немає	7 (26,9)	6 (23,1)
Алкоголь		
– вживають	1 (3,8)	2 (7,7)
– не вживають	4 (15,4)	4 (15,4)

Таблиця 7

Перенесені захворювання та стани як епігенетичний фактор до та після інфікування COVID-19 у жінок фертильного віку, що перенесли коронавірусне інфікування, мешканок Харківської області, за даними проведеного анкетування, абс. (%)

Перенесені захворювання та стани	До	Після
Краснуха		
– хворіли	1 (3,8)	–
– не хворіли	4 (15,4)	5 (19,2)
Хвороба Боткіна		
– хворіли	1 (3,8)	1 (3,8)
– не хворіли	5 (19,2)	6 (23,1)
Алергія на лікарські препарати		
– була	–	–
– не була	–	–

тютюнопаління в жінок, що перехворіли на COVID-19.

Серед перенесених захворювань та станів як епігенетичний фактор були: краснуха — у 3,8% жінок до захворювання, хвороба Боткіна — у 3,8% та 3,8% жінок до та після захворювання, відповідно (табл. 7).

Результати показали, що опитані жінки стикаються з кількома несприятливими умовами праці. Невелика, але значна частка (7,7%) жінок постійно піддавалася впливу хімічно шкідливого середовища, тоді як більший відсоток (11,5%) зазнавав такого впливу час від часу. Серед опитаних жінок 19,2% зазначили, що їхня робота є постійним психологічним стресом, а більше третини (34,6%) повідомили про періодичний психологічний стрес. Аналогічно, 7,7% повідомили про постійні фізичні небезпеки на роботі. Про професійну небезпеку повідомили 23,1% опитаних жінок. Що стосується їхніх партнерів-чоловіків, то 3,8% мали постійний контакт зі шкідливими парами або хімічними речовинами на роботі, а 23,1% — епізодичний контакт.

Проаналізувавши епігенетичні фактори ризику, виявили, що професійні шкідливості були відсутні у 19,2% жінок до інфікування COVID-19 та у 15,4% жінок після інфікування. Що стосується шкідливих звичок, то 26,9% жінок не курили до інфікування COVID-19, і ця кількість дещо зменшилася до 23,1% після інфікування. Вживання алкоголю відзначили 3,8% жінок до інфікування та 7,7% після. Перенесені захворювання, такі як краснуха та хвороба Боткіна, також були визначені як потенційні епігенетичні фактори.

Загалом, ці результати підкреслюють потенційний вплив умов праці, вибору способу життя та перенесених захворювань на виникнення та перебіг COVID-19 у жінок репродуктивного віку. Однак для встановлення остаточного зв'язку між цими факторами та прогресуванням і тяжкістю перебігу COVID-19 потрібні додаткові дослідження.

Висновки

За результатами проведених досліджень визначено епігенетичні фактори ризику, що можуть прямо або опосередковано спричиняти поширення коронавірусного інфікування в жінок, які мешкають у Харківській області. Зокрема, особливої уваги лікаря потребують такі фактори: наявність контакту з фізичними та хімічними агентами, перенесені захворювання та стани, наявність шкідливих звичок, що може мати значення для поширення захворювання в жінок.

З'ясовано, що серед епігенетичних факторів COVID-19 мають значення перенесені захворювання та стани — краснуху перенесли 3,8% жінок до захворювання на COVID-19, хворобу Боткіна — 3,8% та 3,8% жінок до та після хвороби.

Ці дослідження вказують на те, що для визначення значення епігенетичних факторів у поширенні COVID-19 серед жінок фертильного віку доцільно проводити подальші генетичні дослідження, які можуть визначити значення епігенетичних факторів ризику.

Автори зазначають про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. CDC. (2019). Coronavirus (COVID-19). URL: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html; (accessed on 18/06/2020).
2. Chen N, Zhou M, Dong X et al. (2020, Feb 15). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China:a descriptive study. Lancet. 395 (10223): 507–513. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30078-X.
3. Froidure A, Mahieu M, Hoton D, Laterre P–F et al. (2020). Short telomeres increase the risk of severe COVID-19. Aging. 12: 19911-19922.
4. Livshyts LA, Harashchenko TA, Umanets TR, Krasnienkov DS ta insh. (2021). Vzaiemozv'iazok mizh rozpovsiudzhenistiu henotypu II za polimorfizmom ACE1 I/D ta zakhvoriuvanistiu i smertnistiu na COVID-19 v krainakh Yevropy. Cytology and Genetics. 55; 5: 427–432. [Лівшиць ЛА, Гаращенко ТА, Уманець ТР, Краснєнков ДС та інш. (2021). Взаємозв'язок між розповсюдженістю генотипу II за поліморфізмом ACE1 I/D та захворюваністю і смертністю на COVID-19 в країнах Європи. Cytology and Genetics. 55; 5: 427–432]. ISSN 0095-4527.
5. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A et al. (2021). A Reviewof Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). Clin. Rev. Allergylmmunol: 1–9.
6. Podolskyi VV, Antipkin YG, Podolskyi VlV, Umanets TR, Kaminska TM, Livshyts LA, Rudenko SA. (2021). Medico–social factors of the possibility of the spread of coronavirus infection among women of childbearing age. Reproductive endocrinology. 5 (61): 8–15. [Подольський ВВ, Антипкін ЮГ, Подольський ВлВ, Уманець ТР, Камінська ТМ, Лівшиць ЛА, Руденко СА. (2021). Медико-соціальні чинники можливості поширення коронавірусної інфекції серед жінок фертильного віку. Репродуктивна ендокринологія. 5 (61): 8–15].
7. Rudrapal M, Khairnar SJ, Borse LB, Jadhav AG. (2020, Sep). Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): An Updated Review. Drug Res (Stuttg). 70 (9): 389–400. Epub 2020 Aug 3. doi: 10.1055/a-1217-2397. PMID: 32746481; PMCID: PMC7516369.
8. Singhal TA. (2020, Apr). Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 87 (4): 281–286. doi: 10.1007/s2098-020-03263-6.
9. Smyrnov VV, Leonov HE. (2016). Epyhenetyka: teoretycheskye aspekty y praktycheskoe znachenye. Lechashchyi vrach: 12. [Смирнов ВВ, Леонов ГЕ. (2016). Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. Лечащий врач: 12].
10. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa–Silva CL, Conly J. (2012). Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to :healthcare workers: a systematic review. PLoS One. 7 (4): e35797. doi: 10.1371/journal.pone.0035797.
11. Velavan TP, Meyer CG. (2020, Mar). The COVID-19 epidemic Trop Med Int Health. 25 (30): 278–280. doi:10.1111/tmi.13383.
12. Walitt B, Bartrum E. (2021). A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. Pain Rep. 6: 1–7.
13. Xu Y, Li X, Zhu B et al. (2020). Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med. 26 (4): 502–505. Epub 2020 Mar 13. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4. PMID: 32284613; PMCID: PMC7095102.
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. (2020, Feb 20). A novel Coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 382 (8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

Відомості про авторів:

Подольський Василь Васильович — д.мед.н., проф., заст. директора ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», керівник відділення «Проблем здоров'я жінок фертильного віку» ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», Засл. діяч науки і техніки України. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 484-40-64. https://orcid.org/0000-0002-5480-7825.

Антипкін Юрій Геннадійович — д.мед.н., проф., академік НАМН України, директор ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», академік-секретар НАМН України. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-8018-4393.

Подольський Володимир Васильович — д.мед.н., президент ГО «Асоціація Психосоматичного акушерства та гінекології», зав. відділення «Проблем здоров'я жінок фертильного віку» ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук`янової НАМН України», гол.н.с., магістр з Державного управління, Засл. лікар України. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. тел. +38 (044) 484-40-64. https://orcid.org/0000-0003-2875-6195.

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

Лівшиць Людмила Аврамівна — д.біол.н., проф., зав. лабораторії Геноміки людини відділу Молекулярної генетики Інституту молекулярної біології і генетики НАМН України. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 484-40-64. https://orcid.org/0000-0001-5444-3964.

Камінська Тетяна Миколаївна — д.мед.н., медичний директор КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня», Засл. лікар України. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. +38 (044) 483-38-41. https://orcid.org/0000-0002-6618-4143.

Емір-Усеінова Діана Артурівна — лікар акушер-гінеколог відділення «Проблем здоров'я жінок фертильного віку» ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 484-40-64.

Стаття надійшла до редакції 27.02.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

UDC 618.3:616.12-008.331.1-06:616.895.4:616-053.1-053.31(437)+(477)

K.O. Spichak, D.O. Govsieiev

An analysis of perinatal outcomes in pregnant women with arterial hypertension in Poland and Ukraine during times of conflict

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 70-76; doi 10.15574/PP.2023.94.70

For citation: Spichak KO, Govsieiev DO. (2023). An analysis of perinatal outcomes in pregnant women with arterial hypertension in Poland and Ukraine during times of conflict. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 70-76. doi: 10.15574/PP.2023.94.70.

Hypertensive problems are present in 10% of all pregnancies. Hypertensive disorders in pregnancy constitute one of the reasonsfor maternal death and perinatal too in the world.Women with hypertension are always at higher risk for preterm birth than women without disorder. The article is dedicated to analyzing pregnancy and its consequences, including perinatal outcomes, in women with arterial hypertension. The analysis was conducted at two powerful medical centers — the Princess Anna maternity hospital in city Warsaw, Poland, and the KNP KMPB No. 5 in city Kyiv, Ukraine. The prolonged war in Ukraine has complicated the timely diagnosis and proper treatment of pathological conditions. To assess this problem, two groups were created: control and experimental, and a total of 366 pregnant patients were studied. In Warsaw, 206 patients were analyzed, while in the Kyiv maternity hospital, 160 patients were analyzed. During the analysis, one of the conclusions drawn was that chronic hypertension during pregnancy is strongly associated with pregnancy complications and negatively affected by other complicating factors such as maternal age, previous pregnancy complications, and obesity.

Separate groups were identified and calculated for complications in each center separately. The degree of depression among pregnant women undergoing examination was also taken into account, and those who needed help from specialists were referred to psychologists.

The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: hypertension, chronic hypertension, blood pressure, hypertensive disorders, preeclampsia, chronic hypertension, gestational hypertension, depression, perinatal outcomes.

Аналіз перинатальних результатів у вагітних з артеріальною гіпертензією в Польщі та Україні під час конфлікту

К.О. Спічак, Д.О. Говсєєв

Національний медичний університет імені Богомольця, Київ, Україна

Гіпертонічні розлади зустрічаються у 10% всіх вагітностей і є однією з причин материнської та перинатальної смертності у світі. Жінки з гіпертонією завжди мають більший ризик передчасних пологів, ніж жінки без даної патології. Стаття присвячена аналізу вагітності та її наслідків, у тому числі перинатальних результатів, у жінок з артеріальною гіпертензією. Аналіз проводився у двох потужних медичних центрах –Госпіталі Принцеси Анни у м. Варшава, Польща, та КНП «Київський міський пологовий будинок» № 5 у м. Києві, Україна. Війна в Україні, що триває ускладнює своєчасну діагностику та належне лікування патологічних станів. Для оцінки цієї проблеми було створено дві групи: контрольну та досліджувану, всього обстежено 366 вагітних. У Варшаві проаналізовано 206 пацієнток, а в Київському пологовому будинку – 160 пацієнток. Під час аналізу було зроблено один із висновків, що хронічна гіпертензія під час вагітності тісно пов'язана з ускладненнями та негативно впливає на результат вагітності разом з інші ускладнюючими фактори, такими як вік матері, попередні ускладнення та надмірна вага тіла.

Окремі групи були розраховані за ускладненнями в кожному центрі окремо. Також враховувався ступінь депресії вагітних, які взяли участь в аналізі, а тих, хто потребував допомоги спеціалістів — направляли до психологів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова:гіпертензія, хронічна артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, гіпертензивні порушення, прееклампсія, хронічна гіпертензія, гестаційна гіпертензія, депресія, перинатальні результати.

Introduction

Hypertensive disorders in pregnancy constitute one of the reasonsfor maternal deathand perinatal too in the world.Hypertensive problems are present in 10% of all pregnancies. The preeclampsia can complicateabout 8% of all pregnancies worldwide such statistics in recent years [1].

Based on available data, chronic hypertension during pregnancy is a significant risk factor for adverse maternal and fetal outcomes, the incidence of hypertension during pregnancy is like global rates, ranging from 3–10% of pregnancies [2].

Complications associated with hypertension during pregnancy can include pre-eclampsia, gestational diabetes, preterm birth, and low birth weight. These complications are often exacerbated by the presence of other complicating factors such as maternal age, history of previous pregnancy complications, and obesity.

In addition, the ongoing war in Ukraine may have further negative impacts on maternal and fetal outcomes, as stress and trauma can increase the risk of hypertension and other complications during pregnancy.

The number of women who will have hypertension leading causes that play a role in increasing the blood pressure of a pregnant woman remains obesity, as well as the age of the pregnant woman at which she enters pregnancy [3].

Depression is a fairly common occurrence in pregnant women. According to research, approximately one in five pregnant women experience symptoms of depression during pregnancy [28].

It is also worth noting that women with a high risk of developing depression, such as those with a previous history of depression, may have a higher risk.

Near 5% of all pregnant women have chronic hypertension and have some previous problems with high blood pressure [4].

Depression can have a negative impact on arterial hypertension during pregnancy, increasing the risk of complications for both. For example, research shows that pregnant women with depression often have higher blood pressure and an increased risk of developing pre-eclampsia, gestational diabetes, and low birth weight [26].

Moreover, depression can lead to a decrease in quality of life and social support, which can also worsen the health of pregnant women. Therefore, it is important to pay attention to the mental health of pregnant women and provide them with support and treatment if necessary [27].

Definition/diagnostic criteria. Hypertensive disorders during pregnancy can be classified into 4 categories (recommended by the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy):

- preeclampsia/eclampsia;
- chronic hypertension;
- gestational hypertensive disorders;
- preeclampsia superimposed [5];

Chronic hypertension as high blood pressure before pregnancy itself or detected at 20–24 weeks or within 12 weeks after childbirth. Gestational hypertension is defined asa systolic pressure 140 mm/Hg or more or a diastolic pressure of 90 mm/Hg or even more, or both, two episodesat last 4 hours after 20 weeks of pregnancy, in a woman with a previous normal blood pressure [16].

The most common complications that occur in women with blood pressure disorders are preterm birth (delivery before 37 weeks),preeclampsia superimposed on chronic hypertension with new onset of organ damage with or without protein in urine orplacental abruption,small for gestational age [6].

Risk/outcomes of hypertension in pregnancy. Women with hypertension are always at higher risk for preterm birth than women without disorder. Preterm births among women with hypertension are mostly medically indicated ‘cause these women are at most higher risk for preeclampsia also. The risk of preeclampsia is 25% in women with chronic disorders compared 5% in women without hypertension problem before [7].

Some complications may be associated with placental abruption, this is happening around 10% of preterm birth and 10–20% of perinatal deaths [8].

Chronic hypertension has a great negative impact on the life of a pregnant woman, as well as on the life of fetus and a child after childbirth. Disorder remains one of the leading causes of maternal and child mortality worldwide with 12% of maternal deaths annually resulting from maternal complications [9].

The number of pregnant women with chronic hypertension is elevation because of the grooving of risk factors such as obesity, maternal ageand diabetes [10].

Depression during pregnancy is a common problem in many other countries. A study conducted in 2020 found that approximately 15% of pregnant women in Poland experienced symptoms of depression. Factors that have been associated with an increased risk of depression during pregnancy in Poland include a history of depression, a lack of social support, and experiencing stressful life events [25].

It’s important to note that depression during pregnancy can have negative effects on both the mother and the baby. Untreated depression during pregnancy has been linked to a higher risk of preterm birth, low birth weight, and developmental delays in the child [24].

Depression during pregnancy is a serious problem in Ukraine, with up to 19% of pregnant women experiencing it, likely due to various factors such as stress and social isolation, as well as existing socio-economic issues. As of September 2021, depression was already a common problem in the country, particularly in the context of the ongoing war in the east and other socio-economic challenges faced by the population [22–23].

Near 50% of all pregnant women will develop proteinuria or other target organ damage as a resultconsistent with the preeclampsiathis most often accompanies when the hypertension is diagnosed before 32 weeks [16].

Compared to women without chronic hypertension disorders and women with chronic hypertension have near t are twice as likely the risk of having some complications during pregnancy [11].

It is also worth sincehypertension in pregnancy significantly increase the risk of cardiovascular

Table 1

Risks of complications of arterial hypertension

Maternal risks	Fetal risks
Severe hypertension	Growth small for gestation
Preeclampsia	Preterm delivery
Abruption	Congenital anomalies
Cesarian delivery	Stillbirth
Postpartum hemorrhage	Neonatal death
Renal insufficiency/failure	
Stroke	
Myocardium infarction	
Pulmonary edema	

Table 2

The most commonly occurring complications of hypertensive disorders.

Warsaw hospital	Kyiv hospital
Severe hypertension (32%)	Preeclampsia (28%)
Growth small for gestation (25%)	Cesarian delivery (27%)
Preterm delivery (23%)	Growth small for gestation (25%)
Pathological delivery (20%)	Preterm delivery (20%)

diseasein the future in a woman's life, regardless of the outcome of pregnancy [12].

Pregnancy on the background of hypertension is the reason for requiring early prenatal care because chronic hypertensionleads to adverse pregnancy outcome [13].

Prenatal care is a key link in reducing complicationsand adviceone of the most important preventive public health measures used globally [14–15].

However, it is always better to control the condition as much as possible than to suddenly deal with complicationsthe lack of evidence on the effects of prenatal care on women with chronic HTN presents a significant challenge for effective management of maternal risk factors before and during pregnancy.Purpose of the articlewas to conduct a systematic review on the effects of chronic hypertension in pregnancy and prenatal care on maternal and infant outcomes [16].

Higher risk of complications in women with:

- secondary hypertension;
- age more then 35 y.o.;
- blood pressure more 160/110 mm Hg in the I trim.
- hypertension during of 5 or more years.
- hypertension treated with 2 or more drugs.
- history of previous obstetric complications,
- chronic cardiovascular diseases [13].

Special attention should be paid to patients up to 20 weeks of pregnancy with increased pressure them should be recommended consultationby a cardiologist or general practitioner [1,14].

The most common complications observed during analysis, which are the development of preeclampsia, low birth weight infants, preterm delivery, and pathological emergencies during childbirth.

Low birth weight infants are at higher risk of health problems such as infections, breathing difficulties, and developmental delays.

Premature babies may face a range of health challenges, including respiratory distress syndrome, feeding difficulties, and increased risk of infections.

he most common complications were identified (Table 2).

Overall, these complications can have significant impacts on the health and well-being of both mother and baby. Close monitoring and timely intervention can help to reduce the risk and severity of these complications during pregnancy and childbirth.

Treatment. The treating of severe hypertension isalso needed to prevent congestive ischemia of myocard, heart failure,renal failure / injury, and stroke. Antihypertensive treatment should be initiated patient for acute-onset severe hypertension.The ACOG Practice Bulletins recommends the use of drugs as the first that methyldopa and labetalol are beta-blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors are not recommended this patient [17].

Methyldopa is a centrally acting α_2-adrenergic receptor agonist. It inhibits vasoconstriction via a central mechanism by reducing catecholamine release [18]. Methyldopa has a record of safety

in pregnancy, as established by follow-up studies in the 1980's of children exposed to the drug in utero [19].

Dosage 250 mg 2–3 times a day (max daily dose of 3 g). FDA class B, proven safetyand efficacy and compatible with breastmilk that is important after delivery [20].

This review will address the management of hypertension in pregnancy, treatment regimens for arterial hypertension in pregnant women, the timing of the manifestation of hypertensive disorders and the timing of delivery as a result.

Labetalol is used with or without other medications to treat high blood pressure (hypertension). Lowering high blood pressure helps prevent strokes, heart attacks, and kidney problems.This medication is beta-blocker with alpha bloking activity, it works by blocking the action of certain natural chemicals in your body such as epinephrine on the heart and blood vessels. This effect lowers the heart rate, blood pressure, and strain on the heart [29].

ACOG guidance uses «an initial regimen of labetalol at 200 mg orally every 12 hours and increase the dose up to 800 mg orally every 8–12 hours as needed (maximum total 2,400 mg/d)» [30–31].

Analysis

The Princess Anne Maternity Hospital in Warsaw conducted an analysis of pregnant women with various hypertensive disorders during pregnancy. Out of these, 76 patients had their first episode of increased pressure during the 20–24th week of pregnancy, while 27 patients had experienced such problems in their previous pregnancies and had undergone therapy. A control group of 103 healthy pregnant women was also established. The analysis showed that there were 19 cases of preterm birth in the main group, while the ratio of pathological births and uncomplicated births among full-term fetuses was 71 and 13, respectively. The most common complications in the presence of chronic hypertension in the mother were identified as preeclampsia superimposed on chronic hypertension, placental abruption, preterm birth, and small for gestational age infants.

The assessment of the outcome of childbirth gave significant results, and it was concluded that the number of pathological outcomes was significantly higher in the main group than in the control group (p=0.000032).

In addition, the study showed that there was a relationship between the presence of complications and the course of pregnancy complicated by hypertension.

The outcome assessment results based on data from Kiev Maternity Hospital No. 5 were not different from those obtained from Warsaw Maternity Hospital. During the same period, a total of 80 patients were evaluated, with approximately 40 suffering from hypertensive disorders since the 2nd trimester of pregnancy, and the rest closer to the date of delivery. The main group was evaluated, and among the 80 pregnant women, there were 21 pathological deliveries that required the use of a vacuum extractor to reduce the second stage of labor, either due to fetal distress or due to caesarean section.

The study included a control group of women who did not have any pre-existing blood pressure problems or incidents of increased blood pressure before or during childbirth. In this group, there were 8 cases of preterm birth, with 6 by caesarean section and 2 by vaginal delivery. Additionally, 38 full-term deliveries were completed by caesarean section, and 7 were vaginal deliveries. It should also be noted that the number of premature births before 37 weeks was higher in the main group (p=0.007356).

The study group included first-time mothers, as well mothers who had given birth two or more times. The average age of the women did not differ significantly from the main group and was 32/33 years compared to 35/31.

Based on a statistical analysis of the cases, it can be concluded that there is a relationship between the presence of complications such as premature birth, premature babies according to their gestational age, and the term of delivery, in cases of pregnancy complicated by hypertension (p=0.008349). The delivery date directly depended on the condition of the pregnant woman. Comparison of the groups yielded statistically significant data on the dependence of newborn weight (p=0.008349) and Apgar scores, which were in the average range of 5/6 to 6/7 due to complications in preterm birth in the main groupin two clinics respectively

A control group of patients without any complaints or pressure problems during and before pregnancy was also established.

The statistical assessment of delivery outcomes showed a higher risk of complications in the main group than in the control group, which confirmed global statistics.

The estimated number of births did not show a significant difference between the two groups, but if the results were assessed, they were

Table 3

Overall table of results of analysis of two maternity hospitals

Parameters	Hospital in Warsaw	Kyiv maternity hospital No. 5
Were analyzed	206	160
Hypertensive disorders during pregnancy	76 (36%)	40(25%)
Preterm births	27(13%)	16(10%)
Pathological births	65(31%)	42(26.5%)
Apgar score in pathologicallabor	5/6	6/7
Age of women	32(15.5%)	33 (20%)
Depression	30(14%)	32 (20%)

statistically significant (p=0.008448). It should also be noted that the number of premature births before 37 weeks was higher in the main group (p=0.007356).

The type of delivery among preterm births was not found to be statistically significant or dependent on the outcome of pregnancy (p=0.221683), as calculated in the Warsaw medical institution. If the weight of the fetus in the two groups is evaluated, there is a clear dependence, and in the main group, this is significantly statistically significant, since the number of preterm births was higher than in the control group (p=0.000107).

Depression during pregnancy is a common problem in Poland, as it is in many other countries. A study conducted in 2020 found that approximately 15% of pregnant women in Poland experienced symptoms of depression. Factors that have been associated with an increased risk of depression during pregnancy in Poland include a history of depression, a lack of social support, and experiencing stressful life events [25].

It's important to note that depression during pregnancy can have negative effects on both the mother and the baby. Untreated depression during pregnancy has been linked to a higher risk of preterm birth, low birth weight, and developmental delays in the child [24].

Depression during pregnancy is a serious problem in Ukraine, with up to 19% of pregnant women experiencing it, likely due to various factors such as stress and social isolation, as well as existing socio-economic issues. As of September 2021, depression was already a common problem in the country, particularly in the context of the ongoing war in the east and other socio-economic challenges faced by the population [22–23].

Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in screening for depression in pregnant women.

The EPDS is a self-reported questionnaire that consists of ten questions designed to identify symptoms of depression in women during and after pregnancy. It was developed specifically for use in postpartum women but has also been validated for use during pregnancy.

The EPDS has been shown to be an effective screening tool for depression in pregnant women, with high sensitivity and specificity in detecting depressive symptoms. It is a quick and easy-to-administer tool that can be used by healthcare providers to identify women who may need further evaluation and treatment for depression.

Overall, the use of the EPDS in screening for depression in pregnant women can help to improve the detection and management of depression in this population, leading to better outcomes for both mothers and their babies.

According to the depression questionnaire assessment, 20% of women in City Hospital No. 5 who gave birth suffer from depression. All their data has been provided to medical professionals competent in the field of mental health.

Addressing depression during pregnancy is an important issue in Ukraine that requires additional attention and resources. In response, efforts have been made to improve access to psychological care and treatment for patients with depression.

There are treatment options available for pregnant women with depression, including therapy and medication. However, it's important for pregnant women in Poland and Ukraineto seek the advice of a qualified healthcare provider before starting any treatment.

Conclusion

The study revealed that chronic hypertension during pregnancy is strongly associated with pregnancy complications and negatively impacted by other complicating factors such as maternal age, previous pregnancy complications, and obesity. Early prenatal care and controlling chronic diseases are crucial to prevent adverse maternal and infant birth outcomes associated with chronic hypertension. The analysis of two powerful medical maternity institutions in Polandand Ukraine did not show any significant differences, which aligns

with world and publicly available statistics. It is essential to recognize the relationship between complications and hypertension during pregnancy to provide appropria.

Early prenatal care and the effective management of chronic diseases such as hypertension are crucial in reducing adverse maternal and infant birth outcomes. It is important for healthcare providers to closely monitor patients with chronic hypertension during pregnancy and provide appropriate interventions as needed.

Of course, the quality of pressure correction and the quality of the selection of therapy and dosing in each individual case are important, as is the adherence to the recommendations by the patient herself.

Chronic hypertension and pregnancy complications are strongly associated. Both outcomes were affected negatively by the presence of other complicating factors such as maternal age, history of previous pregnancy complications, obesity. Risk of adverse birth outcome is higher for women with previous chronic hypertension, even without other pregnancy complications.

The incidence dependence by race/ethnicity and country of birthcontinued to increase and that adverse birth outcomes in women with chronic HTN were more common than in women without chronic hypertension [21].

Further, infants of women with hypertension disorders were more likely to be born through operative delivery (cesarean section) orinduction of labor and to stay longer from some days to weeks in the hospital than infants born to women without hypertension.

Further research is needed to fully understand the impact of the war on maternal and fetal health outcomes in Ukraine, as well as to identify effective interventions to improve outcomes in this population.

There is no conflict of interest.

References/Література

1. World Health Organization. (2019). Hypertensive disorders of pregnancy. URL: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/hypertensive-disorders-of-pregnancy.
2. Ghulmiyyah L, Sibai B. (2012). Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. Seminars in perinatology. 36(1): 56–59. https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011.
3. Bdzan A. (2015). Hypertension in pregnancy — causes and risk factors. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. 9(1): 30–33.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2019). Hypertension in pregnancy. ACOG Practice Bulletin. 202: 1–17. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003292.
5. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. (2000). American Journal of Obstetrics and Gynecology. 183(1): S1-S22. https://doi.org/10.1067/mob.2000.103327.
6. Przybylowska K, Dudziak M, Bojarska–Junak A. (2019). Influence of hypertension on pregnancy complications and perinatal outcomes. Journal of Perinatal Medicine. 47(4): 391–398. https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0253.
7. Muczyń Ł, Zajkowska A. (2016). Hypertension in pregnancy — Risk factors and outcomes. Ginekologia Polska. 87(12): 828–831. https://doi.org/10.5603/GP.a2016.0141.
8. Schneider S, Hoeft B, Freerksen N, Fischer B, Roehrig S, Yamamoto S, Maul H. (2010). Neonatal complications and risk factors among women with gestational diabetes mellitus – wiley online library. (n.d.). Retrieved November 13, 2022, from https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0412.2010.01040.x.
9. Moodley J, Soma–Pillay P, Buchmann E, Pattinson RC. (2019, Sep 13). Hypertensive disorders in pregnancy: 2019 National guideline. S Afr Med J. 109(9): 12723. PMID: 31635598.
10. Seely EW, Ecker J. (2014, Mar 18). Chronic hypertension in pregnancy. Circulation. 129(11): 1254–1261. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003904. PMID: 24637432.
11. Bramham K, Parnell B, Nelson–Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. (2014, Apr 15). Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 348: g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301. PMID: 24735917; PMCID: PMC3988319.
12. Alsnes IV, Vatten LJ, Fraser A, Bjørngaard JH, Rich–Edwards J, Romundstad PR, Åsvold BO. (2017, Apr). Hypertension in Pregnancy and Offspring Cardiovascular Risk in Young Adulthood: Prospective and Sibling Studies in the HUNT Study (Nord–Trøndelag Health Study) in Norway. Hypertension. 69(4): 591–598. Epub 2017 Feb 21. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08414. PMID: 28223467.
13. Seely EW, Ecker J. (2014, Mar 18). Chronic hypertension in pregnancy. Circulation. 129(11): 1254–1261. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003904. PMID: 24637432.
14. Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Oberg AS et al. (2015, Mar). Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: A cohort study. American journal of obstetrics and gynecology. 212(3): 337.e1–14. Epub 2014 Sep 28. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.031. PMID: 25265405; PMCID: PMC4346443.
15. Peahl AF, Smith RD, Moniz MH. (2020, September). Prenatal care redesign: Creating Flexible Maternity Care models through virtual care. American journal of obstetrics and gynecology. 223(3):389.e1–389.e10. Epub 2020 May 17. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.029. PMID: 32425200; PMCID: PMC7231494.
16. ACOG. (2020, Jun). Gestational hypertension and preeclampsia. Practice Bulletin. 222. URL: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/06/gestational-hypertension-and-preeclampsia.
17. ACOG. (2001). Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. Obstetrics and gynecology. 98(1); suppl: 177–185.

18. Anderson GD, Carr DB. (2009). Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of antihypertensive drugs. Clinical pharmacokinetics. 48(3): 159–168.
19. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. (1982). Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. Lancet. 1(8273): 647–649.
20. Magee LA. (2001). Drugs in pregnancy. Antihypertensives. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 15(6): 827–845.
21. Bramham K, Parnell B, Nelson–Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. (2014, Apr 15). Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 348: g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301. PMID: 24735917; PMCID: PMC3988319.
22. MOZ (no date). URL: https://moz.gov.ua/ (Accessed: March 28, 2023).
23. Zdorove rebenka. (2012). 5(40). [Здоровье ребенка. (2012). 5(40)]. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/32962.
24. Aktualne Wydanie (no date) Psychiatria. Available at: https://journals.viamedica.pl/psychiatria (Accessed: March 28, 2023).
25. Archives of Psychiatry and psychotherapy (no date) Archives of Psychiatry and Psychotherapy. Available at: https://www.archivespp.pl/ (Accessed: March 28, 2023).
26. World Health Organization. (2018). WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/.
27. National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Hypertension in pregnancy: Diagnosis and management. https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations#management-of-hypertension-in-pregnancy.
28. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer–Brody S, Gartlehner G, Swinson T. (2005). Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. Obstetrics and gynecology. 106(5): 1071–1083.
29. Labetalol oral: Uses, side effects, interactions, pictures, warnings & dosing. (no date). WebMD. WebMD. URL: https://www.webmd.com/drugs/2/drug-7212/labetalol-oral/details.
30. Labetalol use during pregnancy. (no date). Drugs.com. URL: https://www.drugs.com/pregnancy/labetalol.html.
31. ACOG. (no date). Hypertension bundle labetalol algorithm. URL: https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/files/forms/districts/smi-hypertension-bundle-labetalol-algorithm.pdf.

Відомості про авторів:
Спічак Катерина — аспірантка каф. акушерства, гінекології та неонатології ПДО НМУ імені О.О. Богомольця; лікар акушер-гінеколог Клінічного пологового будинку №5. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. https://orcid.org/0000-0001-7875-1371.
Говсеєв Дмитро Олександрович — зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.
Адреса: Україна, м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. https://orcid.org/0000-0001-9669-0218.
Стаття надійшла до редакції 26.02.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 616.89-008.485+616.853-053.2:616.8-009.836

Ю.Г. Антипкін, Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, Н.Є. Горбань

Порівняльний аналіз поширеності та структури порушень нічного сну в дітей з розладами нейророзвитку під час воєнного і мирного часу

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 77-90; doi 10.15574/PP.2023.94.77

For citation: Antipkin YuG, Kirilova LG, Miroshnikov OO, Horban NE. (2023). Comparative analysis of the prevalence and structure of night sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders in wartime and peacetime. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 77-90. doi: 10.15574/PP.2023.94.77.

Проблема розладів сну в дітей є однією з найактуальніших у практиці дитячого лікаря та особливо загострилась у воєнний час, зважаючи на хронічний вплив значної кількості стресогенних факторів. Необхідність у розробленні практичних рекомендацій щодо поліпшення якості сну в дітей у воєнний час обумовила потребу в проведенні порівняльного дослідження частоти та структури розладів сну в дітей у період воєнного та мирного часу.

Мета — визначити частоту і структуру порушень нічного сну в дітей із розладами нейророзвитку та здорових дітей у воєнний і мирний час.

Матеріали та методи. Проведено онлайн-опитування батьків 529 дітей віком від 1 до 7 років (26,8% здорових дітей та 73,2% дітей з розладами нейророзвитку) у 2022 р. у воєнний час. Анкетування батьків 1352 дітей віком до 7 років проведено у 2002 р. у мирний час (у рамках проєкту «Сім'я та діти України»), порівняння за типом «випадок-контроль».

Результати. Загальний рівень поширеності розладів нічного сну серед усіх дітей у воєнний час становив у здорових дітей 93,6%, у дітей з розладами нейророзвитку — 94,8%. Труднощі із засинанням відмічалися у 51,4% здорових дітей та у 56,8% дітей із розладами нейророзвитку; часті нічні пробудження — у 35,9% та 39,0% дітей, відповідно. Розлади дихання під час сну: хропіння — у 16,2% та 18,9% дітей; апное — у 9,9% та 14,9% дітей. Парасомнії: нічні кошмари — у 19,7% та 18,6% дітей; сомнамбулізм — у 2,8% та 4,4% дітей. Порівняння частоти розладів нічного сну в здорових дітей у мирний (2002 р.) і воєнний (2022 р.) час: половина здорових дітей мала труднощі зі вкладанням спати (51,4% проти 47,2%); ранні пробудження (49,8% проти 12,7%); часті прокидання вночі (47,3% проти 35,9%); хропіння (33,6% проти 16,2%); підвищена сонливість удень — у 5 разів частіше у 2002 р. (30,3% проти 6,3%); кожна четверта дитина — нічні кошмари (25,6% проти 26,8%); тривале засинання (23,5% проти 51,4% у 2022 р.).

Висновки. Загальна поширеність розладів нічного сну серед усіх дітей у воєнний час становила 94,5%. У дітей із розладами нейророзвитку частіше порівняно зі здоровими дітьми відмічалися ранні пробудження (29,2% проти 12,7%), нічне апное (14,9% проти 9,9%), підвищена денна сонливість (14,9% проти 6,3%), яктації (8,3% проти 4,2%).

У воєнний час серед здорових дітей зменшилася частота раннього пробудження (49,8% проти 12,7% у 2022 р.), хропіння (33,6% проти 16,2% у 2022 р.), підвищена сонливість удень (30,3% проти 6,3% у 2022 р.), проте у 2 рази зросла частота проблем із засинанням (51,4% проти 23,5% у 2002 р.).

Діти з розладами нейророзвитку є більш вразливою групою, які негативно реагують на стресові умови воєнного стану зростанням частоти розладів нічного сну.

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

Ключові слова: діти, розлади нейророзвитку, порушення сну, розлади аутистичного спектра, епілепсія, затримка розвитку, тики, гіперактивний розлад із дефіцитом уваги, інсомнії, парасомнії, гіперсомнії, розлади дихання під час сну.

Comparative analysis of the prevalence and structure of night sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders in wartime and peacetime

Yu.G. Antipkin, L.G. Kirilova, O.O. Miroshnikov, N.E. Horban

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

The problem of sleep disorders in children is one of the most urgent in the practice of a pediatrician and has become especially acute during wartime, given the chronic effects of a significant number of stressors. The need to develop practical recommendations for improving the quality of sleep in children during wartime necessitated a comparative study of the frequency and structure of sleep disorders in children during wartime and peacetime.

Purpose — to determine the frequency and structure of nighttime sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders and healthy children in wartime and peacetime.

Materials and methods. An online survey of parents of 529 children aged 1–7 years (26.8% of healthy children and 73.2% of children with neurodevelopmental disorders) was conducted in 2022 during wartime. A survey of parents of 1352 children under the age of 7 was conducted in 2002 in peacetime (as part of the Family and Children of Ukraine project), with a case-control comparison.

Results. The overall prevalence of nighttime sleep disorders among all children in wartime was 93.6% in healthy children and 94.8% in children with neurodevelopmental disorders. Difficulties falling asleep were noted in 51.4% of healthy children and 56.8% of children with neurodevelopmental disorders; frequent nighttime awakenings — in 35.9% and 39.0% of children, respectively. Sleep disorders: snoring — in 16.2% and 18.9% of children; apnoea — in 9.9% and 14.9% of children. Parasomnias: night terrors — in 19.7% and 18.6% of children; sleepwalking — in 2.8% and 4.4% of children.

Comparison of the frequency of nighttime sleep disorders in healthy children in peacetime (2002) and wartime (2022): half of healthy children had difficulty going to bed (51.4% vs. 47.2%); early waking (49.8% vs. 12.7%); frequent waking at night (47.3% vs. 35.9%); snoring (33.6% vs. 16.2%); increased daytime sleepiness — 5 times more often in 2002 (30.3% vs. 6.3%); every fourth child has nightmares (25.6% vs. 26.8%); prolonged falling asleep (23.5% vs. 51.4% in 2022).

Conclusions. The overall prevalence of nighttime sleep disorders among all children in wartime was 94.5%. In children with neurodevelopmental disorders, early awakenings (29.2% vs. 12.7%), sleep apnoea (14.9% vs. 9.9%), increased daytime sleepiness (14.9% vs. 6.3%), and catalepsy (8.3% vs. 4.2%) were more common compared to healthy children.

In wartime, the incidence of early wake-ups (49.8% vs. 12.7% in 2022), snoring (33.6% vs. 16.2% in 2022), and increased daytime sleepiness (30.3% vs. 6.3% in 2022) decreased among healthy children, but the incidence of falling asleep problems increased by 2 times (51.4% vs. 23.5% in the 2002).

Children with neurodevelopmental disorders are a more vulnerable group that reacts negatively to the stressful conditions of martial law by increasing the frequency of nighttime sleep disorders.

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

Keywords: children, neurodevelopmental disorders, sleep disorders, autism spectrum disorders, epilepsy, developmental delay, tics, attention deficit hyperactivity disorder, insomnia, parasomnia, hypersomnia, sleep apnoea.

Незважаючи на досягнення медичної науки, проблема розладів нейророзвитку в дітей залишається однією з найактуальніших у практиці дитячого лікаря, з огляду на значне поширення, специфіку диференційної діагностики та недосконаліть патогенетично обґрунтованих алгоритмів ведення таких пацієнтів. Розлади нейророзвитку являють собою групу патологічних станів, що супроводжуються порушенням нормального розвитку нервової системи та найчастіше проявляються аномальним розвитком рухових, когнітивних, соціальних і поведінкових навичок [2,11].

У широкому розумінні до розладів нейророзвитку, зокрема, належать розлади аутистичного спектра (РАС), синдром гіперактивності з дефіцитом уваги (ГРДУ), епілепсії, порушення навчальних навичок, інтелектуальна недостатність, поведінкові розлади, дитячий церебральний параліч (ДЦП), порушення зору та слуху тощо [3,9].

Відомо, що поширеність і тяжкість порушень нічного сну в дітей із розладами нейророзвитку є вищою порівняно з нормотиповими дітьми. За даними сучасних досліджень, від 40% до 80% ді-тей із розладами нейророзвитку мають труднощі із засинанням, часті нічні прокидання, нічні страхи, порушення дихання під час сну або нічний енурез, що може негативно впливати не лише на якість життя дитини, але і на психосоматичний комфорт усіх членів її родини [10].

Міжнародна класифікація виділяє понад 100 окремих видів порушень сну, умовно поділених на кілька груп: інсомнії, гіперсомнії, парасомнії, порушення циркадних ритмів, пов'язані зі сном порушення дихання та інші [12].

Інсомнії, або розлади нічного сну — недостатня кількість нічного сну, або відсутність відчуття відпочинку після звичної кількості сну. Інсомнії (безсоння) у дітей визначаються як стійке порушення засинання, тривалості, підтримання та якості сну, що призводить до порушення денного функціонування дитини або членів її родини. Поведінкові інсомнії найчастіше проявляються спротивом або відмовою лягати спати, відкладенням часу відходу до сну або частими нічними пробудженнями, що потребують втручання батьків [4,5,7].

Парасомнії — рухові, поведінкові або вегетативні феномени, що виникають у специфічному зв'язку з процесом сну, але не обов'язково пов'язані з розладом сну або надмірною сонливістю [4,5,7].

Нічні страхи (терори) є найбільш драматичними розладами збудження, що характеризуються вираженими вегетативними та афективними особливостями. Дитина раптово прокидається від глибокого сну, зазвичай із криком, виглядає блідою і наляканою. Часто спостерігається збуджена поведінка, а іноді дитина може намагатися вибігти з кімнати. Сильне хвилювання може призвести до травм через стрибки з вікон або спуск сходами. Такі пароксизми можуть тривати від кількох до 10 хвилин або довше [8].

Розлади циркадних ритмів являють собою порушення ритму «сон-неспання», зумовлені екзо- та ендогенними факторами, що проявляються інсомнією вночі та гіперсомнією вдень, порушенням пам'яті та концентрації уваги. Гіперсомнії — група розладів, що проявляються підвищеною денною сонливістю або патологічним збільшенням тривалості нічного сну [5,6,12].

Мета дослідження — визначити частоту та структуру порушень нічного сну в дітей із розладами нейророзвитку та здорових дітей у воєнний час; порівняти ці дані з відповідними показниками в мирний час.

Матеріали та методи дослідження

Провели онлайн-опитування батьків 529 дітей віком від 1 до 7 років (середній вік — 3,6±2,8 року), яких за статтю поділили таким

чином: 354 (66,9%) хлопчики та 175 (33,1%) дівчаток.

Серед дітей, батьки яких заповнювали опитувальник, здорові діти становили 142 (26,8%) особи, у 387 (73,2%) дітей відмічали різні види розладів нейророзвитку, зокрема, РАС — 184 (34,7%) дітей, затримку мовленнєвого розвитку (ЗМР) — 102 (19,2%) дитини, епілепсію — 27 (5,1%) обстежених, ГРДУ — 24 (4,5%) дитини, ДЦП — 20 (3,8%) дітей, тики та генетичні синдроми — по 15 (2,8%) обстежених. Розподіл обстежених дітей за нозологіями наведено на рисунку 1.

Розроблений нами опитувальник включав інформаційний лист та згоду учасника дослідження, запитання стосовно віку, статі та діагнозу дитини, наявності скарг, характерних для різних груп розладів нічного сну.

Результати дослідження порівнювали з даними (усього 1352 дитини), зібраними шляхом анкетування батьків дітей віком до 7 років у 2002 рр. (проєкт «Сім'я та діти України», що є українським компонентом Європейського довгострокового дослідження вагітності та дитинства (ELSPAC), ініційованого у 1985 р. Всесвітньою організацією охорони здоров'я для виявлення біологічних, психологічних і соціальних факторів, а також факторів зовнішнього середовища, пов'язаних із виживанням і здоров'ям плода, немовляти і дитини, керівник проєкту з української сторони — проф. Шкіряк–Нижник З.А.), що дало змогу поєднати ретроспективне дослідження розладів сну в дітей у мирний час 20 років тому та дослідження особливостей порушень нічного сну в дітей у воєнний час за типом «випадок–контроль».

Формування бази даних здійснювали за допомогою системи SPSS. Статистичну обробку зібраної інформації проводили з використанням статистичного пакета в середовищі «Windows» із використанням програм «Microsoft Office», «IBM SPSS Statistics». Перевірку нульової гіпотези проводили за допомогою критерію Хі-квадрат Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальний рівень поширеності розладів нічного сну серед усіх дітей у воєнний час становив 94,5%, із них 93,6% (133/142) — серед здорових дітей, а 94,8% (367/387) — серед дітей із розладами нейророзвитку, де максимальний показник припадав на долю респондентів із наявністю генетичних синдромів (100%), епілепсією (96,3%), ЗМР (96,1%), ГРДУ (95,8%),

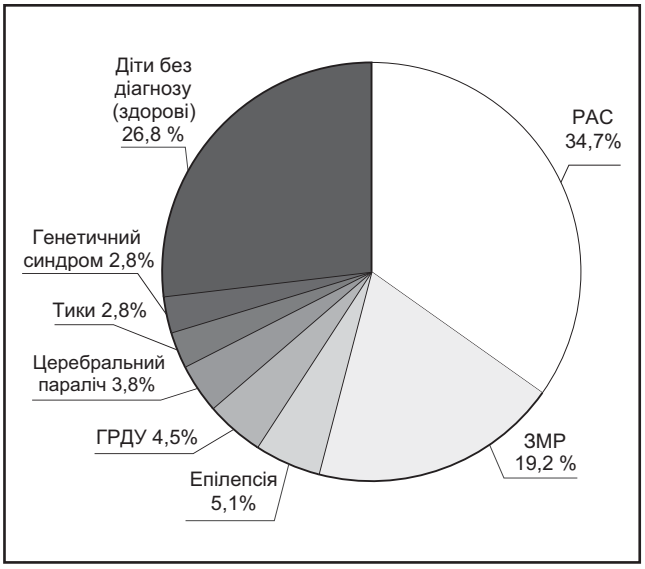


Рис. 1. Розподіл дітей, залучених до дослідження, відповідно до нозології, %

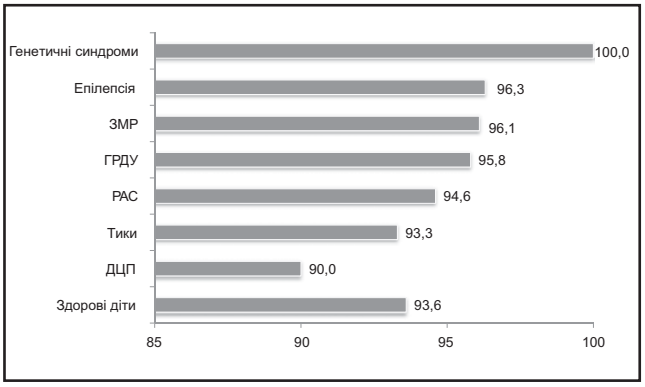


Рис. 2. Поширеність розладів нічного сну в дітей із розладами нейророзвитку та здорових дітей, %

РАС (94,6%). Суттєвих відмінностей у показнику поширеності розладів нічного сну серед дітей із різними розладами нейророзвитку не виявлено (p>0,05) (рис. 2).

Блок запитань, які стосувалися симптомів інсомній, включав чотири запитання:

1. Чи бувають у вас труднощі з вкладанням дитини, коли вона відмовляється лягати спати?

2. Чи є в дитини труднощі з тривалим засинанням вночі?

3. Чи турбують вас часті прокидання дитини під час нічного сну?

4. Чи турбують вас занадто ранні пробудження дитини вранці?

Встановлено, що відмова лягати спати притаманна майже половині респондентів — як 47,2% здорових дітей (67/142), так і 54,3% дітей із розладами нейророзвитку (210/387) (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше ця скарга відмічалася в дітей із ГРДУ — 62,5% (15/24), РАС — 60,9% (112/184), тиками — 60,0% (9/15).

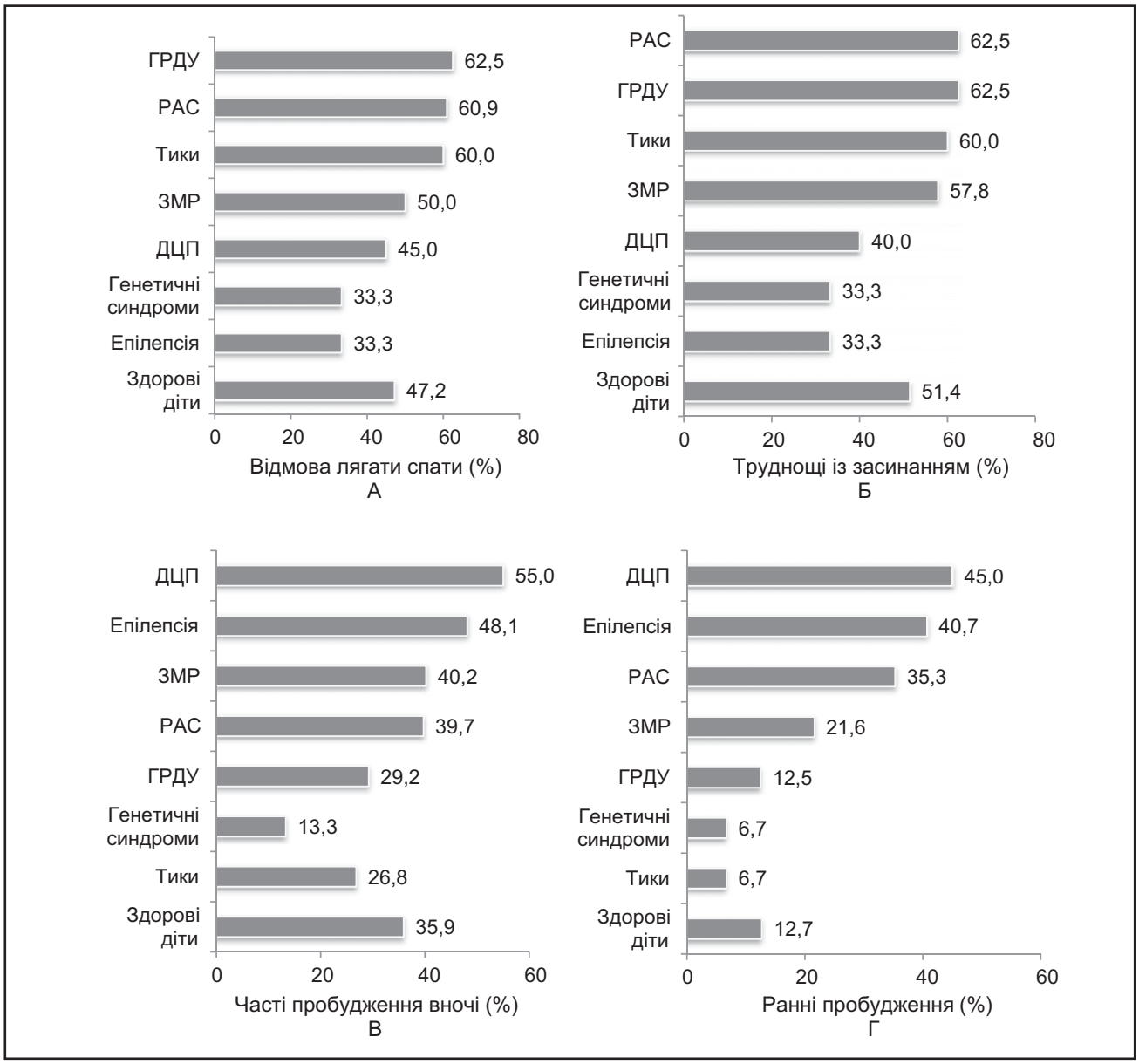


Рис. 3. Частота проявів інсомній у здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку, %

Труднощі із засинанням відмічалися в 51,4% здорових дітей (73/142) та в 56,8% (220/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше ця скарга спостерігалася в дітей із РАС — 62,5% (115/184), ГРДУ — 62,5% (15/24), тиками — 60,0% (9/15), ЗМР — 57,8% (59/102).

Часті нічні пробудження відмічалися в 35,9% здорових дітей (51/142) та в 39,0% дітей із розладами нейророзвитку (151/387) (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Часті пробудження вночі були характерними для дітей із ДЦП — 55,0% (11/20), епілепсією — 48,1% (13/27), ЗМР — 40,2% (41/102), РАС — 39,7% (73/184).

Занадто ранні пробудження відмічалися у 12,7% здорових дітей (18/142) та у 29,2% дітей із розладами нейророзвитку (113/387) (різниця між показниками статистично достовірна, p<0,05). Найчастіше ранні пробудження спостерігалися в дітей із ДЦП — 45,0% (9/20), РАС — 35,3% (65/184), епілепсією — 40,7% (11/27). Порівняльну характеристику проявів інсомній у здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку наведено на рисунку 3.

Наступний блок запитань стосувався проявів гіперсомній і включав такі запитання:

1. Чи турбує вас, що дитина складно пробуджується вранці?

2. Чи є у вашої дитини підвищена сонливість протягом дня?

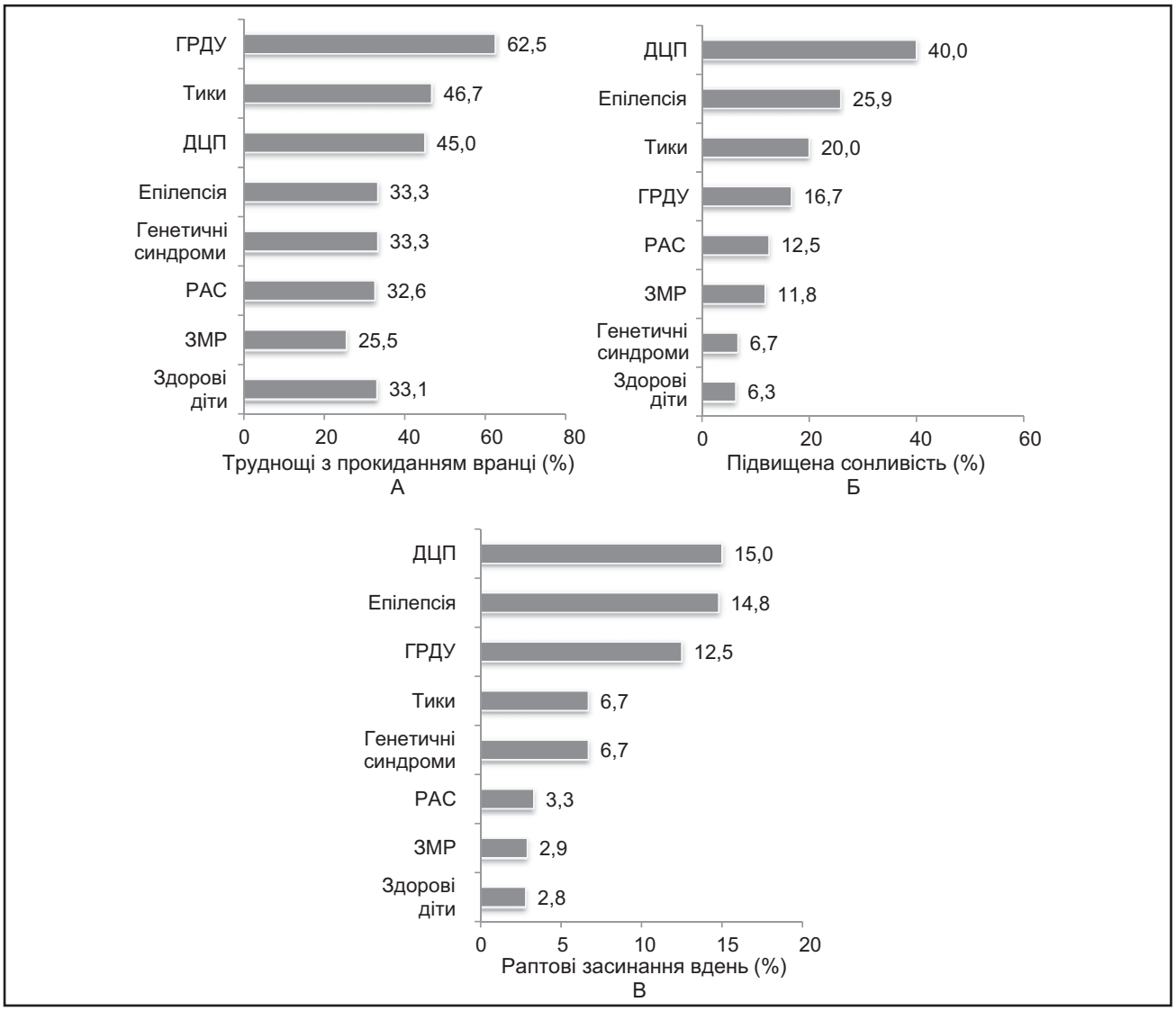


Рис. 4. Частота проявів гіперсомній у здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку, %

3. Чи трапляються випадки, що дитина раптово засинає вдень під час занять або повсякденної активності?

Труднощі з пробудженням вранці відмічалися серед третини обстежених: у 33,1% (47/142) здорових дітей та в 34,4% (133/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше ця скарга спостерігалася в дітей із ГРДУ – 62,5% (15/24), тиками – 46,7% (7/15), ДЦП – 45,0% (9/20), РАС – 32,6% (60/184).

Підвищена сонливість протягом дня відмічалася в 6,3% (9/142) здорових дітей та в 14,9% (58/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між групами статистично достовірна, p<0,05). Найчастіше денна сонливість спостерігалася в дітей із ДЦП – 40,0% (8/20), епілепсією – 25,9% (7/27), тиками – 20,0% (3/15).

Раптові засинання вдень відмічалися у 2,8% здорових дітей (4/142) та в 5,2% (20/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше ця скарга зустрічалася в дітей із ДЦП – 15,0% (3/20), епілепсією – 14,8% (4/27), ГРДУ – 12,5% (3/24). Частоту проявів гіперсомній у здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку наведено на рисунку 4.

Наступний блок стосувався розладів дихання під час сну і включав такі запитання:

1. Чи спостерігається в дитини хропіння під час сну?

2. Чи спостерігаються в дитини паузи в диханні (апное) під час сну?

Хропіння відмічалося в 16,2% (23/142) здорових дітей та у 18,9% (73/387) дітей із роз-

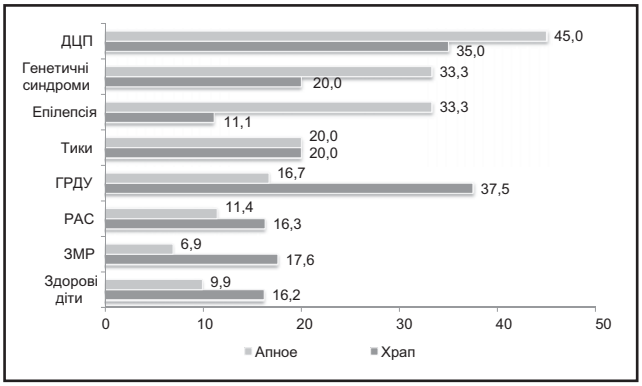


Рис. 5. Частота розладів дихання під час сну в здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку, %

ладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше ця скарга спостерігалася в дітей із ГРДУ — 37,5% (9/24), ДЦП — 35,0% (7/35), тиками — 20,0% (3/15), генетичними синдромами — 20,0% (3/15).

Апное відмічалося у 9,9% (14/142) здорових дітей та у 14,9% (58/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично достовірна, p<0,05). Найчастіше ця скарга спостерігалася в дітей із ДЦП — 45,0% (9/20), епілепсією — 33,3% (9/27), генетичними синдромами — 33,3% (5/15). Частоту розладів дихання під час сну у здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку наведено на рисунку 5.

Блок запитань, що стосувався рухових розладів під час сну, включав такі запитання:

1. Чи спостерігаються в дитини ритмічні рухи головою при засинанні або під час сну (яктації)?

2. Чи спостерігаються в дитини раптові скорочення м'язів під час сну або здригання (міоклонії сну)?

3. Чи спостерігаються в дитини часті рухи нижніми кінцівками під час засинання або сну (синдром неспокійних ніг)?

4. Чи спостерігаються в дитини болісні спазми в м'язах кінцівок під час засинання або сну (крампі)?

Ритмічні рухи головою при засинанні або під час сну (яктації) відмічалися в 4,2% (6/142) здорових дітей та у 8,3% (32/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між групами статистично достовірна, p<0,05). Найчастіше цей вид рухових розладів спостерігався в дітей з епілепсією — 11,1% (3/27), РАС — 10,3% (19/184), ДЦП — 10,0% (2/20).

Міоклонії під час сну відмічалися в 29,6% здорових дітей (42/142) та в 35,1% (136/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше цей розлад спостерігався в дітей із ДЦП — 60,0% (12/20), епілепсією — 59,3% (16/24), РАС — 37,0% (68/184).

Синдром неспокійних нижніх кінцівок (СНН) відмічався у 21,3% (30/142) здорових дітей та у 28,9% (112/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше СНН спостерігався в дітей із ДЦП — 55,0% (11/20), епілепсією — 33,3% (9/27), ГРДУ — 33,3% (8/24), генетичними синдромами — 33,3% (5/15), тиками — 33,3% (5/15).

Болісні спазми в м'язах кінцівок під час засинання або сну (крампі) відмічалися в 6,3% (9/142) здорових дітей та у 8,7% (34/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше ця скарга спостерігалася в дітей із ДЦП — 30,0% (6/20), генетичними синдромами — 28,8% (4/15), епілепсією — 22,2% (6/27). Частоту рухових розладів під час сну у здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку наведено на рисунку 6.

Блок запитань, що стосувався парасомній під час сну, включав такі запитання:

1. Чи спостерігаються в дитини пробудження, під час яких вона дезорієнтована (сплутані пробудження)?

2. Чи спостерігаються в дитини жахливі сновидіння?

3. Чи спостерігаються в дитини пробудження, під час яких вона виглядає наляканою та плаче або кричить (нічні терори)?

4. Чи спостерігаються в дитини стани, під час яких вона ходить або виконує інші дії, при цьому не прокидається (сомнамбулізм)?

Сплутані пробудження відмічалися в 17,5% здорових дітей (25/142) та у 22,2% (86/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше виникали в дітей з епілепсією — 51,9% (14/27), ДЦП — 35,0% (7/27), ГРДУ — 29,2% (7/24).

Жахливі сновидіння відмічалися у 26,8% (38/142) здорових дітей та у 18,1% (70/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше виникали в дітей з тиками — 46,7% (7/15), ДЦП — 45,0% (9/20), епілепсією — 37,0% (10/27).

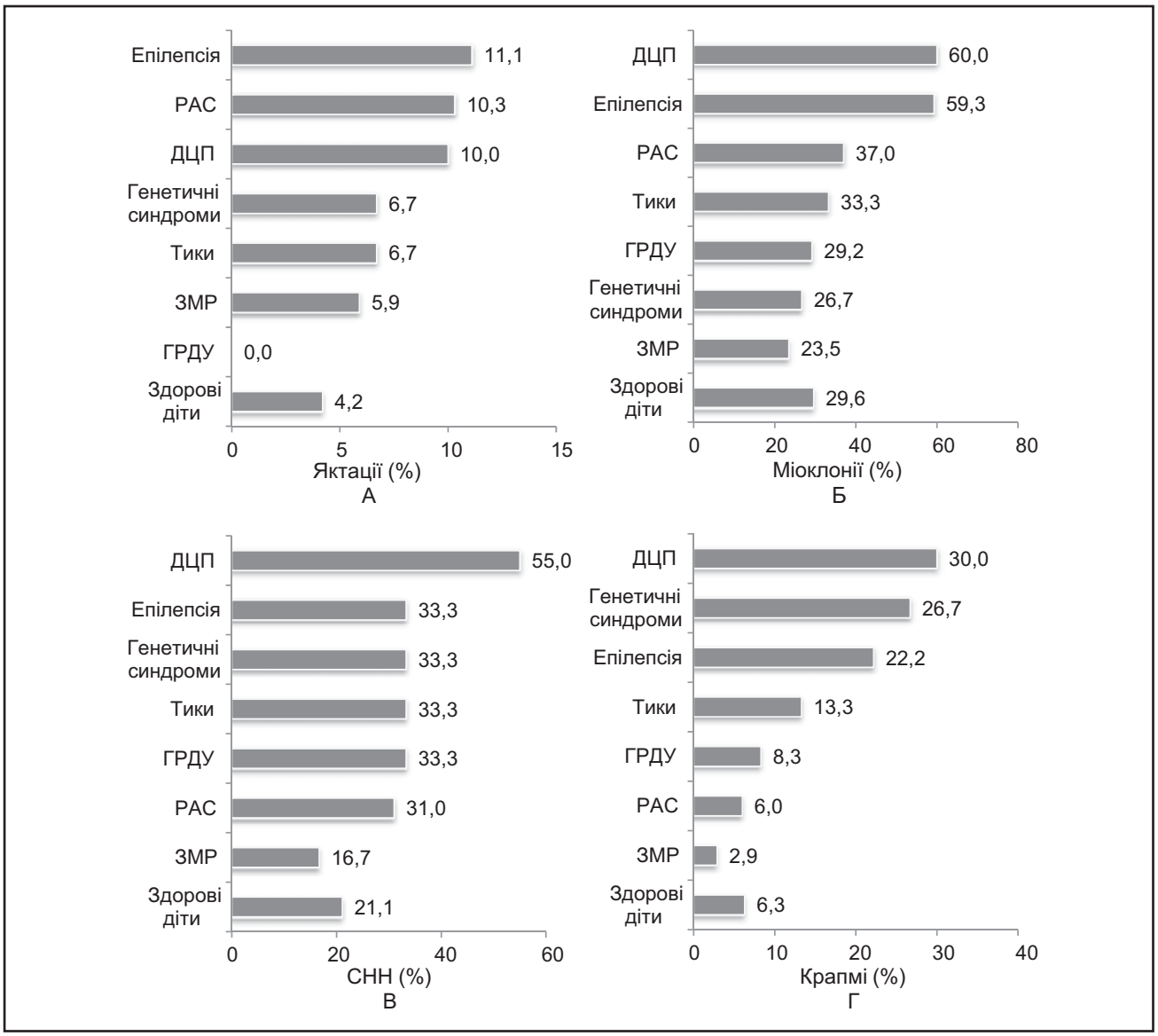


Рис. 6. Частота рухових розладів під час сну в здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку, %

Нічні терори відмічалися у 19,7% здорових дітей (28/142) та у 18,6% (72/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше виникали в дітей з ДЦП — 40,0% (8/20), ГРДУ — 29,2% (7/24), генетичними синдромами — 26,7% (4/15).

Сомнамбулізм відмічався у 2,8% здорових дітей (4/142) та в 4,4% (17/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між показниками статистично не значуща, p>0,05). Найчастіше спостерігався в дітей з епілепсією — 14,8% (4/27), тиками — 13,3% (2/15), ДЦП — 10,0% (2/20).

Частоту парасомній під час сну в здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку наведено на рисунку 7.

Блок запитань, що стосувався пароксизмальних розладів під час сну, включав такі запитання:

1. Чи спостерігаються в дитини сноговоріння?
2. Чи спостерігається в дитини енурез (мимовільне сечовипускання під час сну)?
3. Чи спостерігаються в дитини бруксизм (скрегіт зубами під час сну)?
4. Чи спостерігаються в дитини епілептичні напади під час сну?

Сноговоріння відмічалося в 37,3% здорових дітей (53/142) та у 19,4% (75/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між групами статистично достовірна, p<0,05). Найчастіше спостерігалося в дітей із ГРДУ — 41,7% (10/24), тиками — 40,0% (6/15), ДЦП — 40,0% (8/20).

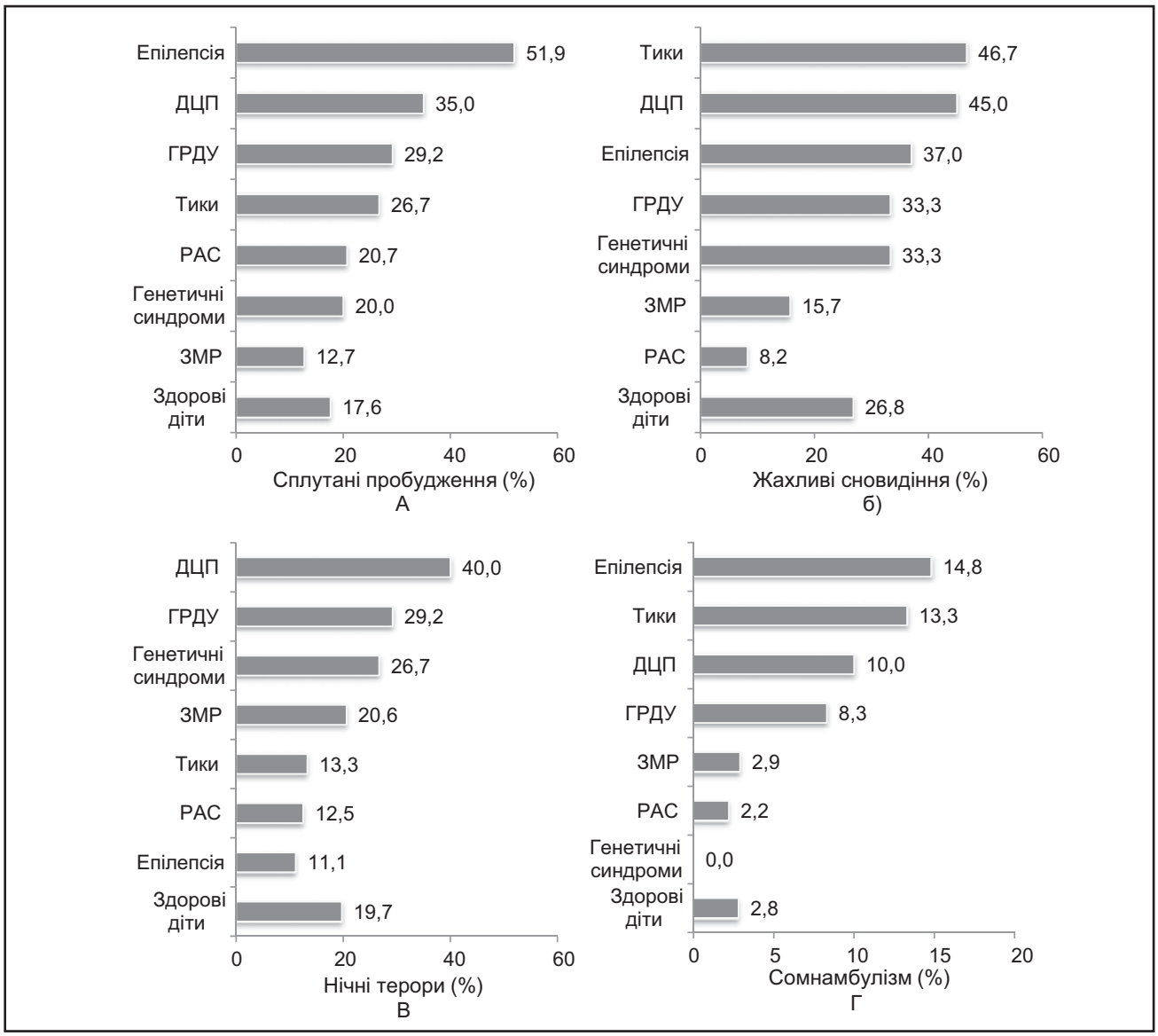


Рис. 7. Частота парасомній під час сну в здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку, %

Енурез відмічався у 12,7% здорових дітей (18/142) та у 26,1% (101/387) дітей із розладами нейророзвитку (різниця між групами статистично достовірна, $p<0,05$). Найчастіше спостерігався в дітей із ДЦП — 30,0% (6/20), РАС — 29,9% (55/184), ГРДУ — 29,4% (30/102).

Бруксизм відмічався у 26,1% (37/142) здорових дітей та у 23,8% (92/387) дітей із порушеннями розвитку (різниця між показниками статистично не значуща, $p>0,05$). Найчастіше спостерігався в дітей із тиками — 46,7% (7/15), генетичними синдромами — 40% (6/15), ДЦП — 40% (8/20).

Епілептичні напади під час сну відмічалися в 59,3% дітей з епілепсією (16/27) та в 15,0% дітей із ДЦП (3/20).

Частоту пароксизмальних розладів під час сну в здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку наведено на рисунку 8.

Для здорових дітей найбільш типовими розладами сну були: тривале засинання — 51,4% (73/142), труднощі з вкладанням спати — 47,2% (67/142), сноговоріння — 37,3% (53/142), часті нічні прокидання — 35,9% (51/142), труднощі з пробудженням уранці — 33,1% (47/142).

Для дітей з РАС характерними розладами сну були: тривале засинання — 62,6% (115/184), труднощі з вкладанням спати — 60,9% (112/184), часті нічні прокидання — 39,7% (73/184), міоклонії під час сну — 37,0% (68/184), занадто ранні пробудження — 35,3% (65/184).

У дітей з епілепсією найчастішими розладами сну були епілептичні напади під час сну — 59,3% (16/27), СНН — 59,3% (16/27), сплутані

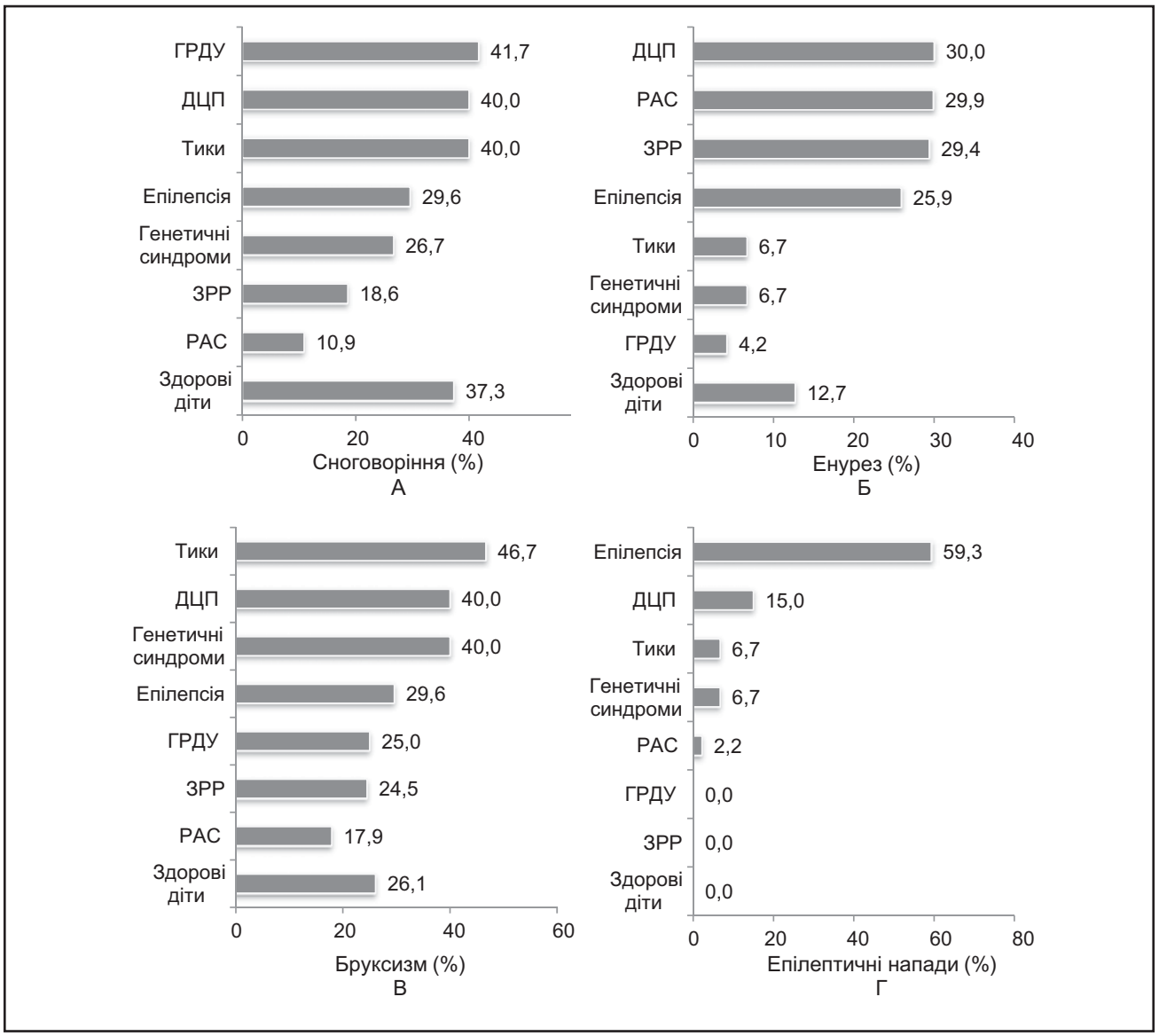


Рис. 8. Частота пароксизмальних розладів під час сну в здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку, %

пробудження — 51,9% (14/27), часті нічні прокидання — 48,1% (13/27), ранні пробудження — 40,7% (11/27).

Для обстежених дітей із ЗМР типовими порушеннями сну були: тривале засинання — 57,8% (59/102), труднощі з вкладанням у ліжко — 50,0% (51/102), часті нічні прокидання — 40,2% (41/102), енурез — 29,5% (30/102), труднощі з пробудженням — 25,5% (26/102).

Для дітей із ГРДУ характерними були: труднощі із засинанням та вкладанням у ліжко — 62,5% (15/24), труднощі з пробудженням — 62,5% (15/24), сноговоріння — 41,7% (10/24), а також хропіння — 37,5% (9/24).

У дітей із генетичними синдромами найчастіше відмічалися такі розлади сну: бруксизм — 40,0% (6/15), труднощі із засинанням та вкладанням у ліжко, ранні пробудження, труднощі з прокиданням, нічні жахи, апное, синдром неспокійних ніг — по 33,3% (5/15).

Для дітей із тиками характерними були: труднощі із засинанням та вкладанням у ліжко — по 60,0% (9/15), труднощі з прокиданням вранці, нічні кошмари — по 46,7% (7/15), сноговоріння — 40,0% (6/15)

У дітей із ДЦП найчастішими розладами сну були: нічні терори та міоклонії сну — 60,0% (12/20), часті нічні прокидання та СНН — 55,0% (11/20), нічне апное — 45,0% (9/20).

До різних методів корекції розладів сну вдавалися 36,6% батьків здорових дітей. Найпоширенішими методами корекції було застосування харчових добавок магнію (12,0%), методи поведінкової корекції (10,6%), фітотерапетичні та гомеопатичні засоби (по 5,6%).

Таблиця 1

Методи, які використовувалися для корекції розладів сну в здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку

Методи корекції	Здорові діти (n=142)		Діти з розладами нейророзвитку (n=387)	
	абс.	%	абс.	%
Магній	17	12,0	121	31,3
Мелатонін	3	2,1	84	21,7
Фітотерапія	8	5,6	61	15,8
Гліцин	3	2,1	47	12,1
Поведінкова корекція	15	10,6	46	11,9
Гомеопатія	8	5,6	28	7,2
Антигістамінні	1	0,7	20	5,2
Нейролептики	–	–	15	3,9
Транквілізатори	–	–	14	3,6
Антидепресанти	–	–	4	1,0
Лікування не застосовувалося	90	63,4	105	27,1
Інше	–	–	12	3,1

Таблиця 2

Частота окремих розладів нічного сну серед здорових дітей (2002 р. і 2022 р.)

Розлади сну	2002 р. (n=1139)		2022 р. (n=142)	
	абс.	%	абс.	%
Сомнамбулізм	57	5,0	4	2,8
Енурез	175	15,4	18	12,7
Тривале засинання	268	23,5	73	51,4
Жахливі сновидіння	292	25,6	38	26,8
Підвищена сонливість удень	345	30,3	9	6,3
Хропіння	383	33,6	23	16,2
Часті прокидання вночі	539	47,3	51	35,9
Занадто ранні пробудження	567	49,8	18	12,7
Труднощі з вкладанням у ліжко	586	51,4	67	47,2

Серед батьків дітей із розладами нейророзвитку методи корекції порушень сну застосовували 72,9%. Більшість із них мали досвід застосування 4–5 методів корекції, починаючи від поведінкових методів, мелатоніну і фітотерапії, закінчуючи нейролептиками і транквілізаторами. Найпоширенішими методами корекції були харчові добавки магнію (31,3%), мелатонін (21,7%) та фітотерапія (15,8%). Методи поведінкової корекції застосовували лише 11,9% батьків (табл. 1).

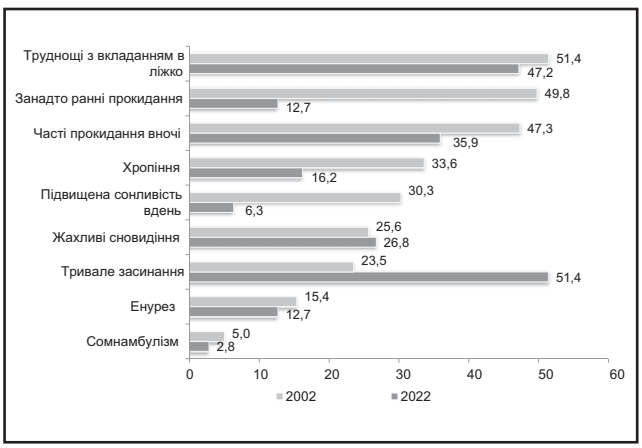


Рис. 9. Частота окремих розладів нічного сну в здорових дітей (2002 р. і 2022 р.), %

Наступним етапом дослідження стало проведення ретроспективного аналізу окремих розладів нічного сну в 1352 дітей віком до 7 років (опитування батьків проведено у 2002 р.) та порівняння отриманих даних з аналогічними показниками дітей, обстежених у 2022 р. (табл. 2, рис. 9).

Аналіз проведених підрахунків показав, що в половини здорових дітей як у 2002 р., так і у 2022 р. відмічалися труднощі з вкладанням дитини спати (51,4% та 47,2% випадків, відповідно).

Ранні пробудження спостерігалися в половини (49,8%) дітей, обстежених у 2002 р., проти лише у 12,7% дітей, опитаних у 2022 р.

Часті прокидання вночі відмічалися в 47,3% здорових дітей у 2002 р. та в 35,9% опитаних у 2022 р.

Хропіння було характерним для третини (33,6%) респондентів у 2002 р. проти 16,2% опитаних у 2022 р.

Таблиця 3

Частота окремих розладів нічного сну в дітей із розладами аутистичного спектра (2002 р. та 2022 р.)

Розлади сну	2002 р. (n=145)		2022 р. (n=184)	
	абс.	%	абс.	%
Сомнамбулізм	8	5,5	4	2,2
Енурез	19	13,1	55	29,9
Жахливі сновидіння	23	15,9	15	8,2
Тривале засинання	26	17,9	115	62,5
Підвищена сонливість удень	34	23,4	23	12,5
Хропіння	44	30,3	30	16,3
Труднощі з вкладанням у ліжко	55	37,9	112	60,9
Часті прокидання вночі	55	37,9	73	39,7
Занадто ранні пробудження	65	44,8	65	35,3

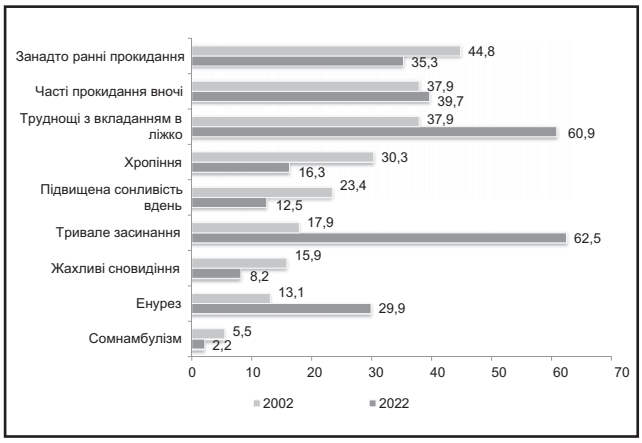


Рис. 10. Частота окремих розладів нічного сну в дітей із розладами аутистичного спектра (2002 р. та 2022 р.), %

Підвищена сонливість удень відмічалася майже в 5 разів частіше у 2002 р. проти результатів, отриманих у 2022 р. (30,3 та 6,3%, відповідно).

Кожна четверта дитина незалежно від року проведення дослідження стикалася з нічними кошмарами (25,6% та 26,8% випадків, відповідно).

Тривале засинання спостерігалося в половини (51,4%) дітей, опитаних у 2022 р., проти чверті (23,5%) осіб, опитаних у 2002 р. (різниця між групами статистично достовірна, $p<0,05$).

Для проведення ретроспективного аналізу поведінкових особливостей дітей з ознаками РАС серед 1352 анкет відібрано ті, у яких батьки відмітили ознаки, характерні для симптомів із груп порушень комунікації та соціальної взаємодії чи стереотипної поведінки, згідно з критеріями DSM V [1]:

А — недостатність соціальної комунікації та соціальної взаємодії:

1) — проблеми з тим, щоб розпочати та підтримувати соціальну взаємодію;

2) — проблеми з невербальною комунікацією;

3) — проблеми з розумінням соціальних ситуацій та соціальних відносин.

В — обмежені, повторювані патерни (форми) поведінки, інтересів або діяльності:

1) — атипові мовлення, рухи, гра;

2) — ритуали та супротив змінам;

3) — надмірна захопленість об'єктами та інтересами;

4) — атипова сенсорна поведінка.

За умови наявності в дитини не менше ніж 2 симптомів із групи критеріїв А (недостатність соціальної комунікації та соціальної взаємодії) та не менше 1 симптому з групи критеріїв В (обмежені, повторювані патерни (форми) поведінки, інтересів або діяльності) відібрано 145 анкет дітей з ознаками РАС.

Виділення вищеописаної когорти дітей дало змогу провести порівняльну характеристику особливостей нічного сну в дітей із РАС у різних умовах (воєнний стан у 2022 р. та мирний — у 2002 р.) (табл. 3, рис. 10).

Так, занадто ранні пробудження та часті прокидання вночі в дітей із РАС спостерігалися приблизно в однаковій кількості випадків як у 2002 р. (44,8% та 37,9%, відповідно), так і у 2022 р. (35,3% та 39,7%, відповідно).

Звертає на увагу майже двократне збільшення труднощів із вкладанням у ліжко та ознаки енурезу в дітей із РАС у 2022 р. (60,9% проти 37,9% та 29,9% проти 13,1%, відповідно) також встановлено трикратне збільшення тривалого засинання в сучасному житті (62,5% проти 17,9% у 2002 р., відповідно).

Протилежна ситуація відмічалася при підрахунках інших розладів нічного сну в дітей із РАС, коли у 2022 р. порівняно з даними 2002 р. зменшилися майже вдвічі: ознаки хропіння — з 30,3% до 16,3%, підвищена сонливість удень — з 23,4% до 12,5%, жахливі сновидіння — з 15,9% до 8,2%, прояви сомнамбулізму — з 5,5% до 2,2%.

Прояви епілепсії можна було запідозрити в 70 обстежених у 2002 р. Тики відмічалися в 36 дітей (1 раз на тиждень або частіше — у 0,9% (12/1352) та рідше ніж 1 раз на тиждень — у 1,8% (24/1352), відповідно). Порівняльну характеристику розладів сну в дітей з епілепсією і тиками у 2002 р. та 2022 р. наведено в таблицях 4 і 5 та на рисунках 11 і 12.

Підрахунки для когорти дітей з епілепсією встановили схожі з вищеописаними (діти з

Таблиця 4

Частота окремих розладів нічного сну в дітей з епілепсією (2002 р. та 2022 р.)

Розлади сну	2002 р. (n=70)		2022 р. (n=27)	
	абс.	%	абс.	%
Сомнамбулізм	3	4,3	4	14,8
Енурез	8	11,4	7	25,9
Тривале засинання	11	15,7	9	33,3
Жахливі сновидіння	16	22,9	10	37,0
Підвищена сонливість удень	24	34,3	7	25,9
Хропіння	27	38,6	3	11,1
Труднощі з вкладанням у ліжко	28	40,0	9	33,3
Часті прокидання вночі	33	47,1	13	48,1
Занадто ранні пробудження	34	48,6	11	40,7

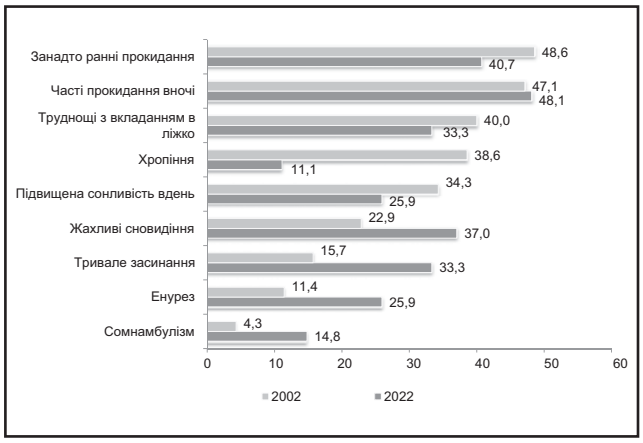


Рис. 11. Частота окремих розладів нічного сну в дітей з епілепсією (2002 р. та 2022 р.), %

РАС) зміни частот окремих розладів нічного сну.

Так, занадто ранні пробудження, часті прокидання вночі та труднощі з вкладанням у ліжко в дітей з епілепсією відмічалися приблизно в однаковій кількості випадків як у 2002 р., так і у 2022 р. (48,6% та 40,7%; 47,1% та 48,1%; 40,0% та 33,3% дітей, відповідно).

Підрахунки частоти хропіння та підвищеної сонливості вдень у дітей з епілепсією встановили, що у 2002 р. такі скарги відмічалися в третини (38,6% та 34,3%, відповідно) обстежених проти 11,1% та 25,9% випадків у 2022 р.

Частота жахливих сновидінь, тривалого засинання, ознак енурезу та сомнамбулізму доволі показово (удвічі та втричі для деяких розладів нічного сну) зросла у 2022 р. проти показників 2002 р. (37,0% проти 22,9%; 33,3% проти 15,7%; 25,9% проти 11,4%; 14,8% проти 4,3% випадків, відповідно).

Аналіз даних щодо розладів нічного сну в дітей з тиками у 2002 р. та 2022 р. встановив особливості, тенденції в яких були відмінними від аналогічних показників серед обстежених з РАС та епілепсією.

Так, встановлено, що характерною для 2022 р. стала поява майже удвічі більшої кількості дітей, які стикнулися з труднощами вкладання в ліжко — 60,0% проти 38,9% у 2002 р. (що мало аналогічну картину в дітей із РАС); утричі більшої кількості обстежених, які тривало засинали (60,0% проти 22,2% у 2002 р., відповідно), що було характерною ознакою у всіх групах обстежених у 2022 р., та бачили жахливі сновидіння (46,7% проти 13,9% у 2002 р., відповідно).

Занадто ранні пробудження та часті прокидання вночі турбували близько третини дітей у 2002 р. (30,6% та 33,3%, відповідно), у 2022 р. ці показники зменшилися до 13,3% та 26,7%, відповідно).

Частота хропіння мала доволі сталі показники в дітей із тиками як у 2002 р., так і у 2022 р., визначаючись у кожному п'ятому випадку — 22,2% та 20,0%, відповідно. Підвищена сонливість удень трохи збільшилася у 2022 р. (20,0% проти 13,9% у 2002 р.), а явища енуре-

Таблиця 5

Частота окремих розладів нічного сну в дітей із тиками (2002 р. та 2022 р.)

Розлади сну	2002 р. (n=36)		2022 р. (n=15)	
	абс.	%	абс.	%
Сомнамбулізм	0	0,0	2	13,3
Енурез	4	11,1	1	6,7
Жахливі сновидіння	5	13,9	7	46,7
Підвищена сонливість удень	5	13,9	3	20,0
Тривале засинання	8	22,2	9	60,0
Хропіння	8	22,2	3	20,0
Занадто ранні пробудження	11	30,6	2	13,3
Часті прокидання вночі	12	33,3	4	26,7
Труднощі з вкладанням у ліжко	14	38,9	9	60,0

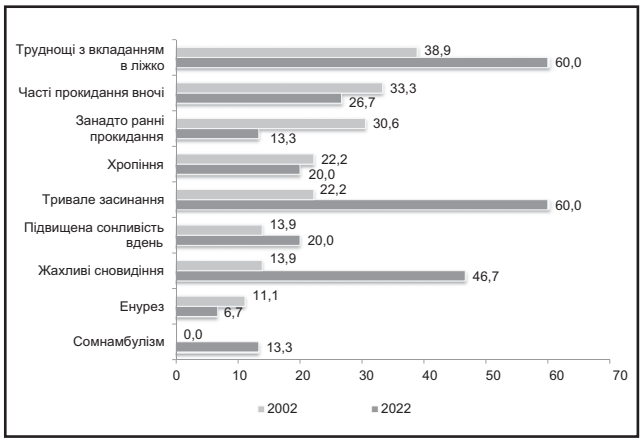


Рис. 12. Частота окремих розладів нічного сну в дітей із нервовими тиками (2002 р. та 2022 р.), %

зу, навпаки, знизилися майже удвічі у 2002 р. (6,7% проти 11,1% у 2002 р.). Ознаки сомнамбулізму в дітей із нервовими тиками почали проявлятися лише у 2022 р. (13,3% проти 0% у 2002 р.).

Висновки

Загальний рівень поширеності розладів нічного сну серед здорових дітей та дітей із розладами нейророзвитку у воєнний час суттєво не відрізняється (відповідно 94,5% і 93,6%). У дітей із розладами нейророзвитку частіше порівняно зі здоровими дітьми відмічаються ранні пробудження (29,2% та 12,7%), нічне апное (14,9% та 9,9%), підвищена денна сонливість (14,9% та 6,3%) та яктації (8,3% та 4,2%), проте сноговоріння зустрічається рідше (19,4% та 37,3%).

Звертає увагу, що для корекції розладів сну як у здорових дітей, так і в дітей із розладами нейророзвитку лише незначний відсоток батьків зверталися до методів поведінкової корекції (10,6% та 11,9%), що вказує на низький рівень інформованості батьків щодо застосування таких методів. Підвищення обізнаності батьків щодо методів поведінкової корекції сну у воєнний час сприятиме зменшенню застосування фармакологічних засобів і підвищить якість життя дітей.

Порівняно з 2002 р. у сучасних здорових дітей істотно зменшилася частота таких розладів сну, як ранні пробудження (49,8% у у 2002 р. та 12,7% у 2022 р.), хропіння (33,6% та 16,2%), підвищена сонливість удень (30,3% та 6,3%), що можна пояснити загальним поліпшенням побутових умов родин та збільшенням уваги батьків до якості сну дітей. Проте в сучасних умовах військового часу майже удвічі зросла частота проблем із засинанням (51,4% проти 23,5% у 2002 р.).

Натомість у сучасних дітей із РАС удвічі збільшилася частота труднощів із вкладанням у ліжко (60,9% проти 37,9% у 2002 р.) та нічного енурезу (29,9% проти 13,1%), а частота тривалого засинання збільшилася втричі (62,5% проти 17,9%). Схожі тенденції відмічалися в дітей з епілепсією — частота окремих розладів сну зросла в декілька разів у 2022 р. проти показників 2002 р., зокрема, жахливих сновидінь (37,0% проти 22,9%), тривалого засинання (33,3% проти 15,7%), енурезу (25,9% проти 11,4%) та сомнамбулізму (14,8% проти 4,3%). Схожість у структурі та частоті розладів сну в дітей із РАС та епілепсією можна пояснити спільними механізмами розвитку цих розладів.

У дітей із тиками у 2022 р. вдвічі зросла частота труднощів із вкладанням у ліжко (60,0% проти 38,9% у 2002 р.), утричі — тривалого засинання (60,0% проти 22,2%) та жахливих сновидінь (46,7% проти 13,9%).

Отже, діти з розладами нейророзвитку є більш вразливою групою, які негативно реагують на стресові умови воєнного стану зростанням частоти розладів нічного сну. Профілактика розладів нічного сну у воєнний час має бути передусім спрямована на роботу з батьками дітей із розладами нейророзвитку (РАС, епілепсія, тики та ін.).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association.
2. Irwanto, Rehatta NM, Hartini S, Takada S. (2016). Sleep Problem of Children with Autistic Spectrum Disorder Assessed by Children Sleep Habits Questionnaire-Abbreviated in Indonesia and Japan. The Kobe journal of medical sciences. 62 (2): E22–E26.
3. Kyrylova LG, Miroshnykov OO. (2022). Klinichna otsinka efektyvnosti neiroprotektornoi terapii v ditei z porushenniamy movlennievoho y kohnityvnoho rozvytku. International neurological journal. 18: 17–23. [Kyrylova LG, Miroshnykov OO. (2022). Клінічна оцінка ефективності нейропротекторної терапії в дітей з порушеннями мовленнєвого й когнітивного розвитку. International neurological journal. 18: 17–23]. doi: 10.22141/2224-0713.18.4.2022.954.
4. Kyrylova LH ta in. (2012). Hipersomnii u ditei: narkolepsiia ta syndrom Kleina–Levina–Krichli. Ukr. med. almanakh. 15 (4): 69–74. [Кирилова ЛГ та ін. (2012). Гіперсомнії у дітей: нарколепсія та синдром Клейна– Левіна–Крічлі. Укр. мед. альманах. 15 (4): 69–74].
5. Kyrylova LH, Miroshnykov OO, Yuzva OO, Berehela OV. (2021). Naibilsh poshyreni rozlady snu u ditei ta pidkhody do yikhfarmakolohichnoi ta nefarmakolohichnoi korektsii. «Zdorovia dytyny». 16: 1. [Кирилова ЛГ, Мірошников ОО, Юзва ОО, Берегела ОВ. (2021). Найбільш поширені розлади сну у дітей та підходи до їхфармакологічної та нефармакологічної корекції. «Здоров'я

дитини». 16: 1]. http://www.mif-ua.com/archive/article/50345.

6. Kyrylova LH, Miroshnykov OO, Yuzva OO. (2022). Paroksyzmalni rozlady snu v ditei z epileptychnymy entsefalopatiiamy ta rozladamy autystychnoho spektra. Suchasna pediatriia. Ukraina. 5 (125): 76–83. [Кирилова ЛГ, Мірошников ОО, Юзва ОО. (2022). Пароксизмальні розлади сну в дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. Сучасна педіатрія. Україна. 5 (125): 76–83]. doi: 10.15574/SP.2022.125.76.
7. Kyrylova LH. (2020). Dyferentsialna diahnostyka syndromu rannoi dytiachoi nervovosti u praktytsi pediatra. Zdorovia dytyny. 15 (5): 24–32. [Кирилова ЛГ. (2020). Диференціальна діагностика синдрому ранньої дитячої нервовості у практиці педіатра. Здоров'я дитини. 15 (5): 24–32].
8. Leung A, Leung A, Wong A, Hon KL. (2020). Sleep Terrors: An Updated Review. Current pediatricreviews. 16 (3): 176–182. https://doi.org/10.2174/1573396315666191014152136.
9. Morris–Rosendahl DJ, Crocq MA. (2020). Neurodevelopmental disorders – the history and future of a diagnostic concept. Dialogues in clinical neuroscience. 22 (1): 65–72. https://doi.org/10.31887/ DCNS.2020.22.1/macrocq.
10. Robinson–Shelton A, Malow BA. (2016, Jan). Sleep Disturbances in Neurodevelopmental Disorders. Curr Psychiatry Rep. 18 (1): 6. doi: 10.1007/s11920-015-0638-1. PMID: 26719309.
11. Sabariego–Navarro M, Fernández–Blanco A, Sierra C, Dierssen M. (2022). Neurodevelopmental disorders: 2022 update. Free Neuropathology. 3: 8. https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2022-3801.
12. Sateia MJ. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 146 (5): 1387–1394. https://doi.org/10.1378/chest.14–0970.

Відомості про авторів:

Антипкін Юрій Геннадійович — д.мед.н., проф., акад. НАМН України, директор ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-8018-4393.

Кирилова Людмила Григорівна — д.мед.н., зав. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-9879-1132.

Мірошников Олександр Олександрович — к.мед.н., учений секретар ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-7614-6335.

Горбань Наталія Євгенівна — д.мед.н., зав. відділення медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї, заступник директора з наукової роботи ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0001-8175-6579.

Стаття надійшла до редакції 10.03.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 616.23/.24-007.2-036-037-047.37-053.32

А.О. Товарницька

Прогнозування ризику розвитку бронхолегеневої дисплазії в передчасно народжених дітей

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 91-96; doi 10.15574/PP.2023.94.91

For citation: Tovarnytska AO. (2023). Bronchopulmonary dysplasia risk prediction in prematurely born children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 91-96. doi: 10.15574/PP.2023.94.91.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) є одним із найчастіших наслідків недоношеності. Відносно пізнє встановлення діагнозу, розвиток грізних ускладнень, що можуть впливати на якість життя в дорослому віці, обумовлюють необхідність у ранньому прогнозуванні БЛД для вчасного призначення ефективної терапії.

Мета — виявити інформативно значущі клініко-анамнестичні фактори ризику БЛД на основі ретроспективного аналізу та створити математичну модель для прогнозування вірогідності розвитку хронічного респіраторного захворювання в передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 280 передчасно народжених дітей, які проходили лікування в неонатальних відділеннях. За допомогою послідовного (секвенційного) аналізу Вальда проаналізовано 53 клініко-анамнестичні показники, для кожного з них розраховано відносний ризик (ВР) і діагностичний коефіцієнт.

Результати. Значущими, прогностично несприятливими факторами розвитку БЛД визначено: гестаційний термін ⩽28 тижнів (ВР=20,30); маса тіла немовляти при народженні ⩽1500 г (ВР=3,08); тривалість неінвазивної комбінованої респіраторної підтримки понад 18 діб (ВР=3,74); оцінка за шкалою Апгар 1–3 на першій хвилині (ВР=4,69) та 4–6 на п'ятій хвилині життя (ВР=4,19); анемія новонародженого (ВР=3,12); інвазивна штучна вентиляція легень понад 13 діб (ВР=5,12). Вірогідність БЛД значно підвищується при ретинопатії II та III ступеня (ВР=16,4 та ВР=10,15, відповідно). Суттєво перешкоджає розвитку БЛД грудне вигодовування (ВР=0,29). Наведено математичну модель, яку можна використовувати для визначення ймовірності розвитку і діагностики БЛД.

Висновки. Високі показники валідності та простота у використанні математичної моделі прогнозування розвитку БЛД у передчасно народжених дітей дають змогу рекомендувати її в практичній діяльності лікаря-неонатолога та лікаря-педіатра.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, бронхолегенева дисплазія, недоношені, передчасно народжені новонароджені, прогнозування.

Bronchopulmonary dysplasia risk prediction in prematurely born children

A.O. Tovarnytska

Dnipro State Medical University, Ukraine

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most frequent outcomes of prematurity. Relatively late diagnosis and development of formidable complications that can affect the quality of life in adulthood, determine the need for early BPD prognosis for the timely appointment of effective therapy.

Purpose — identification of informatively significant clinical and anamnestic risk factors of BPD based on retrospective analysis and mathematical model creation for the prediction of chronic respiratory disease risk development in prematurely born children.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical histories of 280 prematurely born children who were treated in neonatal units was conducted. With the help of sequential Wald analysis, 53 clinical and anamnestic indicators were analyzed, for each of them the relative risk (RR) and diagnostic coefficient (DC) were calculated.

Results. Significant, prognostically unfavorable factors for BPD development are gestational age ⩽28 weeks (RR=20.30); birthweight ⩽1500 g (RR=3.08); duration of non-invasive combined respiratory support over 18 days (RR=3.74); Apgar score 1–3 at the first minute (RR=4.69) and 4–6 at the fifth minute of life (RR=4.19); newborn anemia (RR=3.12); invasive artificial lung ventilation for more than 13 days (RR=5.12). The probability of BPD increases substantially with the presence of retinopathy of the II and III degrees (RR=16.4 and RR=10.15, respectively). Interestingly, breastfeeding markedly prevented BPD development (RR=0.29). Furthermore, a mathematical model is represented to determine BLD development prediction and to diagnose this disease.

Conclusions. High validity indicators and ease of use of the mathematical model for the BPD development prediction in prematurely born children make it possible to recommend it in the practice of neonatologists and pediatricians.

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 interests was declared by the author.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, bronchopulmonary dysplasia, premature, preterm neonates, prediction.

Вступ

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) — одне з найчастіших ускладнень недоношеності [6,16–17]. Сучасне трактування БЛД визнає цю хворобу результатом аберантної репаративної відповіді на антенальну травму та повторне постнатальне ураження [14]. З 1999 р. БЛД визначається як розвиток хронічної патології легень за тривалої необхідності в респіраторній підтримці ⩾28 діб від народження до

36 тижнів постконцептуального віку [4]. У 2001 р. Національним інститутом здоров'я дитини та розвитку людства США запропонована поточна шкала клінічної діагностики, яка характеризує ступінь тяжкості БЛД залежно від кисневої залежності в дітей із гестаційним віком до 32 тижнів [12]. Отже, оцінку наявності хронічної патології легень проводять: дітям до 32 тижнів гестації у віці 36 діб постконцептуального віку або при виписці додому; дітям від 32 тижнів гестації в проміжку 29–55 діб життя або при виписці додому [5].

Хоча введення антенатально стероїдів, постнатально сурфактанта, використання помірних режимів респіраторної підтримки, поліпшення харчування новонароджених значно пом'якшили загальні легеневі наслідки, БЛД залишається одним із найпоширеніших хронічних станів, що виникають у передчасно народжених дітей [3]. Від 10% до 89% недоношених немовлят страждають на БЛД залежно від країни та маси тіла дитини при народженні. Ця хвороба уражує до 45% новонароджених із гестаційним терміном до 29 тижнів гестації і залишається однією з основних причин смертності в цій популяції [9,13]. БЛД переважає серед причин смертності передчасно народжених немовлят віком від 60 діб [10]. За даними дослідження B.C. Ayoama та співавт. (2022 р.), смертність серед дітей 1–4-річного віку з БЛД підвищується в 12,9 раза порівняно з відносно здоровими однолітками [1]. Ця патологія значно підвищує частоту повторних госпіталізацій, пов'язаних зі звичайними респіраторними інфекціями. Серед дітей із БЛД частіше зустрічається рецидивний візинг і астма [2]. Для них часто характерне збереження нижчої легеневої функції в підлітковому віці, що деякі автори пов'язують із розвитком хронічної обструктивної хвороби легень дорослих [8,11,15]. БЛД пов'язують із гіршим психомоторним розвитком, девіантною поведінкою [7]. Ця хвороба є фактором ризику затримки когнітивного розвитку, нейросенсорних порушень, проблем із координацією [2].

Відносно пізнє встановлення діагнозу та розвиток грізних ускладнень, що можуть впливати на якість життя в дорослому віці, обумовлюють необхідність розроблення ранніх діагностичних маркерів хвороби для вчасного проведення лікувально-профілактичних заходів. Одним із варіантів визначення пацієнтів із високим ризиком БЛД є застосування простої математичної моделі прогнозу.

Мета дослідження — виявити інформативно значущі клініко-анамнестичні фактори ризику БЛД на основі ретроспективного аналізу; створити математичну модель для прогнозування імовірності розвитку хронічного респіраторного захворювання в передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи дослідження

Це дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем» кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету. У рамках дослідження проведено ретроспективний аналіз історій хвороби передчасно народжених дітей, які отримували лікування у відділенні для постінтенсивного догляду та виходжування новонароджених Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» Дніпровської обласної ради» та у відділенні для недоношених новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Міська багатопрофільна клінічна лікарня матері та дитини імені професора М.Ф. Руднєва» Дніпровської міської ради» за 2020–2021 рр. У рамках дослідження відібрано 300 історій хвороби. Під час аналізу даних автоматично рандомно відхилено 20 випадків. Таким чином, виділено дві групи порівняння:

— перша група, основна: передчасно народжені новонароджені, які мали в діагнозі БЛД (27 дітей);

— друга група, контрольна: передчасно народжені новонароджені, які не мали проявів патології респіраторної системи при виписці зі стаціонару (253 дитини).

Критерії залучення: гестаційний вік немовлят до 37 тижнів; перебування на стаціонарному лікуванні в неонатальному відділенні.

Критерії вилучення: гестаційний вік новонароджених від 37 тижнів; дуже тяжкий клінічний стан новонароджених, що призвів до летального випадку.

Статистичну обробку результатів здійснено за допомогою програмного продукту «STATISTICA 6.1» (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Для визначення вагомих клініко-анамнестичних прогностичних факторів вірогідності розвитку БЛД використано послідовний (секвенційний) аналіз Вальда. Розрахунок проведено на основі показника відносного ризику (ВР) і діагностичного коефі-

Таблиця 1

Порівняння клініко-анамнестичних особливостей передчасно народжених дітей, яким встановлено бронхолегеневу дисплазію, і дітей без цієї патології

Показник	Недоношені з БЛД (n=27)	Недоношені без БЛД (n=253)	Значущість різниці між групами (p)
Гестаційний вік, тижні, M (SD)	27,9 (2,9)	32,8 (2,4)	p<0,001*
Хлопчики, абс. (%)	11 (40,7)	125 (49,4)	p= 0,392
Дівчатка, абс. (%)	16 (59,3)	128 (50,6)	p= 0,392
Маса тіла при народженні, г, M (SD)	1080,5 (442,7)	1907,3 (494,3)	p<0,001*
ОАШ 1 хв, бал, M (SD)	4,0 (1,5)	6,0 (1,5)	p<0,001*
ОАШ 5 хв, бал, M (SD)	5,0 (1,2)	6,5 (1,2)	p<0,001*
Оперативне розродження (КР), абс. (F%)	15 (55,6)	120 (47,4)	p=0,422
ШВЛ після народження, абс. (F%)	14 (51,9)	40 (15,8)	p<0,001
нШВЛ, у т.ч. CPAP, абс. (F%)	11 (40,7)	99 (39,1)	p=0,871
Потреба в ШВЛ протягом 24 годин і більше, абс. (F%)	23 (85,2)	68 (26,9)	p<0,001
Потреба в нШВЛ, у т.ч. CPAP протягом 24 годин і більше, абс. (F%)	9 (33,3)	80 (31,6)	p=0,856

Примітки: * — за критерієм Стьюдента, в інших випадках — за критерієм χ^2 Пірсона; ОАШ — оцінювання за шкалою Апгар; КР — кесарів розтин; нШВЛ — неінвазивна штучна вентиляція легень; CPAP — додатковий постійний позитивний тиск повітря в дихальних шляхах.

цієнта (ДК). Отже, проаналізовано 53 клініко-анамнестичні показники. Інформативність факторів визначено за коефіцієнтом Кульбака. Аналіз отриманих даних з оцінкою статистичної вірогідності відмінностей проведено за допомогою параметричних і непараметричних методів статистики. За умов нормального розподілу кількісних даних (критерій Шапіро–Уілка) використано середнє арифметичне (M) та стандарте відхилення (SD), критерій Стьюдента (t) для незалежних вибірок, при анормальному розподілі — медіану (Me) із міжквартильним розмахом (IQR — 25%; 75%) та критерій Манна–Уітні (U). Для характеристики і порівняння відносних величин використано показник частоти (F%) і критерій згоди Пірсона (χ^2). Оцінку зв'язків між різними факторами проведено за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r). Відмінності між ознаками, що порівнювалися, для всіх видів аналізу прийнято статистично значущими за p<0,05.

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

Результати дослідження та їх обговорення

На підставі порівняння та аналізу клініко-анамнестичних особливостей у групах дослідження виділено високоінформативні фактори ризику розвитку БЛД.

Серед 280 дітей, історії хвороби яких проаналізовані, не виявлено гендерної різниці (p>0,05). Не знайдено відмінностей за цією ознакою і в групі немовлят, яким встановлено БЛД: 11 (40,7%) хлопчиків і 16 (59,3%) дівчаток (p= 0,174) (табл. 1).

Гестаційний вік. Новонароджені, у яких в майбутньому розвинулися бронхолегеневі ускладнення, мали достовірно нижчі показники гестаційного віку (p<0,001): 27,9 (2,9) тижня в групі з БЛД проти 32,8 (2,4) тижня в групі без БЛД. Термін гестації був найсуттєвішим фактором ризику БЛД, адже вірогідність розвитку хронічної респіраторної патології зростала майже в 20 разів у новонароджених з ектремально низьким гестаційним віком (ВР=20,30, p<0,001, ДК=13,1). З іншого боку, подовження терміну гестації понад 33 тижні перешкоджало цій патології (ВР=0,1, p<0,001, ДК=9,9)

Маса тіла при народженні. За результатами порівняння груп дослідження, середня маса тіла при народженні в немовлят з БЛД була суттєво нижчою (p<0,001): 1080,5 (442,7) г у групі з БЛД проти 1907,3 (494,3) г у групі без БЛД. Екстремально низька маса тіла при народженні достовірно підвищувала ризик БЛД в 3,1 раза (ВР=3,08, p<0,001, ДК=4,9). Більше того, виявлено зворотний кореляційний зв'язок маси тіла при народженні з розвитком БЛД: r=-0,398, p<0,001.

Тривалість кисневої підтримки рефлектувала з розвитком БЛД. Припинення комбінованої неінвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ)

та додаткового постійного позитивного тиску повітря в дихальних шляхах (CPAP-терапії) до 18 діб значно знижувало вірогідність хронізації запального процесу респіраторної системи (ВР=0,3, p<0,001, ДК=-5,3). Водночас пролонгована необхідність у неінвазивній дотації кисню після 18 діб життя суттєво підвищувала шанси розвитку БЛД (ВР=3,74, p<0,001, ДК=5.7). Тривалість неінвазивної комбінованої вентиляції понад 36 діб практично підтверджувала діагноз БЛД (ВР=20,4, p<0,001, ДК=13,1). З іншого боку, сама необхідність неінвазивної вентиляції відразу після народження не впливала на БЛД (p>0,05), і між групами порівняння різниці за частотою випадків неінвазивної вентиляції після народження не виявлено (p>0,05). Припинення неінвазивної респіраторної підтримки до 18 діб життя суттєво зменшувало вірогідність БЛД (ВР=0,3, p<0,001, ДК=-5,3).

Оцінка за шкалою Апгар (ОАШ). Значним фактором ризику розвитку БЛД була тяжка та помірна асфіксія при народженні. Порівняння груп показало, що діти з БЛД мали достовірно нижчі значення ОАШ (p<0,001): 4,0 (1,5) у групі з БЛД проти 6,0 (1,5) у групі без БЛД. ОАШ до 3 балів на першій хвилині життя підвищувала вірогідність розвитку хронічної бронхолегеневої хвороби в 4,7 раза (ВР=4,69, p<0,001, ДК=6,7). Низька оцінка на п'ятій хвилині життя також мала суттєвий негативний вплив: при 2–4 балах ризик підвищувався в 3,5 раза (ВР=3,51, p=0,043, ДК=5,4); при оцінці 4–6 балів — в 4,2 раза (ВР=4,19, p<0,001, ДК=6,2). Відсутність асфіксії та гарна адаптація після народження чинила профілактичний вплив та перешкоджала розвитку БЛД. При цьому спосіб розродження жодним чином не змінював вірогідність БЛД (p>0,05).

Анемія новонародженого. Сильним фактором ризику була анемія новонародженого (ВР=3,12, p<0,001, ДК=5,0). Відсутність цієї патології значно знижувала ризик БЛД (ВР=0.25, p<0,001, ДК=-6.0). Наявність анемії в матері під час вагітності не впливала на розвиток хронічної бронхоленевої патології (p>0,05).

Інвазивна ШВЛ. Значно частіше діти з БЛД потребували проведення як короткочасної, так і тривалої інвазивної ШВЛ після народження (p<0,001). Ризик БЛД підвищувався при інвазивній вентиляції понад 13 діб (ВР=5,12, p=0,021, ДК=7,1). Тривалість інвазивної ШВЛ понад 24 доби відображала наявну тривалу кисневу залежність і розвиток хронічного запалення респіраторної системи (ВР=6,14, p=0,021, ДК=7,9).

*Ретинопатія. З*найдено прямий зв'язок БЛД із розвитком ретинопатії: r=0,506, p<0,001. Найчастіше хронічне запалення в легенях супроводжувалося розвитком ретинопатії II та III ступеня. Відносний ризик при ретинопатії II ступеня підвищувався в 16,4 раза (ВР=16,40, p<0,001, ДК=12,1), при III ступені — в 10,2 раза (ВР=10,15, p<0,001, ДК=10,1).

Грудне вигодовування. Хоч введення адаптованої суміші помірно сприяло БЛД (ВР=1,46, p=0,004, ДК=1,6), раннє грудне вигодовування чинило потужний профілактичний ефект на респіраторну систему (ВР=0,29, p=0,004, ДК=-5,0).

Відкрита артеріальна протока (ВАП). Частою особливістю дітей із БЛД була ВАП (ВР=3,35, p<0,001, ДК=5,2). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між наявністю ВАП та розвитком БЛД: r=0,189; p=0,001.

Інфекція сечовивідних шляхів та гострий вагіноз матері під час вагітності вірогідно сприяли контамінації патогенною мікрофлорою і були пов'язані з підвищенням ризику БЛД. Так, наявна гостра інфекція сечовивідних шляхів із бактеріурією в матері під час вагітності збільшувала ризик БЛД у 2,3 раза (ВР=2,29, p=0,005, ДК=3,6), гострий вагіноз — у 2,5 раза (ВР=2,50, p=0,010, ДК=4,0). Цікавим є прямий кореляційний зв'язок підтвердженої інфекції COVID-19 у матері на останніх термінах вагітності з подальшим розвитком БЛД у немовляти: r=0,166; p=0,001. Випадків лабораторно діагностованої COVID-інфекції серед дітей не виявлено. Інші патологічні стани матері, а саме: тромбофілія, хронічні гнійні інфекції, прееклампсія, міома матки та мастопатія, артеріальна гіпертензія та гіпотензія, патологія щитоподібної залози, ВІЛ-інфекція — не мали значущого впливу на розвиток БЛД у дитини (p>0,05).

Отже, виділено найбільш значущі фактори ризику та створено модель імовірності розвитку та діагностики БЛД у немовлят (табл. 2).

Принцип роботи з цією математичною моделлю ймовірності розвитку та діагностики БЛД полягає в складанні ДК, які відповідають наявним клініко-анамнестичним показникам дитини. У разі досягнення суми ДК у 6 балів вірогідність розвитку БЛД становить 80%, 9,5 балів — 90%, 13,5 бала і більше — 95%.

Таблиця 2

Модель імовірності розвитку та діагностики бронхолегеневої дисплазії за клініко-анамнестичними даними

Ознака	Значення або інтервал	Діагностичний коефіцієнт	Коефіцієнт Кульбака
Гестаційний термін (тижні)	24–28	13,1	6,52
	29–32	2,6	
	33–36	-9,9	
Тривалість CPAP + нШВЛ	1–18	-5,3	3,97
	19–35	5,7	
	36–52	13,1	
Маса тіла дитини при народженні (г)	600–1500	4,9	3,33
	1501–2500	-7,4	
	2501–3400	0	
ОАШ, 1-ша хвилина (бали)	1–3	6,7	3,30
	4–5	3,4	
	6–8	-6,8	
ОАШ, 5-та хвилина (бали)	2–4	5,4	3,10
	5–6	6,2	
	7–8	-5,0	
Анемія новонародженого	так	5,0	3,04
	ні	-6,0	
Тривалість CPAP-терапії	1–18	-2,7	2,31
	19–36	8,0	
	37–54	9,0	
Введення сурфактанта	так	5,3	2,25
	ні	-4,1	
Наявність ретинопатії за ступенем тяжкості	1 ступінь	0	1,99
	2 ступінь	12,1	
	3 ступінь	10,1	
	немає	-7,0	
Проведення іШВЛ після народження	так	2,5	1,88
	ні	-6,7	
Тривалість іШВЛ (доби)	1–12	-1,8	1,43
	13–24	7,1	
	25–35	7,9	
Грудне вигодовування	так	-5,4	0,98
	ні	1,6	
ВАП	так	5,2	0,88
	ні	-1,5	
Тривалість нШВЛ (доби)	1–18	-2,9	0,66
	19–35	1,8	
	36–52	0	
РДС	так	2,7	0,62
	ні	0	
ІСВШ у матері	так	3,6	0,58
	ні	-1,4	
Гострий вагіноз у матері	так	4,0	0,44
	ні	-1,0	

Примітки: ОАШ — оцінювання за шкалою Апгар; іШВЛ — інвазивна штучна вентиляція легень; нШВЛ — неінвазивна штучна вентиляція легень; CPAP — терапія постійним позитивним тиском кисню; ВАП — відкрита артеріальна протока; РДС — респіраторний дистрес-синдром; ІСВШ — інфекція сечовивідних шляхів.

При цьому чутливість методу становить 89,7%, специфічність — 93,3%. Хибно позитивний результат можна очікувати в 10,3%, хибно негативний — у 6,7%. Точність прогнозу БЛД дорівнює 87,5%. Точність методу — 91,5%.

Висновки

Основними клініко-анамнестичними факторами, що значно спричиняють розвиток БЛД, є: ранній гестаційний вік і низька маса при народженні; тривала необхідність у неінвазивній вентиляційній підтримці; асфіксія при народженні, анемія. Гостра вагінальна інфекція та інфекція сечовивідних шляхів у матері під час вагітності суттєво посилюють ризик БЛД в дитини. Розвиток ретинопатії напряму корелює з розвитком БЛД. Наявна 2 або 3-тя стадія ретинопатії значно погіршує прогноз хронізації бронхолегеневої патології.

Факторами, що запобігають розвитку БЛД, є пізніший строк гестації, більша маса тіла при народженні, гарна рання адаптація немовляти та відсутність у нього анемії. Початок раннього грудного вигодовування перешкоджає

розвитку БЛД в майбутньому і є потужним профілактичним фактором.

Простота у використанні та високі показники валідності наведеної математичної моделі дають змогу її рекомендувати в практичній діяльності лікарів-неонатологів і лікарів-педіатрів для вчасного розпізнавання БЛД та раннього проведення профілактичних заходів за наявних показників високого ризику в передчасно народжених дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Aoyama BC, Rice JL, McGrath–Morrow SA, Collaco JM. (2022, Feb). Mortality in Outpatients with Bronchopulmonary Dysplasia. J Pediatr. 241: 48–53.e1. Epub 2021 Oct 6. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.09.055. PMID: 34624317; PMCID: PMC8792178.
2. Baker EK, Cheong JLY, Doyle LW. (2020). Short- and Long-Term Outcomes After Bronchopulmonary Dysplasia. Updates on Neonatal Chronic Lung Disease. Elsevier: 291–305. ISBN 9780323683531. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-68353-1.00020-8.
3. Davidson LM, Berkelhamer SK. (2017, Jan 6). Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. J Clin Med. 6 (1): 4. doi: 10.3390/jcm6010004. PMID: 28067830; PMCID: PMC5294957.
4. Duijts L, van Meel ER, Moschino L et al. (2020, Jan 2). European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. Eur Respir J. 55 (1): 1900788. doi: 10.1183/13993003.00788-2019. PMID: 31558663.
5. Eichenwald EC, Stark AR. (2021). Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features. UpToDate. Last updated Jul 28, 2021. URL: www.uptodate.com.
6. Ito M, Kato S, Saito M et al. (2023, Feb 14). Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Premature Infants: A Scoping Review for Identifying Risk Factors. Biomedicines. 11 (2): 553. doi: 10.3390/biomedicines11020553. PMID: 36831089; PMCID: PMC9953397.
7. Martin M, Smith L, Hofheimer JA et al. (2023, Mar). Bronchopulmonary dysplasia and neurobehavioural outcomes at birth and 2 years in infants born before 30 weeks. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 108 (2): 142–148. Epub 2022 Aug 23. doi: 10.1136/archdischild-2021-323405. PMID: 35999044; PMCID: PMC9947192.
8. McGrath–Morrow SA, Collaco JM. (2019, Jan-Dec). Bronchopulmonary dysplasia: what are its links to COPD? Ther Adv Respir Dis. 13: 1753466619892492. doi: 10.1177/1753466619892492. PMID: 31818194; PMCID: PMC6904782.
9. Moschino L, Bonadies L, Baraldi E. (2021, Nov). Lung growth and pulmonary function after prematurity and bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol. 56 (11): 3499–3508. Epub 2021 Mar 26. doi: 10.1002/ppul.25380. PMID: 33729686; PMCID: PMC8597033.
10. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC et al. (2015, Jan 22). Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. Eunice Kennedy Shriver National Institute of N Engl J Med. 372 (4): 331–340. doi: 10.1056/NEJMoa1403489. PMID: 25607427; PMCID: PMC4349362.
11. Pérez–Tarazona S, Rueda Esteban S, García–García ML et al. (2021, May). Working Group of Perinatal Respiratory Diseases of the Spanish Society of Pediatric Pulmonology. Respiratory outcomes of «new» bronchopulmonary dysplasia in adolescents: A multicenter study. Pediatr Pulmonol. 56 (5): 1205–1214. Epub 2020 Dec 22. doi: 10.1002/ppul.25226. PMID: 33314679; PMCID: PMC8246560.
12. Sahni M, Mowes AK. (2023, Jan). Bronchopulmonary Dysplasia. Feb 5. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 30969701. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969701/.
13. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. (2021, Jun). Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. J Matern Fetal Neonatal Med. 34 (11): 1721–1731. Epub 2019 Aug 9. doi: 10.1080/14767058.2019.1646240. PMID: 31397199.
14. Thébaud B, Goss KN, Laughon M et al. (2019, Nov 14). Bronchopulmonary dysplasia. Nat Rev Dis Primers. 5 (1): 78. doi: 10.1038/s41572-019-0127-7. PMID: 31727986; PMCID: PMC6986462.
15. Tracy MK, Berkelhamer SK. (2019, Apr 1). Bronchopulmonary Dysplasia and Pulmonary Outcomes of Prematurity. Pediatr Ann. 48 (4): e148–e153. doi: 10.3928/19382359-20190325-03. PMID: 30986315.
16. Wang SH, Tsao PN. (2020, Aug 25). Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia. Int J Mol Sci. 21 (17): 6112. doi: 10.3390/ijms21176112. PMID: 32854293; PMCID: PMC7503264.
17. Yang T, Shen Q, Wang S et al. (2022, Apr 12). Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a 5-year retrospective study. BMC Pediatr. 22 (1): 200. doi: 10.1186/s12887-022-03273-7. PMID: 35413820; PMCID: PMC9004103.

Відомості про авторів:
Товарницька Анна Олександрівна — аспірант каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, 9.
https://orcid.org/0000-0002-3486-3475.
Стаття надійшла до редакції 08.02.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 616-056.52-053.2:616.831.4:612.43/.45.018:615.356

О.В. Большова, Т.М. Маліновська, Н.А. Спринчук, Д.А. Кваченюк, І.В. Лукашук, В.Г. Пахомова, О.А. Вишневська, О.Я. Самсон

Вітамін D, вітамін D-зв'язуючий білок і паратгормон у дітей і підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 97-105; doi 10.15574/PP.2023.94.97

For citation: Bolshova OV, Malinovska TM, Sprynchuk NA, Kvacheniuk DA, Lukashuk IV, Pakhomova VG et al. (2023). Vitamin D, vitamin D-binding protein and parathyroid hormone in children and adolescents with obesity and dysfunction of the hypothalamus. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 97-105. doi: 10.15574/PP.2023.94.97.

За сучасними уявленнями, дисфункція гіпоталамусу (ДГ) — нейроендокринний синдром, обумовлений дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи, проявляється переважно гормонально-обмінними порушеннями і вегетативно-судинними розладами. Підліткове ожиріння в багатьох випадках пов'язане з ДГ та асоціюється з високим ризиком розвитку дефіциту вітаміну D (вітD). Ожиріння в асоціації з ДГ і дефіцитом вітD обумовлює серйозні проблеми зі здоров'ям, причому вісь вітD/паратгормон (ПТГ) відіграє потенційну роль в їхньому етіопатогенезі.

Мета — вивчити взаємозв'язок між рівнями вітD, віт D-зв'язуючого білка (ВD-ЗБ) і ПТГ у підлітків з ожирінням на тлі ДГ.

Матеріали та методи. Рівень у сироватці крові визначено імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США) у 87 дітей та підлітків із надлишковою масою тіла (МТ)/ожирінням на тлі ДГ віком від 10 до 16 років. Рівень ВD-ЗБ — за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) стандартним набором «Elabsciense Biotechnology Co.», Ltd (США). Рівень ПТГ — за допомогою ІФА стандартним набором «Monobind» (США).

Результати. Недостатність вітD виявлено у 32,2%, дефіцит — у 56,3% пацієнтів. Тяжкість ожиріння була пов'язана з рівнями вітD: зниження рівня вітD у дітей та підлітків із надлишковою МТ (69,30±5,14 нмоль/л) та I ст. ожиріння (52,60 ±4,17 нмоль/л), значний дефіцит вітD в осіб з II та III ст. ожиріння (36,20±3,75 нмоль/л, 23,10±3,12 нмоль/л, відповідно). Суттєве зниження вмісту вітD у пацієнтів з ожирінням супроводжувалося значним підвищенням рівня ПТГ. При ожирінні III ст. рівень ПТГ удвічі перевищував рівень ПТГ у практично здорових дітей і підлітків із нормальною МТ та у пацієнтів із надлишковою МТ ($p<0,05$). При індексі маси тіла (ІМТ) >30 кг/м^2 суттєве зниження вмісту вітD асоціювалося зі значним підвищенням рівня ПТГ та різким зниженням рівня ВD-ЗБ. Рівень ВD-ЗБ мав позитивну кореляцію з рівнем вітD та негативний зв'язок з ІМТ. Встановлено суттєве зниження вмісту ВD-ЗБ (58,71±18,43 нг/мл) порівняно з групою практично здорових дітей і підлітків із нормальною МТ (141,65±25,34 нг/мл) ($p<0,05$).

Висновки. Результати свідчать про наявність у дітей та підлітків із надлишковою МТ/ожирінням на тлі ДГ певних змін в осі ПТГ/вітD/ВD-ЗБ, які є складовою комплексного прояву захворювання. Підтримання адекватного статусу вітD може сприяти профілактиці виявлених порушень.

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: ожиріння, дисфункція гіпоталамуса, діти, вітамін D, паратгормон, вітамін D-зв'язуючий білок.

Vitamin D, vitamin D-binding protein and parathyroid hormone in children and adolescents with obesity and dysfunction of the hypothalamus

O.V. Bolshova, T.M. Malinovska, N.A. Sprynchuk, D.A. Kvacheniuk, I.V. Lukashuk, V.G. Pakhomova, O.A. Vyshnevska, O.Ya. Samson

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

According to modern concepts, hypothalamic dysfunction (HD) is a neuroendocrine syndrome caused by dysfunction of the hypothalamic-pituitary system and is manifested mainly by hormonal and metabolic disorders and vegetative-vascular disorders. Adolescent obesity, associated in many cases with HD, and with a high risk of developing vitamin D (vitD) deficiency. Obesity in association with HD and vitD deficiency causes serious health problems, and the vitD/parathyroid hormone (PTH) axis plays a potential role in their etiopathogenesis.

Purpose — to study the relationship between vitD, vitamin D-binding protein (VDBP) and parathyroid hormone levels in adolescents with obesity against the background of HD.

Materials and methods. The serum level of vitD was determined by the immunochemiluminescence method on microparticles (Abbott, USA) in 87 children and adolescents with overweight/obesity against the background of HD aged 10–16 years. The VDBP level was determined using enzyme-linked immunospecific assay (ELISA) with commercial standard kit Elabsciense Biotechnology Co., Ltd (USA). The PTH level — by immunochemiluminescence assay with commercial standard kit Monobind (USA).

Results. Insufficiency of vitD was noted in 32.2%, deficiency — in 56.3% of patients. The severity of obesity was associated with the levels of vitD: a decrease in the level of vitD in children and adolescents with overweight (69.30±5.14 nmol/l) and the I stage of obesity (52.60±4.17 nmol/l), a significant deficiency of vitD in persons with the II and III stages of obesity (36.20±3.75 nmol/l, 23.10±3.12 nmol/l respectively). A significant decrease of vitD level in obese patients was accompanied by a significant increase of the PTH level. In the III stage of obesity, the level of PTH was twice as high as the level of PTH in practically healthy children and adolescents with normal MT and in patients with excess body weight ($p<0.05$). With a body mass index (BMI) >30 kg/m^2, there was a significant decrease in the content of vitD, associated with a significant increase in the level of PTH and a sharp decrease in the level of VDBP. The level of VDBP had a positive correlation with vitD level and a negative relationship with BMI. A significant decrease in the content of VDBP (58.71±18.43 ng/ml)) was established in comparison with a group of practically healthy children and adolescents with normal body weight (141.65±25.34 ng/ml) ($p<0.05$).

Conclusions. The results indicate the presence of certain changes in the PTH/vitD/VDBP axis in children and adolescents with excess body weight/obesity against the background of HD, which are an integral part of the complex manifestation of the disease. Maintaining an adequate vitD status can contribute to the prevention of such disorders.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: hypothalamus dysfunction, obesity, children, vitamin D, parathyroid hormone, vitamin D-binding protein.

Вступ

Дисфункція гіпоталамусу (ДГ) у дітей та підлітків переважно супроводжується збільшенням маси тіла (МТ) — від надлишкової МТ до ожиріння III ст., у розвитку якого відіграють роль численні зовнішні, генетичні та гормональні фактори [24]. Дитяче ожиріння є проблемою в багатьох країнах світу [48]. Надмірна МТ у дитинстві та підлітковому віці є важливим фактором ризику ожиріння в дорослому віці, а також розвитку супутніх захворювань [6,29,34]. Високий індекс маси тіла (ІМТ) є фактором ризику серцево-судинних захворювань [11], захворювань опорно-рухового апарату [13,21] та цукрового діабету [42].

Дефіцит вітаміну D (вітD) значно поширений у популяції хворих на ожиріння, у тому числі в дітей [27,33,41,46,52]. Діти та підлітки з ожирінням мають вищий ризик дефіциту вітD. За даними метааналізу, відносний ризик зв'язку між ожирінням і дефіцитом вітD у педіатричній популяції становить 1,41 (95% ДІ: 1,26–1,59); p<0,01) [12]. F. Soheilipour, N.M. Hamidabad (2022) виявили у 64% дітей та підлітків із патологічним ожирінням дефіцит вітD [43]. Перехресне пілотне дослідження, проведене в педіатричному відділенні з лікування ожиріння університетської лікарні Лозанни, Швейцарія, виявило, що майже 9 із 10 підлітків з ожирінням мали гіповітаміноз D [35]. R. Akteretal (2022) встановив взаємозв'язок дитячого ожиріння з дефіцитом вітD і поліморфізмом гена рецептора вітD (VDR), таким як однонуклеотидний поліморфізм (SNP) TaqI, BsmI, ApaI, FokI і Cdx2 [1]. Основна роль вітD — підтримка гомеостазу кальцію і фосфору. Проте рецептори вітD (VDR) знаходяться в більшості клітин і тканин людини, що вказує на багато позаскелетних ефектів. Значну кількістьVDR виявлено в корі головного мозку та гіпокампі [17]. Кілька досліджень показали, що дефіцит вітD пов'язаний з маркерами серцево-судинних захворювань, такими як інсулінорезистентність [14], діабет 2-го типу [38], гіпертонія [49], дисліпідемія [23].

Експериментальні та клінічні дані свідчать про наявність впливу вітD на центральну нервову систему, а саме — на церебральну активність як в ембріональному, так і в дорослому мозку, сприяючи з'єднанню нейронних ланцюгів, відповідальних за рухову, емоційну та залежну від винагороди поведінку [5]. Дефіцит вітD має суттєвий вплив на виникнення низки неврологічних захворювань, пов'язаний з аномальним розвитком і функцією мозку, однак потенційна роль вітD у неврологічних захворюваннях здебільшого не відома [20]. У головному мозку людини 1,25-$(OH)_2D_3$ діє на префронтальну кору, гіпокамп, поясну звивину, таламус, гіпоталамус і чорну субстанцію [30]. Роль 1,25-$(OH)_2D_3$ у нейропротекції пояснюється його здатністю пригнічувати окислювальний стрес і запалення та регулювати багато нейротрофічних факторів [32]. Таким чином, не можна виключити вплив дефіциту вітD на клінічний перебіг і розвиток тих чи інших симптомів ДГ (у тому числі ожиріння) у дітей та підлітків, які страждають на ДГ.

У загальній популяції при ожирінні підвищується рівень паратгормона (ПТГ) у сироватці. ПТГ є основним стимулятором синтезу вітD у нирках, тоді як вітD чинить негативний зворотний зв'язок на секрецію ПТГ. Гіперпаратиреоз і дефіцит вітD причетні до різноманітних серцево-судинних станів, включаючи гіпертонію, атеросклероз, кальцифікацію судин і ниркову недостатність [25]. Крім класичних дій ПТГ, встановлено, що ПТГ і споріднений ПТГ-білок (ПТГрП), які мають один і той самий рецептор, керують ліполізом і термогенним програмуванням в адипоцитах [7]. S. Kir та співавт. показали, що ПТГ та ПТГрП є важливими медіаторами втрати жирової тканини та м'язової маси при раку та нирковій недостатності, регулюють метаболізм жирової і м'язової тканини; пухлинний ПТГрП викликає потемніння жирової тканини (тобто фенотипічна зміна від білих адипоцитів до бурих клітин) і стимулює експресію генів, що беруть участь у термогенезі, а це призводить до збільшення витрати енергії в стані спокою та до подальшої втрати МТ [26,28]. Недавнє експериментальне дослідження показало, що ПТГ запускає програму потемніння в клітинах-попередниках білих адипоцитів, виділених від людини [18].

Дослідження позаскелетних метаболічних ефектів осі ПТГ/вітD/вітD-зв'язуючого білка (ВD-ЗБ) сприяють кращому розумінню обміну речовин, однак зв'язок між вітD, ПТГ та ожирінням залишається спірним. Вивчення взаємовідносин ПТГ/вітD/ВD-ЗБ у дітей та підлітків при ожирінні на тлі ДГ заслуговує подальшого вивчення для підвищення ефективності лікування.

Мета дослідження — вивчити взаємозв'язок між рівнями вітD, ВD-ЗБ і ПТГ у підлітків з ожирінням на тлі ДГ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 87 дітей та підлітків з ожирінням (із них 40 хлопчиків і 47 дівчаток) віком від 10 до 16 років (середній вік хлопчиків — 14,75±0,43 року, середній вік дівчат — 14,06±0,29 року), які пройшли обстеження та лікування у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». У дослідженні взяли участь пацієнти, які не отримували препаратів кальцію, вітD упродовж ⩾6 місяців. *Критерії вилучення*: ожиріння внаслідок інших ендокринних захворювань, травм гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, генетичних синдромів.

Для вивчення показників фізичного розвитку використано антропометричні методи (вимірювання зросту за допомогою стадіометра «Harpender stadiometr» («Holtain Ltd», Велика Британія), МТ — за допомогою електронних вагів «Tanita BC587» (Японія), окружність талії (ОТ) і стегон (ОС) та їхнього співвідношення (ОТ/ОС). Індекс МТ (ІМТ) визначено як відношення МТ (кг) до зросту (м) у квадраті. Величину ІМТ оцінено за перцентильними кривими окремо для дівчаток та хлопчиків згідно з наказом МОЗ України № 1732 від 24.09.2022. Ожиріння діагностовано, якщо ІМТ перевищував 97-й перцентиль відповідно до статі та віку. При значеннях ОТ/ОС >0,85 у дівчаток та >0,9 у хлопчиків констатовано абдомінальним (абдомінально-вісцеральну) або андроїдну форму ожиріння; індекс ОТ/ОС, менший за вказані значення, відповідав глютеофеморальному або гіноїдному типу ожиріння.

Надлишкову МТ діагностовано в 39 (44,8%) пацієнтів, ожиріння I ступеня (ст.) — у 23 (26,4%) дітей, II ст. — у 16 (18,4%) дітей, III ст. — у 9 (10,4%) дітей.

Залежно від показника індексу ОТ/ОС, серед пацієнтів з ожирінням (48 дітей) було 32 (66,7%) пацієнти з абдомінальним типом жировідкладення та 16 (33,3%) пацієнтів із глютеофеморальним типом жировідкладення.

До дослідження також залучено 11 здорових дітей відповідного віку та статі (середній вік — 14,6±1,2 року).

Рівень вітD у сироватці крові визначено імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Результати оцінено відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists): до 50 нмоль/л — дефіцит вітD; від 50 до 75 нмоль/л — недостатність; понад 75 нмоль/л — норма, понад 100 нмоль/л — гіпервітаміноз [45].

Рівень BD-ЗБ визначено за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) стандартним комерційним набором «Elabsciense Biotechnology Co.», Ltd (США). Рівень ПТГ визначено за допомогою ІФА стандартним комерційним набором «Monobind» (США).

Статистичні методи. Статистичну обробку отриманих даних здійснено в середовищі пакета «Excel 2003 for Windows XP». Для перевірки нормальності розподілу рядів використано критерій Шапіро—Уілка, нормально розподіленими прийнято ряди, у яких достовірність критерію перевищувала 0,05. Дані наведено у вигляді медіани та 1–3 квартилей, також у вигляді середнього значення та стандартної похибки для зіставлення з іншими авторами. Для міжгрупових порівнянь використано непараметричний критерій Манна—Уітні. Обраховано непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена між показниками, достовірно значущими прийнято значення $p<0,05$. Розрахунки та побудову графіків проведено за допомогою «Microsoft Excel», SPSS, R.

Дослідження виконано відповідно до основних положень біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013). Комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» під час дослідження не виявлено порушень морально-правових норм. Інформовану згоду отримано від учасників та їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

Зріст хлопчиків становив 167,17±2,47 см, дівчаток — 163,68±1,11 см.

Оцінено статус вітD у дітей з різною масою тіла. Медіана вітD у дітей з ожирінням становила 43,49 нмоль/л (32,4–53,9). Дефіцит вітD мав місце у 49 (56,3%) пацієнтів, недостатність — у 28 (32,2%) дітей, а нормальна забезпеченість — лише у 10 (11,5%) осіб з ожирінням на тлі ДГ. Аналіз вітD у групі практично здорових дітей і підлітків із нормальною МТ показав дефіцит вітD у 2 (18,2%) осіб, недостатність — у 7 (63,6%) осіб, нормальну забезпеченість — у 2 (18,2%) осіб. Середній рівень вітD у практично здорових

Таблиця 1

Показники рівнів вітаміну D і паратгормона в дітей і підлітків із різним ступенем ожиріння

Показник	Практично здорові особи (n=11)	Діти з надлишковою масою тіла (n=39)	Діти з ожирінням I ст. (n=23)	Діти з ожирінням II ст. (n=16)	Діти з ожирінням III ст. (n=9)
ІМТ, кг/м^2	21,16±0,81	29,25±0,7*	32,12±1,07*,**	37,69±2,38*,**,***	40,2±4,41*,**,***,#
ПТГ, pg/ml	32,87±3,28	23,21±3,1	40,11±5,63	41,33±4,34	71,67±4,26*/**
25(OH)D, нмоль/л	79,3 ±4,11	69,3 ±5,14	52,6 ±4,17	36,2 ±3,75*	23,1 ±3,12*/**

Примітки: * — різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p<0,05); ** — різниця вірогідна порівняно з показником у дітей із надлишковою масою тіла (p<0,05); *** — різниця вірогідна порівняно з показником у дітей з ожирінням I ступеня (p<0,05); # — різниця вірогідна порівняно з показником у дітей з ожирінням II ступеня (p<0,05).

Таблиця 2

Середні величини індексу маси тіла та рівень 25(OH)D у хворих на ожиріння залежно від типу жировідкладення

Показник	Абдомінальне жировідкладення (n=32)	Глютеофеморальне жировідкладення (n=16)
ІМТ, кг/м^2	35,2±3,07	28,7±2,4
вітD, нмоль/л	49,3±4,14	57,6±4,37

осіб групи становив 79,3±4,11 нмоль/л. Медіана 25(OH)D у практично здорових осіб дорівнювала 70,8 нмоль/л (42,2–99,9).

Отримані дані співпадають із результатами інших дослідників, які визначають наявність гіповітамінозу D в осіб з ожирінням [36]. Основною гіпотезою низького вмісту вітD при ожирінні залишається думка про поглинання вітD жировою тканиною, надлишки якої присутні при ожирінні [50]. Як свідчить метааналіз, діти і підлітки з надмірною МТ мають більшу поширеність дефіциту вітD, що спричинено надмірним поглинанням жиророзчинного вітD жировою тканиною, знижуючи його біодоступність зі шкіри та їжі [9,12]. Крім того, визначено зворотну кореляцію адипонектину з ожирінням і позитивну його кореляцію з рівнем вітD [51]. У нашому дослідженні переважна частка пацієнтів була пубертатного віку і мала суттєву недостатність вітD, що співпадає з даними деяких авторів, які вказують на вищий рівень поширеності дефіциту вітD у дітей і підлітків з ожирінням у пубертатному періоді порівняно з препубертатним [4,16].

За результатами наведеного дослідження, тяжкість ожиріння була пов'язана з рівнями вітD. Так, порівняльний аналіз вмісту вітD залежно від тяжкості ожиріння показав зниження його рівня в дітей і підлітків із надлишковою МТ (69,30±5,14 нмоль/л) та I ст. ожиріння (52,60 ±4,17 нмоль/л), а також значний дефіцит вітD в осіб із II та III ст. ожиріння (36,20±3,75 нмоль/л та 23,10±3,12 нмоль/л, відповідно) (табл. 1).

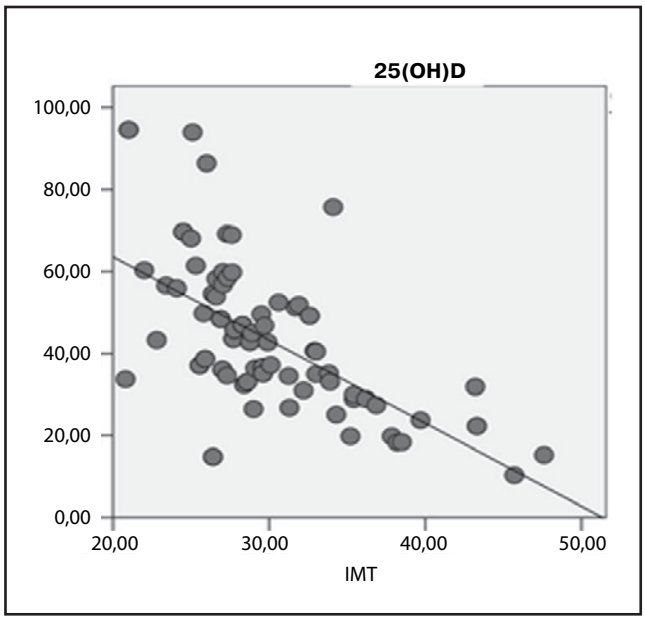
Схожі дані отримали C.B. Turer та співавт. (2013), які показали, що половина дітей із тяжким ожирінням мають гіповітаміноз D і більш ніж удвічі вищий ризик розвитку дефіциту вітD порівняно з дітьми з нормальною масою тіла [46]. Однак, на відміну від наших спостережень, які показали вірогідну різницю між рівнем вітD при надлишковій МТ та ожирінні III ст., інші автори не виявили різниці між дітьми з надмірною МТ і дітьми з тяжким ожирінням щодо рівнів вітD [35].

За результатами аналізу вмісту вітD у дітей з ожирінням при різних формах жировідкладення статистично вірогідної різниці у вмісті вітD при абдомінальному та глютеофеморальному ожирінні не виявлено (табл. 2).

Дослідження, проведене в США, показує високу частку (85%) дорослих з ожирінням, які мають рівень 25OHD у сироватці крові менше 30 нг/мл [40]. Вважають, що основні патогенетичні механізми, пов'язані з низьким вмістом вітD при ожирінні, включають об'ємне розведення, секвестрацію в жирову тканину, обмежений вплив сонячного світла та зниження синтезу вітD у жировій тканині та печінці. Також низький рівень вітD пов'язують із диференціюванням та зростанням жирової тканини, що призводить до ожиріння або за рахунок регуляції експресії генів, або за рахунок модуляції ПТГ, кальцію та лептину [22].

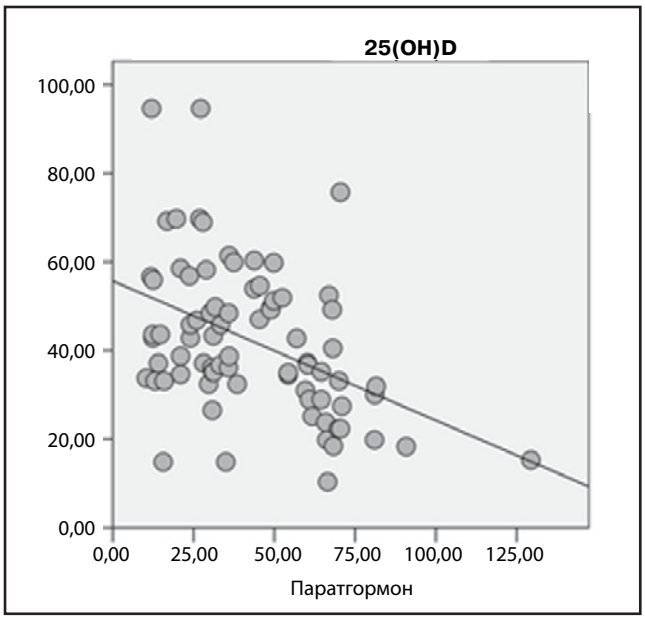
За даними нашого дослідження встановлено залежність між величиною ІМТ та рівнем вітD — із підвищенням ІМТ рівень вітD знижувався в 38,0% обстежених (рис. 1).

Суттєве зниження вмісту вітD у пацієнтів супроводжувалося значним підвищенням рівня ПТГ (рис. 2), що співпадає з дослідженням взаємозв'язку між статусом вітD і рівнем ПТГ



Примітка: R2=0,38; p=0,000

Рис. 1. Лінійна залежність між вітаміном D та індексом маси тіла



Примітка: R2=0,188 p=0,000

Рис. 2. Лінійна залежність між рівнем вітаміну D і паратгормона

Таблиця 3

Порівняльна характеристика показників у дітей і підлітків залежно від індексу маси тіла

Показник	ІМТ >30 кг/м²		ІМТ <29 кг/м²		Нормальний ІМТ	
	хлопчики n=19	дівчата n=21	хлопчики n=22	дівчата n=25	хлопчики n=5	дівчата n=6
Вік на момент госпіталізації, роки	14,75±0,43	14,06±0,29	14,96±0,13	14,33±0,29	14,6 ±1,12	15,1 ± 0,92
Зріст, см	167,17±2,47	163,68±1,11	156,73±1,47	152,24±1,11	160,73±1,17	155,14±1,21
МТ, кг	97,72±4,03*,**	99,16±2,23*,**	62,12±3,12*	58,51±2,33*	54,15±2,12	50,06±2,17
ІМТ, кг/м²	34,04±0,96*,**	35,89±0,71*,**	24,79±0,76*	24,62±0,61*	21,16±0,81	21,76±0,62
ВітD, нмоль/л	38,18±2,62*,**	31,05±2,81*,**	60,01±2,21*	57,69±2,28*	79,3 ±4,11	81,1±3,24
ПТГ, пг/мл	71,67±4,62*,**	69,06±3,27*,**	24,18±3,11	26,13±2,27	32,87±3,28	30,64±3,18
ВD-ЗБ, нг/мл	58,97±7,56*,**	56,48±7,61*,**	99,42±8,16	128,48±7,41	141,65±9,34	154,56±9,64

Примітки: * — різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p<0,05); ** — різниця вірогідна порівняно з показником у дітей з ІМТ <29 кг/м² (p<0,05).

у сироватці, яке показує значущу та негативну кореляцію між цими показниками (p<0,005) [3]. У 18,8% обстежених рівень вітD знижувався з підвищенням рівня ПТГ.

Проведено аналіз вмісту ПТГ та вітD залежно від ІМТ пацієнтів. При ІМТ <29 кг/м² на тлі недостатності вітD вміст ПТГ практично не відрізнявся від показників у дітей з нормальним ІМТ, тоді як при ІМТ >30 кг/м² відмічалося суттєве зниження вмісту вітD, асоційоване зі значним підвищенням рівня ПТГ(табл. 3).

При ожирінні ІІІ ст. рівень ПТГ удвічі перевищував рівень ПТГ у групі дітей з нормальною МТ (p<0,05) та в пацієнтів із надлишковою МТ (p<0,05) (табл. 1).

Рівні ПТГ у групі хворих з ожирінням були суттєво вищими, ніж у хворих із надлишковою МТ (p=0,000) (рис. 3).

Відомо, що ВD-ЗБ виконує роль зв'язування і транспортування вітD та його метаболітів до органів-мішеней, має найвищу спорідненість для вітD [47]. Найважливіша роль ВD-ЗБ пов'язана переважно з вітD$_3$, збільшуючи його біологічний період напіврозпаду, подовжуючи тривалість його дії, захищаючи тканини від його надмірної дії, обмежуючи його дію на рівні тканини та сприяючи нирковій реабсорбції [31]; ВD-ЗБ також зв'язує жирні кислоти та мономери актину [10], запобігаючи їхній полімеризації, яка може бути шкідливою для кровоносної системи. ВD-ЗБ може виконувати імунні функції незалежно від його ролі як транспортера вітD. Низький рівень ВD-ЗБ асоціюється з високою біодоступністю D$_3$ у тканинах [15]. Результати наших досліджень показали, що ВD-ЗБ має позитивну кореляцію з рівнем загального вітD

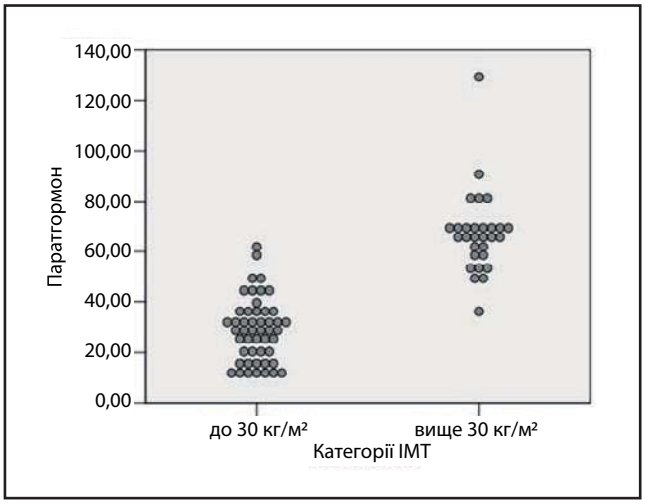


Рис. 3. Рівні паратгормона залежно від індексу маси тіла

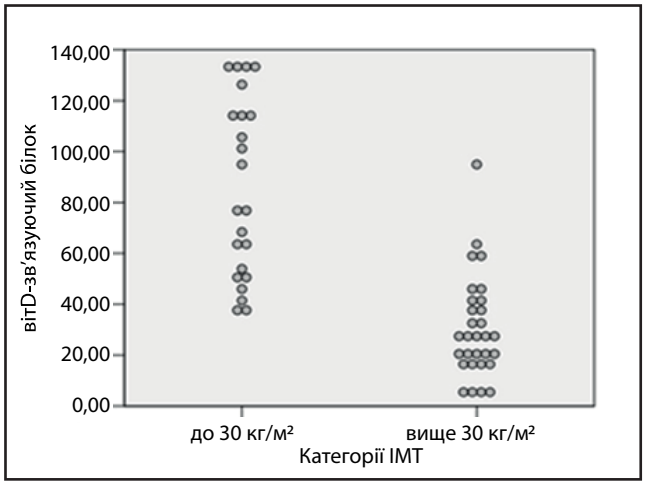


Рис. 4. Рівні вітамін D-зв'язуючого білка залежно від індексу маси тіла

і негативно пов'язаний з ІМТ, що співпадає з даними Domenico Corica та співавт. (2019) [8].

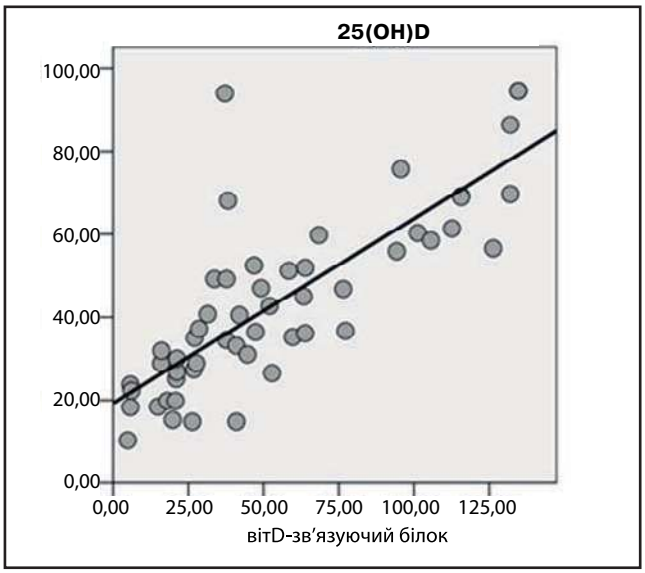
За даними нашого дослідження, у пацієнтів із надмірною МТ та ожирінням встановлено суттєве зниження вмісту ВD-ЗБ (58,71±18,43 нг/мл) порівняно з групою дітей із нормальною МТ (141,65±25,34 нг/мл) ($p<0,05$). Рівні ВD-ЗБ були достовірно нижчими у групі хворих з ожирінням (ІМТ>30 кг/м^2) ($p=0,000$) (рис. 4).

Також встановлено, що у 63,6% спостережень із підвищенням ВD-ЗБ зростав рівень вітD (рис. 5).

ВD-ЗБ відіграє роль у підтримуванні загального рівня вітD в організмі та в регулюванні кількості вільного (незв'язаного) вітD, доступного для використання певними тканинами та типами клітин [39]. Інститут медицини (США) і Робоча група Ендокринологічного товариства вітD пропонують прийняти рівень вітD 50 нмоль/л як критичний поріг забезпеченості організму вітD [2,19]. Поряд із цим, рівень ВD-ЗБ у дослідженнях Tudor Lucian Pop та співавт. (2022) не залежить від рівня вітD у сироватці крові, навіть якщо він дефіцитний, корелюючи лише з рівнем 24,25-дигідроксихолекальциферолу, неактивного метаболіту 25(OH)D$_3$ [37].

За даними нашого дослідження, рівні ВD-ЗБ були достовірно нижчими в групі пацієнтів, які мали рівень вітD до 50 нмоль/л (медіана=28,54), порівняно з групою осіб, які мали рівень вітD понад 50 нмоль/л (медіана=103,4) ($p=0,000$ за критерієм Манна—Уітні) (рис. 6).

Медіана ПТГ у пацієнтів із рівнем вітD до 50 нмоль/л (медіана=38,5) достовірно не відрізнялася від пацієнтів із рівнем вітD понад



Примітка: R2=0,636; p=0,000.

Рис. 5. Лінійна залежність між вітаміном D і вітамін D-зв'язуючим білком

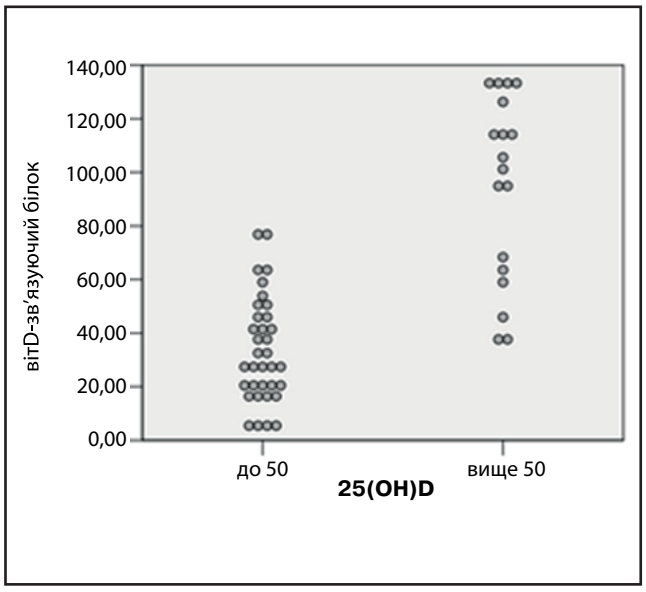


Рис. 6. Рівні вітамін D-зв'язуючого білка в пацієнтів із рівнем вітаміну D до 50 нмоль/л та понад 50 нмоль/л

50 нмоль/л (медіана=28,9), але була на рівні тенденції (p=0,055 за критерієм Манна—Уітні) (рис. 7).

Вважають, що на співвідношення між ПТГ і вітD у здорових дорослих незначно впливає ВD-ЗБ, доки не буде досягнуто крайніх значень концентрації ВD-ЗБ у сироватці крові та споживання вітD [44].

Отже, науковий інтерес до вітD та його метаболітів не обмежується вивченням їхніх класичних функцій, але й зосереджується на їхній ролі в патогенезі інших захворювань, зокрема ожиріння, та на здатності впливати на розвиток низки патологічних симптомів. Результати дослідження свідчать про наявність у дітей і підлітків із надлишковою МТ/ожирінням на тлі ДГ певних змін в осі ПТГ/вітD/ВD-ЗБ, які є складовою комплексного прояву захворювання. Підтримання адекватного статусу вітD може сприяти профілактиці виявлених порушень.

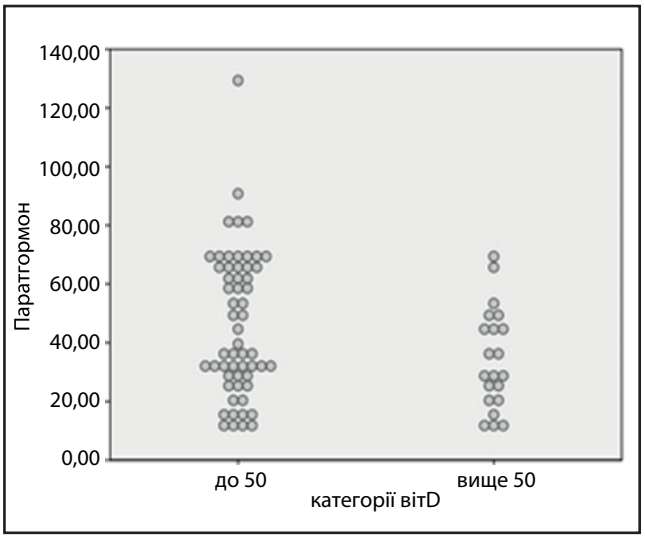


Рис. 7. Рівні паратгормона в пацієнтів із рівнем вітаміну D до 50 нмоль/л та понад 50 нмоль/л

Висновки

Недостатність/дефіцит вітD виявлено відповідно у 32,2% і 56,3% дітей і підлітків із надлишковою МТ/ожирінням на тлі ДГ. Встановлено залежність між величиною ІМТ та рівнем вітD — із підвищенням ІМТ рівень вітD знижувався у 38,0% обстежених. Не відмічено статистично достовірної різниці у вмісті вітD при абдомінальному та глютеофеморальному ожирінні.

Тяжкість ожиріння пов'язана з рівнем вітD — встановлено зниження рівня вітD у дітей і підлітків із надмірною МТ (69,30±5,14 нмоль/л) та I ст. ожиріння (52,60±4,17 нмоль/л), а також значний дефіцит вітD в осіб з II та III ст. ожиріння (36,20±3,75 нмоль/л та 23,10±3,12 нмоль/л, відповідно).

Суттєве зниження вмісту вітD у пацієнтів супроводжувалося значним підвищенням рівня ПТГ. Рівні ПТГ в групі хворих з ожирінням були суттєво вищими, ніж у хворих із надлишковою МТ. При ожирінні III ст. рівень ПТГ вдвічі перевищував рівень ПТГ у пацієнтів із нормальною МТ і в дітей з надлишковою МТ ($p<0,05$).

При ІМТ<29 кг/м^2 на тлі недостатності вітD вміст ПТГ практично не відрізнявся від показників у пацієнтів із нормальною МТ, водночас при ІМТ>30 кг/м^2 спостерігалося суттєве зниження вмісту вітD, асоційоване зі значним підвищенням рівня ПТГ.

Рівень ВD-ЗБ має позитивну кореляцію з рівнем вітD та негативно пов'язаний з ІМТ. У пацієнтів із надмірною МТ та ожирінням встановлено суттєве зниження вмісту ВD-ЗБ порівняно з групою пацієнтів із нормальною МТ ($p<0,05$). Рівні ВD-ЗБ були достовірно нижчими у групі хворих з ожирінням. У 63,6% спостережень відмічалося зростання рівня вітD із підвищенням ВD-ЗБ. При ІМТ>30 кг/м^2 спостерігалося різке зниження рівня ВD-ЗБ.

Рівень вітD до 50 нмоль/л асоціювався з вірогідно нижчими рівнями ВD-ЗБ порівняно з групою осіб, які мали рівень вітD понад 50 нмоль/л, водночас медіана ПТГ у групі з рівнем вітD до 50 нмоль/л достовірно не відрізнялася від групи з рівнем вітD понад 50 нмоль/л, але була на рівні тенденції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Akter R, Afrose A, Sharmin S, Rezwan R, Rahman MR, Neelotpol S. (2022). A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children. Biomed Pharmacother. 153: 113285. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113285.
2. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch—Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A et al. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 74 (11): 1498–1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.

3. Bahlous A, Krir A, Mrad M, Bouksila M, Kalai S, Kilani O et al. (2022). Vitamin D in healthy Tunisian population: Preliminary results. J Med Biochem. 41 (2): 168–175. doi: 10.5937/jomb0-30247.
4. Barja–Fernández S, Aguilera CM, Martínez–Silva I, Vazquez R, Gil–Campos M, Olza et al. (2018). 25-Hydroxyvitamin D levels of children are inversely related to adiposity assessed by body mass index. J Physiol Biochem. 74 (1): 111–118. doi: 10.1007/s13105-017-0581-1.
5. Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. (2019). Vitamin D and the nervous system. Neurol Res. 41 (9): 827–835. doi: 10.1080/01616412.2019.1622872.
6. Botsyurko VI. (2014). Hypothalamic syndrome. In 100 selected lectures on endocrinology (second edition). Eds. Yu.I. Karachentsev, A.V. Kazakov, N.A. Kravchun, I.M. Ilyina. Kharkov: «S.A.M.»: 776–781.
7. Chun RF. (2012). New perspectives on the vitamin D binding protein. Cell Biochem Funct. 30 (6): 445–456. doi: 10.1002/cbf.2835.
8. Corica D, Zusi C, Olivieri F, Marigliano M, Piona C, Fornari E et al. (2019). Vitamin D affects insulin sensitivity and β-cell function in obese non-diabetic youths. Eur J Endocrinol. 181 (4): 439–450. doi: 10.1530/EJE-19-0369.
9. Cunha KA, Magalhães EI, Loureiro LM, Sant'Ana LF, Ribeiro AQ, Novaes JF. (2015). Calcium intake, serum vitamin D and obesity in children: is there an association? Rev Paul Pediatr. 33 (2): 222–229. doi: 10.1016/j.rpped.2015.03.001.
10. Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. (2015, Oct). Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 29 (5): 773–786. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.006.
11. Emerging Risk Factors Collaboration; Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L et al. (2011). Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet. 377 (9771): 1085–1095. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0.
12. Fiamenghi VI, Mello ED. (2021). Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. J Pediatr (Rio J). 97 (3): 273–279. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.006.
13. Frolova TV, Osman NS. (2022). Structural and functional state of bone tissue in children during the second growth spurt. Modern Pediatrics. Ukraine. 1 (121): 31–35. doi: 10.15574/SP.2022.121.31.
14. Fu Z, Xu C, Shu Y, Xie Z, Lu C, Mo X. (2020). Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with obesity and metabolic parameters in US children. Public Health Nutr. 23 (7): 1214–1222. doi: 10.1017/S1368980019001137.
15. Grama A, Burac L, Aldea CO, Bulata B, Delean D, Samasca G et al. (2020). Vitamin D-binding protein (Gc-globulin) in acute liver failure in children. Diagnostics (Basel). 10 (5): 278. doi: 10.3390/diagnostics10050278.
16. Gutiérrez Medina S, Gavela–Pérez T, Domínguez–Garrido MN, Gutiérrez–Moreno E, Rovira A, Garcés C, Soriano–Guillén L. (2015). The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance. J Pediatr Endocrinol Metab. 28 (1–2): 105–110. doi: 10.1515/jpem-2014-0033.
17. Harms LR, Cowin G, Eyles DW, Kurniawan ND, McGrath JJ, Burne TH. (2012). Neuroanatomy and psychomimetic-induced locomotion in C57BL/6J and 129/X1SvJ mice exposed to developmental vitamin D deficiency. Behav Brain Res. 230 (1): 125–131. doi: 10.1016/j.bbr.2012.02.007.
18. Hedesan OC, Fenzl A, Digruber A, Spirk K, Baumgartner–Parzer S, Bilban M, et al. (2019). Parathyroid hormone induces a browning program in human white adipocytes. Int J Obes (Lond). 43 (6): 1319–1324. doi: 10.1038/s41366-018-0266-z.
19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff–Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Holmøy T, Moen SM. (2010). Assessing vitamin D in the central nervous system. Acta Neurol Scand Suppl. 190: 88–92. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01383.x.
20. Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y et al. (2012). Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine. 79 (3): 291–297. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015.
21. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, Christodoulatos GS, Magkos F, Dalamaga M. (2021). Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. Curr Obes Rep. 10 (2): 162–180. doi: 10.1007/s13679-021-00433-1.
22. Kelishadi R, Farajzadegan Z, Bahreynian M. (2014). Association between vitamin D status and lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Int J Food Sci Nutr. 65 (4): 404–410. doi: 10.3109/09637486.2014.886186.
23. Khizhnyak OO, Plekhova EI, Sulima TN. (2003). The role of hereditary and environmental factors in the formation of the hypothalamic syndrome of the pubertal period in boys. Endocrinology. 8 (2): 221–227.
24. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. (2016). PTH and vitamin D. Compr Physiol. 6 (2): 561–601. doi: 10.1002/cphy.c140071.
25. Kir S, Komaba H, Garcia AP, Economopoulos KP, Liu W, Lanske B et al. (2016). PTH/PTHrP receptor mediates cachexia in models of kidney failure and cancer. Cell Metab. 23 (2): 315–323. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.003.
26. Kir S, White JP, Kleiner S, Kazak L, Cohen P, Baracos VE, Spiegelman BM. (2014). Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. Nature. 513 (7516): 100–104. doi: 10.1038/nature13528.
27. Klish WJ, Skelton JA. (2019). Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents. Up To Date: 12–26.
28. Kumar S, Kelly AS. (2017). Review of childhood obesity: From epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. Mayo Clin Proc. 92 (2): 251–265. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017.
29. Lang F, Ma K, Leibrock CB. (2019). $1,25(OH)_2D_3$ in brain function and neuropsychiatric disease. Neurosignals. 27 (1): 40–49. doi: 10.33594/000000182.
30. Lee WM, Emerson DL, Werner PA, Arnaud P, Goldschmidt–Clermont P, Galbraith RM. (1985, Mar–Apr). Decreased serum group-specific component protein levels and complexes with actin in fulminant hepatic necrosis. Hepatology. 5 (2): 271–275. doi: 10.1002/hep.1840050220.
31. Lin CI, Chang YC, Kao NJ, Lee WJ, Cross TW, Lin SH. (2020). $1,25(OH)_2D_3$ alleviates Aβ(25-35)-induced tau hyperphosphorylation, excessive reactive oxygen species, and apoptosis through interplay with glial cell line-derived neurotrophic factor signaling in SH-SY5Y cells. Int J Mol Sci. 21 (12): 4215. doi: 10.3390/ijms21124215.

32. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2021). Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine. Modern pediatrics. Ukraine. 4 (116): 36–45. doi: 10.15574/SP.2021.116.36.
33. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 390 (10113): 2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
34. Patriota P, Borloz S, Ruiz I, Bouthors T, Rezzi S, Marques–Vidal P, Hauschild M. (2022). High prevalence of hypovitaminosis D in adolescents attending a Reference Centre for the Treatment of Obesity in Switzerland. Children (Basel). 9 (10): 1527. doi: 10.3390/children9101527.
35. Pereira–Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 16 (4): 341–349. doi: 10.1111/obr.12239.
36. Pop TL, Sîrbe C, Benţa G, Mititelu A, Grama A. (2022). The role of vitamin D and vitamin D binding protein in chronic liver diseases. Int J Mol Sci. 23 (18): 10705. doi: 10.3390/ijms231810705.
37. Rafiq S, Jeppesen PB. (2018). Is hypovitaminosis D related to incidence of type 2 diabetes and high fasting glucose level in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis of Observational Studies. Nutrients. 10 (1): 59. doi: 10.3390/nu10010059.
38. Rendina–Ruedy E, Rosen CJ. (2022). Parathyroid hormone (PTH) regulation of metabolic homeostasis: An old dog teaches us new tricks. Mol Metab. 60: 101480. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101480.
39. Samuel L, Borrell LN. (2013). The effect of body mass index on optimal vitamin D status in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2006. Ann Epidemiol. 23 (7): 409–414. doi: 10.1016/j.annepidem.2013.05.011.
40. Shulhai AMA, Pavlyshyn HA, Shulhai OM. (2019). Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. Arch Balk Med Union. 54 (1): 57–63. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.1.08.
41. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D et al. (2013). The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. PLoS One. 8 (7): e65174. doi: 10.1371/journal.pone.0065174.
42. Soheilipour F, Hamidabad NM. (2022). Vitamin D and calcium status among adolescents with morbid obesity undergoing bariatric surgery. Obes Surg. 2 (3): 738–741. doi: 10.1007/s11695-021-05809-9.
43. Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR. (2021). Vitamin D and vitamin D binding protein: the inseparable duo in COVID-19. J Endocrinol Invest. 44 (10): 2323–2324. doi: 10.1007/s40618-021-01573-w.
44. Ströhle A. (2011). The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal. Med Monatsschr Pharm. 34 (8): 291–298.
45. Turer CB, Lin H, Flores G. (2013). Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. Pediatrics. 131 (1): e152–61. doi: 10.1542/peds.2012-1711.
46. Van Cromphaut SJ, Rummens K, Stockmans I, Van Herck E, Dijcks FA, Ederveen AG et al. (2003). Intestinal calcium transporter genes are upregulated by estrogens and the reproductive cycle through vitamin D receptor-independent mechanisms. J Bone Miner Res. 18 (10): 1725–1736. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.10.1725.
47. Wakayo T, Whiting SJ, Belachew T. (2016). Vitamin D deficiency is associated with overweight and/or obesity among schoolchildren in Central Ethiopia: A Cross-Sectional Study. Nutrients. 8 (4): 190. doi: 10.3390/nu8040190.
48. Wojcik M, Janus D, Kalicka–Kasperczyk A, Sztefko K, Starzyk JB. (2017). The potential impact of the hypovitaminosis D on metabolic complications in obese adolescents — Preliminary results. Ann Agric Environ Med. 24 (4): 636–639. doi: 10.5604/12321966.1230676.
49. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr. 72 (3): 690–693. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
50. Yanai H, Yoshida H. (2019). Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: Mechanisms and perspectives. Int J Mol Sci. 20 (5): 1190. doi: 10.3390/ijms20051190.
51. Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z et al. (2015). A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. Int J Clin Exp Med. 8 (9): 14977–14984.

Відомості про авторів:
Большова Олена Василівна — д.мед.н., проф., керівник відділу дитячої ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. https://orcid.org/0000-0003-1999-6031.
Маліновська Тетяна Миколаївна — к.мед.н., пров.н.с. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. https://orcid.org/0000-0002-6534-8433.
Спринчук Наталя Андріївна — д.мед.н., ст.н.с., зав. відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-13-80. https://orcid.org/0000-0002-6729-6323.
Кваченюк Дмитро Андрійович — лікар відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. https://orcid.org/0000-0002-4670-2716.
Лукашук Ірина Вікторівна — к.мед.н., н.с. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. https://orcid.org/0000-0001-5850-7988.
Пахомова Вікторія Геннадіївна — к.мед.н., лікар ендокринолог дитячий відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. https://orcid.org/0000-0003-0044-4069.
Вишневська Ольга Анатоліївна — к.мед.н., ст.н.с., відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. https://orcid.org/0000-0002-8668-8381.
Самсон Оксана Ярославівна — к.мед.н., ст.н.с. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. Доц. каф. ендокринології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 205-49-46. https://orcid.org/0000-0002-9317-2367.
Стаття надійшла до редакції 28.02.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 611-018.74+616.1-053.2:616.98"2019"

О.М. Муквіч, Л.І. Омельченко, І.М. Матвієнко, Т.Б. Ігнатова, Н.М. Вдовіна

Розлади ендотеліальної функції в дітей, які перехворіли на інфекцію COVID-19

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 106-112; doi 10.15574/PP.2023.94.106

For citation: Mukvich OM, Omelchrnko LI, Matviyenko IN, Ignatova TB, Vdovina NM. (2023). Endothelial function disorders in children with COVID-19 infection: results of own study. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 106-112. doi: 10.15574/PP.2023.94.106.

Мета — вивчити особливості клінічного стану та стану ендотеліальної функції як одного з маркерів розвитку серцево-судинних захворювань у дітей після перенесеної інфекції, викликаної SARS-CoV-2.

Матеріали та методи. Групу дослідження становили 70 дітей віком 7–14 років без хронічної патології, які перехворіли на COVID-19 та мали лабораторне підтвердження перенесеного захворювання. Оцінку функціонального стану ендотелію судин середнього калібру проведено за допомогою дослідження динаміки кровотоку в плечовій артерії та зміни її діаметра в стані спокою і під час реактивної гіперемії після оклюзійної проби. Статистичну обробку одержаних даних виконано за допомогою прикладного пакету програм «Statistica 10.0 for Windows» методом варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниць середніх величин розраховано t-критерій Стьюдента.

Результати. Вивчення стану ендотеліальної функції у власному дослідженні показало, що 85,4% дітей, які перехворіли на інфекцію COVID-19, мали ознаки ендотеліальної дисфункції, переважно у вигляді гіпоергічної (32,9%) та парадоксальної (30%) форм, тоді як нормоергічна функція ендотелію виявлялася тільки в 14,6% дітей. У групі дітей, які не хворіли на COVID-19, за результатами оцінки функції ендотелію переважала нормоергічна форма (80,0% дітей), гіперергічна ендотеліальна дисфункція відмічалася у 13,3% дітей, гіпоергічна — у 6,7% дітей. Парадоксальна ендотеліальна дисфункція не спостерігалася в жодної дитини з цієї групи.

Висновки. Перенесений COVID-19 має негативні наслідки на функцію ендотелію і спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції незалежно від тяжкості перебігу хвороби. Отримані дані обґрунтовують необхідність подальшого дослідження з метою розроблення доступного та малозатратного алгоритму рутинного виявлення когорти дітей з маркерами ураження серцево-судинної системи для запобігання розвитку хронічної патології.

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 інтеаресів.

Ключові слова: діти, ендотеліальна дисфункція, постковідний синдром

Endothelial function disorders in children with COVID-19 infection: results of own study

O.M. Mukvich, L.I. Omelchrnko, I.N. Matviyenko, T.B. Ignatova, N.M. Vdovina

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

Purpose — to learn the features of clinical condition and state of endothelial function as the marker of the development of cardiovascular pathology in children who suffered from COVID-19.

Materials and methods. The research group consisted of 70 children aged 7–14 without chronic pathology who suffered from COVID-19 and had laboratory confirmation of the disease. Assessment of the functioning of the vessels' endothelium was done by studying the dynamics of blood flow in the brachial artery and changes of it diameter at rest and during reactive hyperemia after an occlusion test. Statistical assessment of the obtained data was carried out by the application package «Statistica 10.0 for Windows» using the method of variational statistics. Student's t-test was calculated to assess the reliability of mean values differences.

Results. The state of endothelial function show that 85.4% of children after COVID-19 infection had signs of endothelial dysfunction, mainly hypoergic (32.9%) and paradoxical (30%) forms, while normoergic function of the endothelium was found only in 14.6% of children. In the same time in the group of children who did not suffer from COVID-19, was found that the normorergic form registrated in 80.0%, hyperergic endothelial dysfunction was found in 13.3% of children, and hypoergic — in 6.7% of children. Paradoxical endothelial dysfunction was not found in any child from this group.

Conclusions. COVID-19 infection has negative consequences on the endothelium function and contributes to the development of endothelial dysfunction regardless of the severity of the disease course. Our results obtained the need of future study to develop an affordable and low-cost algorithm for routine use and identification of children with markers of lesion of cardiovascular system.

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 interests was declared by the authors.

Keywords: endothelial dysfunction, endothelial cell, post-acute coronavirus (COVID-19) syndrome.

Вступ

Існуючі на сьогодні переконливі літературні дані свідчать, що COVID-19 призводить до коротко- і довгострокових наслідків для здоров'я не тільки серед дорослого населення, але й серед дітей. Сучасні дослідження в когорті госпіталізованих дітей показують, що тривалі симптоми, а також емоційні та поведінкові порушення тривають протягом кількох місяців після виписки майже у чверті обстежених дітей, при цьому кожна десята дитина має мультисистемне ураження [19]. Майже 10–15% дітей незалежно від початкової тяжкості перебігу захворювання на COVID-19 мають тривалі клінічні симптоми [19]. І це саме та проблема, яка потребує подальших досліджень. На сьогодні світова медична спільнота вже дійшла узгодженої думки про формування в перехворілих на COVID-19 дітей постінфекційного запального синдрому, патологічні та віддалені наслідки якого широко не вивчені.

Пошкодження ендотелію є одним із ключових ланок патогенезу при COVID-19, а надалі й пусковим механізмом постковідного синдрому. Дослідження *in vitro* довели, що SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати епітеліоцити кровоносних судин людини [18], а пряме ураження ендотеліоцитів вірусом або опосередковане їх пошкодження імунними клітинами, цитокінами та вільними радикалами призводить до ендотеліальної дисфункції (ЕД), що підвищує ризик більш раннього розвитку віддалених серцево-судинних порушень у реконвалесцентів [6]. Результати аналізу чисельних описів аутопсій та біопсій показали, що ендотелій у хворих на COVID-19 унаслідок інвазії віріонів втрачає шар глікокаліксу, що поряд з активацією ангіотензинових рецепторів пригнічує тканинну активацію плазміногену, приводить до агрегації тромбоцитів та масивного вивільнення фактора Віллебранда й ініціації коагуляційного каскаду [22,26,28], а це спричиняє не тільки нову хвилю тромбоутворення [16], але й вторинне ушкодження ендотелію [17]. Активовані прозапальними цитокінами та хемокінами нейтрофіли і моноцити, прилипаючи до ендотеліальних клітин, вивільняють вільні радикали, які ще більше ушкоджують ендотелій, а подальша адгезія лейкоцитів і тромбоцитів до ушкодженого ендотелію судин викликає мікротромбоз судин, закупорку капілярів і подальше порушення кровотоку [21].

Низка патологічних процесів, зокрема, порушення мікроциркуляції і вазоконстрикції з подальшим розвитком ішемії органів, запалення та набряк тканин, порушення коагуляції [3], а також ураження ендотелію судин спричиняють розвиток системного фонового «тліючого» запалення в постковідний період, формуючи розвиток не тільки серцево-судинних захворювань, але й таких проблем, як цукровий діабет та ураження нирок [1,7,25,27].

Ураження коронавірусом у період гострої фази захворювання багатьох типів клітин організму людини також надалі визначає вид і тяжкість постковідних ускладнень [9,11,13]. На сьогодні вже доведено, що в дорослих пацієнтів унаслідок ураження ендотелію після перенесеної COVID-19 зростає ризик тромбоемболії на 25%; унаслідок ураження міокарда реєструються вазоконстрикції, аритмії та порушення перфузії та ішемічні зміни в міокарді, і на 22% зростає ризик розвитку інфаркту міокарда [12,27].

На сьогодні вже визначені чисельні предиктори розвитку серцево-судинних захворювань [4,24], серед яких є як лабораторні, так і інструментальні маркери. До біохімічних маркерів крові, що можуть визначити функцію ендотелію прямо або опосередковано, відносять показники окислених ліпопротеїдів низької щільності, кріоглобулінів, антифосфоліпідних антитіл, оксиду азоту (NO) тощо. До інструментальних маркерів можна віднести методи оцінки функціонального стану крупних і дрібних судин.

Для інструментальної оцінки ЕД використовується оклюзійна проба, основне призначення якої полягає в провокації постоклюзійної гіперемії та пов'язаних із нею реакцій судин. Уперше реактивна гіперемія описана в літературі німецьким патологом Юліем Конгеймом у 1872 р. як почервоніння шкіри після зняття артеріальної оклюзії, а в 1992 р. групою Давида Целермаєра проведена кількісна оцінка реактивної гіперемії за допомогою ультразвукового вимірювання постоклюзійного приросту діаметра плечової або стегнової артерії [23]. Основний параметр оклюзійної проби — це оцінка за допомогою відсоткового збільшення діаметра артерії, опосередкованого потоком — так звана *flow mediated vasodilatation* (або потік-опосередкована дилатація) (FMD). Принцип методики полягає в тому, що після припинення кровопостачання в тканинах накопичуються метаболіти, які призводять до компенсаторного розширення судин після відновлення кровообігу. У цей час механічна деформація шару

ендотеліоцитів активує калієві та хлоридні канали та G-білки, що призводить до зростання вмісту внутрішньоклітинного кальцію та секреції вазодилататорів (переважно NO, ендотеліального гіперполяризаційного фактора та простацикліну). І навпаки, зменшення напруги стимулює продукцію вазоконстриктора ендотеліїну-1. Величина вазодилататорної відповіді пропорційна кількості вазодилататорів та їхньому співвідношенню з кількістю вазоконстрикторів. Додатково на рівень постоклюзійної дилатації впливає водночас ступінь тиску крові, біодоступність ендотелію для вазоактивних речовин, концентрація кальцію та кінцева зміна діаметра судини. Слід зазначити, що постоклюзійні реакції макросудин, на відміну від мікроциркуляторних порушень, обумовлені іншими механізмами регуляції, зокрема, вимірювання FMD більшою мірою відображає продукцію NO. В умовах порушень функції ендотелію рівень останнього знижується, що і призводить до недостатнього розширення судин у процесі проведення оклюзійної проби. Тому FMD плечової артерії протягом реактивної гіперемії є актуальним маркером функції ендотелію та спроможний відображати функціональні здатності крупних судин.

За даними літератури, ЕД у дорослих, які перенесли COVID-19, зі зменшенням опосередкованого кровотоку плечової артерії у відповідь на гіперемію зберігається протягом тривалого часу. Навіть майже через рік (середній термін проведення дослідження — 327 діб після встановлення діагнозу) FMD була значно нижчою, хоча і не залежала від ступеня тяжкості перенесеного захворювання. Зазначений показник зворотно корелював із сироватковими рівнями прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-2, фактора некрозу пухлин α), що вказувало на те, що хронічне запалення ендотелію низького ступеня може зберігатися протягом тривалого періоду після одужання від COVID-19, а ЕД може зберігатися ще довше [8].

Додатково в дорослих пацієнтів, які нещодавно перехворіли на COVID-19, за даними оклюзійної проби виявлено зростання ригідності крупних судин, а також відмічено ще й збільшення ригідності артеріальної стінки за методом аппланаційної тонометрії та об'ємної сфігмографії, а також локальної жорсткості сонних артерій і порушення вуглеводного та ліпідного обмінів [2].

Під дією різних ушкоджувальних факторів здатність ендотеліальних клітин продукувати вазодилататори, зокрема NO, зменшується, а утворення вазоконстрикторів зберігається або, навпаки, зростає; активується система цитокінів, порушуються антитромбогенні властивості стінки судини. ЕД, яка виникає внаслідок прямої вірусної інвазії, лежить в основі мікросудинного ураження та мікроциркуляторного тромбозу, що призводить до розвитку системних проявів інфекції та віддалених наслідків у пацієнтів із COVID-19 незалежно від віку [5,19].

Зазначені судинні та коагуляційні порушення, що спостерігаються в дорослих пацієнтів із COVID-19, викликають занепокоєння у зв'язку з підвищеним ризиком більш раннього розвитку віддалених серцево-судинних порушень. Саме це обґрунтовує доцільність проведення аналогічних досліджень у дітей, а вивчення стану ендотеліальної функції обґрунтовує пошук малозатратних і високочутливих методів обстеження, що може допомогти забезпечити своєчасну діагностику та лікування цієї патології і знизити частоту серцево-судинної патології внаслідок перенесеної COVID-19.

Мета дослідження — вивчити особливості клінічного стану та стану ендотеліальної функції як одного з маркерів розвитку серцево-судинних захворювань у дітей після перенесеної інфекції, викликаної SARS-CoV-2.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено під час амбулаторного спостереження 70 дітей віком 7–14 років.

Тип дослідження: обсерваційне ретроспективне дослідження.

Критерії залучення: до дослідження залучено дві групи дітей:

– групу порівняння становили 15 здорових дітей без хронічної патології, які не хворіли на COVID-19.

– групу дослідження — 70 дітей віком 7–14 років без хронічної патології, які мали безсимптомний, легкий або помірний перебіг інфекції COVID-19 та лабораторне підтвердження перенесеного захворювання, зокрема, позитивний ПЛР-тест або позитивні IgG/IgM (через 3–6 місяців після перенесеної інфекції, викликаної вірусом SARS-CoV-2).

Критеріями діагностики легкого перебігу інфекції визначено такі симптоми: субфебрильна температура на початку захворювання, тривалістю 1–3 доби; нежить; першіння та біль у горлі; аносмія.

Таблиця 1

Клінічні симптоми в постковідному періоді в обстежених дітей

Клінічний симптом	Значення показника	
	абс.	%
Швидка втомлюваність	9	17
Відчуття серцебиття	8	15,1
Кардіалгія	7	13,2
Залишковий сухий кашель	12	22,8
Головний біль	9	17
Загальна слабкість	6	11,4
Дизсомнія	4	7,5
Періодичний біль у животі	5	9,4

Критеріями діагностики помірного перебігу інфекції визначено такі симптоми: фебрильна температура протягом 3–5 діб на початку захворювання; головний біль; міалгії; загальна слабкість; сухий кашель; біль у животі; діарея.

Усі діти, що були під спостереженням, на момент обстеження не мали вроджених, гострих і хронічних захворювань. За віком переважала кількість дітей шкільного віку (80,0%, n=56), когорта дітей пізнього дошкільного віку становила 20,0% (n=14). Більшість (58,7%, n=41) обстежених дітей мали легкий перебіг, а помірний перебіг — 25,6% (n=18) дітей, безсимптомний — 15,7% (n=11) дітей.

Оцінку функціонального стану ендотелію судин середнього калібру проведено за допомогою дослідження динаміки кровотоку в плечовій артерії та зміни її діаметра в стані спокою і під час реактивної гіперемії. Дослідження виконано на ультразвуковому апараті «Siemens Acuson X300» з вимірюванням внутрішньопросвітнього діаметра плечової артерії до та після навантаженої (оклюзивної) проби, після чого оцінено приріст діаметра плечової артерії під час реактивної гіперемії. Відповідно до загальноприйнятих стандартів, нормальна реакція артерії має відповідати збільшенню діаметра від 10,00% до 20,00% [23].

Статистичну обробку одержаних даних проведено за допомогою прикладного пакету програм «Statistica 10.0 for Windows» методом варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниць середніх величин розраховано t-критерій Стьюдента. Різниця між порівнювальними величинами вважалася достовірною при $p<0,05$.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Результати клінічного обстеження показали, що після перенесеної хвороби 75,7% (n=53) мали такі симптоми (табл. 1): швидка втомлюваність — 17% (n=9); відчуття серцебиття в стані спокою — 15,1% (n=8); кардіалгії — 13,2% (n=7); залишковий сухий кашель протягом 8 тижнів — 22,8% (n=12); головний біль — 17% (n=9), слабкість — 11,4% (n=6); дизсомнія — 7,5% (n=4). У деяких дітей спостерігалася комбінація декількох симптомів одночасно. Ці симптоми з'явились у проміжку від 4 тижнів до 12 тижнів після одужання і тривали протягом 1–3 місяців. Лише 24,3% (n=17) дітей на момент обстеження після перенесеної інфекції COVID-19 скарг не мали.

Отримані у власному дослідженні дані повністю збігаються з результатами дослідження CLoCk (2021), який показав високий рівень поширеності тривалих симптомів COVID-19 [24]: серед інфікованих SARS-CoV-2 через 4 тижні після захворювання 52,2% дітей повідомляли про один або кілька симптомів, а у 37,7% спостерігали щонайменше один симптом протягом 12 тижнів або довше. При цьому найчастіше через 3 місяці після COVID-19 серед дітей з інфекцією SARS-CoV-2, підтвердженою методом полімеразної ланцюгової реакції, порівняно з випадками негативного контролю зустрічалася втома та головний біль. У дітей старшого віку (12–17 років) виявлялися такі симптоми, як «туманність» мозку (когнітивна дисфункція, проблеми з пам'яттю та концентрацією уваги — 11,3%), поганий настрій (15,6%) [4].

Отже, отримані дані обґрунтовують необхідність подальшого дослідження для розроблення доступного та малозатратного алгоритму ру-

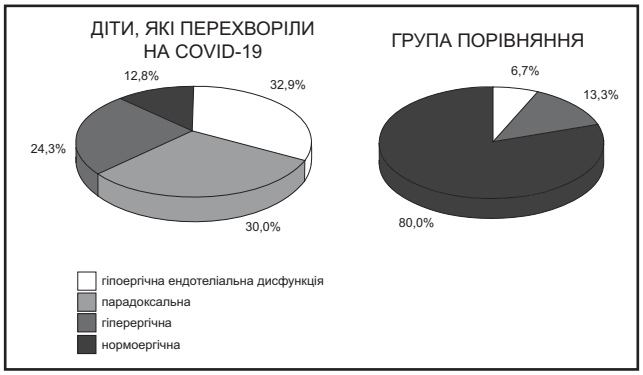


Рис. Типи ендотеліальної функції в дітей у постковідному періоді та здорових дітей

тинного обстеження дітей, що перехворіли на COVID 19, метою якого є виявлення когорти дітей з маркерами ураження та організації втручання для запобігання розвитку хронічної патології.

Відповідно до мети дослідження, в усіх дітей проведено оцінку стану функції ендотелію шляхом триплексного ультразвукового дослідження (проба з «реактивною гіперемією»). У результаті в когорті дітей, які перехворіли на COVID-19, виявлено такі типи ендотеліальної функції (рис.): переважала кількість дітей з гіпоергічною ЕД — 32,9% (n=23); парадоксальна ЕД відмічалася у 30% (n=21); гіперергічна — у 24,3% (n=17); нормоергічна — у 12,8% (n=9).

У групі порівняння за результатами оцінювання функцію ендотелію в дітей переважала нормоергічна форма (80,0%, n=12), гіперергічна ЕД відмічалася у 13,3% (n=2), а гіпоергічна — у 6,7% (n=1). Парадоксальна ЕД у здорових дітей не діагностувалася.

Отже, 87,1% (n=61) дітей, які перехворіли на інфекцію COVID-19, мали ознаки ЕД з переважанням гіпоергічної та парадоксальної форм.

З огляду на результати попередніх досліджень [10,14,15] можна зробити висновок, що COVID-19 має негативні наслідки на функцію ендотелію і спричиняє розвиток ЕД незалежно від тяжкості перебігу хвороби, що частіше обумовлено зниженням концентрації ендотеліїну-1 (вазоконстриктора) при нормальній концентрації NO (вазодилататора).

За даними попередніх досліджень [10,14,15,20], при гіперергічній формі ЕД спостерігаються високі показники вазодилатуючих факторів, зокрема NO, а це саме і призводить до того, що тонус судин знаходиться в напрузі. При гіпоергічній реакції на подразник відмічається достовірне зниження ендотеліїну при нормальній концентрації NO, що характерно для вазоконстрикції. При найбільш несприятливому типі ЕД (парадоксальний тип) у відповідь на оклюзію відбувається не розширення, а звуження судин: саме за такої реакції в крові реєструється значне підвищення ендотеліїну-1 (найпотужніший вазоконстрикторний фактор) та значне зниження NO (вазодилатуючий фактор). Пряма достовірна кореляція біохімічних показників (ендотеліїн-1 та NO) і типу ендотеліальної функції на підставі результатів попереднього дослідження [14,20] дає змогу екстраполювати ці результати на дані сучасного дослідження в когорті дітей, які перехворіли на COVID-19, із чітким розумінням біохімічних процесів залежно від типу ЕД. Такий підхід можна використати для клінічної характеристики та оцінки ступеня тяжкості наслідків перенесеного COVID-19.

У дослідженні проведено порівняльний аналіз висхідного діаметра плечової артерії між групами здорових і перехворілих на COVID-19 дітей (табл. 2) з аналізом швидкісних показників проби з реактивною гіперемією (як маркера ЕД).

За результатами дослідження в дітей з гіперергічним типом виявлено достовірне збільшення діаметра плечової артерії, при чому цей показник був вищим у когорті дітей, що перехворіли на COVID-19. Збільшення діаметра

Таблиця 2

Показники кровотоку плечової артерії під час проби з «реактивною гіперемією» в дітей, які перенесли інфекцію COVID-19, та здорових дітей

Показник	Значення показника кровотоку в плечовій артерій у дітей залежно від типу та групи							
	нормоергічний		гіперергічний		гіпоергічний		парадоксальний	
	діти, які хворіли на COVID-19 (n=9)	здорові діти (n=12)	діти, які хворіли на COVID-19 (n=17)	здорові діти (n=2)	діти, які хворіли на COVID-19 (n=23)	здорові діти (n=3)	діти, які хворіли на COVID-19 (n=21)	здорові діти (n=0)
Вихідний діаметр, мм	2,40±0,63	2,72±0,30	2,22±0,28	2,90±0,13	2,85±0,68	3,24±0,29	2,54±0,38	–
Приріст діаметра, %	(12,00±0,02)*	11,75±0,02	(35,42±8,58)*	27,4±3,72	(3,88±0,02)*	1,00±0,63	(2,04±0,25)*	–
Vps вихідний, см/с	(74,96±29,71)*	86,70±4,88	90,41±8,52	87,32±4,76	(76,27±16,76)*	90,06±7,84	(64,78±16,19)*	–
Приріст Vps, см/с	(14,89±2,4)*	22,37±6,58	24,01± 6,00	29,59±7,42	16,66±7,16	16,66±7,16	(21,82±0,26)*	–

Примітки: * — різниця достовірна порівняно зі здоровими дітьми, p<0,05; Vps — максимальна швидкість кровотоку.

плечової артерії спостерігалося також і в когорті перехворілих із гіпоергічним типом, тоді як у здорових дітей із гіпоергічним типом відмічалося стійке зниження діаметра плечової артерії, а у дітей з парадоксальним типом — зменшення діаметра плечової артерії у відповідь на подразник.

За результатами оцінювання швидкісних показників (пікова систолічна швидкість кровотоку) виявлено достовірну різницю між групою здорових дітей і перехворілих на COVID-19 саме з гіпоергічною реакцією на подразник. Важливим є приріст Vps (максимальна швидкість кровотоку): у групах перехворілих на COVID-19 з нормоергічною та гіперергічною реакцією він є достовірно нижчим порівняно з когортою здорових дітей із такою самою реакцією на подразник.

Висновки

Встановлено, що після перенесеної інфекції COVID-19 більшість (61,4%) обстежених дітей мали певні клінічні симптоми. Симптоми з'явились у проміжку від 4 тижнів до 12 тижнів після одужання, а тривалість постковідного синдрому становила 1–3 місяці і проявлялася частіше в дітей з помірним перебігом. Найчастішими проявами синдрому були швидка втомлюваність (17%), серцебиття (15,1%), кардіалгія (13,2%), головний біль (17%), залишковий сухий кашель (22,8%) і загальна слабкість (11,4%).

За результатами вивчення стану ендотеліальної функції виявлено, що 87,2% дітей, які перехворіли на інфекцію COVID-19, мали ознаки ЕД з переважанням гіпоергічної форми, водночас нормоергічна функція ендотелію відмічалася тільки у 12,8% дітей. У групі порівняння за даними оцінювання функції ендотелію в дітей переважала нормоергічна форма (80,0% дітей), гіперергічна ЕД спостерігалася у 13,3% дітей, гіпоергічна — у 6,7% дітей. Парадоксальна ЕД не виявлялася в жодної дитини, тоді як у групі дослідження частота парадоксальної реакції становила 30%.

Отримані дані обґрунтовують необхідність подальшого дослідження для розроблення доступного та малозатратного алгоритму рутинного обстеження дітей, що перехворіли на COVID-19, метою якого є виявлення когорти дітей з маркерами ураження та організації втручання для запобігання розвитку хронічної патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Anderson T, Meredith I, Yeung A, Frei B, Selwyn A, Ganz P. (1995). The effect of cholesterollowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. N. Engl. J. Med. 332: 488–493.
2. Avdeeva IV, Polezhaeva KN, Burko NV i dr. (2022). Vliyanie infektsii SARS-CoV-2 na strukturno-funktsionalnyie svoystva arteriy. University proceedings. Volga region. Medical sciences: 2. [Авдеева ИВ, Полежаева КН, Бурко НВ и др. (2022). Влияние инфекции SARS-CoV-2 на структурно-функциональные свойства артерий. University proceedings. Volga region. Medical sciences: 2]. doi: 10.21685/2072-3032-2022-2-2.
3. Bonetti P, Lerman L, Lerman A. (2003). Endothelial dysfunction — a marker of atherosclerotic risk. Arterioscl. Throm. Vas. 23: 168–175.
4. Bradley VC, Kuriwaki S, Isakov M et al. (2020). Unrepresentative big surveys significantly overes- timate US vaccine uptake. Nature: 695–700. doi: 10.1038/s41586-021-04198-4.
5. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK et al. (2020). Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS- CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. Lancet Child Adolesc Health. 4 (9): 669–677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7.
6. Flammer A, Anderson T, Celermajer D et al. (2012). The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. Circulation. 126: 753–767.
7. Flammer A, Sudano I, Hermann F et al. (2008). Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. Circulation. 117: 2262–2269.
8. Gao Y-P, Zhou W, Huang P-N et al. (2022). Persistent Endothelial Dysfunction in Coronavirus Disease-2019 Survivors Late After Recovery. Front. Med. 9: 809033. doi: 10.3389/fmed.2022.80903.
9. Gewaltig MT, Kojda G. (2002). Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. Cardiovasc. Res. 55 (2): 250–260. doi: 10.1016/S0008-6363(02)00327-9.
10. Ihnatova TB. (2015). State of endothelial function within the healthy children of the younger school age according to data of triplex ultrasonic research. Sovremennaya pediatriya. 8 (72): 54–56. [Ігнатова ТБ. (2015). Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними триплексного ультразвукового дослідження. Современная педиатрия. 8 (72): 54–56].
11. Jung F, Krüger–Genge A, Franke RP et al. (2020). COVID-19 and the endothelium. Clin. Hemorheol. Microcirc. 75 (1): 7–11. doi: 10.3233/CH-209007.
12. Kovalenko SV. (2020). Dosvid zastosuvannia metodiv syndromno-patohenetychnoi terapii pry pnevmonii, sprychynenii COVID-19, v umovakh pulmonolohichnoho viddilennia. Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia». 13–14: 481–482. [Коваленко СВ. (2020). Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. Медична

газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 13–14: 481–482].
13. Koyama Y. (2013). Endothelin systems in the brain: Involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues. Biomolecular Concepts. 4 (4): 335–347. doi: 10.1515/bmc-2013-0004.
14. Kvashnina L, Ignatova T. (2016). The condition within the healthy children of younger school age of an endothelial function according to a biochemical method of research. Perinatologiya i pediatriya. 4 (68): 86–88. [Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ. (2016). Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними біохімічного методу дослідження. Перинатология и педиатрия. 4 (68): 86–88]. doi: 10.15574/PP.2016.68.86.
15. Kvashnina LV, Ihnatova TB. (2015). Sposib otsinky endotelialnoi funktsii ditei. Patent Ukrainy na korysni modeli No. 97120. [Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ. (2015). Спосіб оцінки ендотеліальної функції дітей. Патент України на корисні моделі № 97120].
16. Maier CL, Truong AD, Auld SC et al. (2020). COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? Lancet. 395 (10239): 1758–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31209-5.
17. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. (2020). The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmun Rev. 19 (6): 102537. Epub 2020 Apr 3. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537. PMID: 32251717; PMCID: PMC7195002.
18. Monteil V, Prado P, Hagelkrüys A et al. (2020). Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. Cell. 181 (4): 905–913. e7. Epub 2020 Apr 24. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004. URL: https://www.cell.com/pbassets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf.
19. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). (2021). Information for Pediatric Healthcare Providers. URL: https://www.cdc.gov/mis/index.html (last accessed 25.06.2021).
20. NAMN Ukrainy. (2019). Zvit pro NDR Instytutu pediatrii, akusherstva i hinekolohii NAMN Ukrainy. 1: 1–57. [НАМН України. (2019). Звіт про НДР Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України. 1: 1–57].
21. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al. (2020). Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. JTH. 18 (7): 1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850.
22. Pober JS, Sessa WC. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. Nat Rev Immunol. 7: 803–815. doi: 10.1038/nri2171.
23. Sagaydachniy AA. (2018, Sep). Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. Regional Blood Circulation and Microcirculation. 17 (3): 5–22. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.
24. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B et al. (2021). Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). BMJ Open. 11 (8): e052838. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052838.
25. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Salvetti A. (1998). Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. J. Hypertens. 16: 447–456.
26. Urano T, Suzuki Y. (2012). Accelerated fibrinolysis and its propagation on vascular endothelial cells by secreted and retained tPA. J Biomed Biotechnol: 208108. doi: 10.1155/2012/20810846.
27. Varga Z, Flammer A, Steiger P et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet. 395 (2): 1417–1418.
28. Wright FL, Vogler TO, Moore EE et al. (2020). Fibrinolysis shutdowncorrelates to thromboembolic events in severe COVID-19 infection. J Am Coll Surg. 231 (2): 193–203.e1. Epub 2020 May 15. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007.

Відомості про авторів:
Муквіч Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0001-6405-4997.
Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., проф., гол.н.с. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0003-2989-9278.
Матвієнко Ірина Миколаївна — к.мед.н., ст.н.с. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-0031-9957.
Ігнатова Тетяна Борисівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-1052-0275.
Вдовіна Ніна Михайлівна — лікар-ординатор ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0003-3949-8857.
Стаття надійшла до редакції 05.03.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 616.314-085+616.314.17+613.96+613.84

І.С. Лісецька

Вплив комплексного лікування захворювань тканин пародонту на показники антиоксидантно-прооксидантних систем в осіб підліткового та юнацького віку

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 113-120; doi 10.15574/PP.2023.94.113

For citation: Lisetska IS. (2023). Influence of complex treatment of periodontal tissue diseases on the indices of antioxidant and prooxidant systems in teenagers and young adults. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 113-120. doi: 10.15574/PP.2023.94.113.

Мета — вивчити вплив комплексного лікування захворювань тканин пародонту на показники антиоксидантно-прооксидантних систем ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку.

Матеріали та методи. Вивчено біохімічні показники ротової рідини до та після лікування в 114 осіб підліткового та юнацького віку (від 15 до 24 років), яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, що палили традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, що палили електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, що палили пристрої для нагрівання тютюну (IQOSи); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички паління. Вивчено такі біохімічні показники: активність ферментів супероксиддисмутази і каталази, дієнові кон'югати і продукти, що реагують на тіобарбітурову кислоту, до та після лікування запропонованим комплексом: загально — «Квертин», «Супервіт» і «БіоГая ПроДентіс»; місцево — «Стомолік» і «Холісал» та традиційним лікуванням.

Результати. В осіб I групи активність супероксиддисмутази в ротовій рідині зменшилася в 1,4 раза порівняно з особами IV групи ($p<0,05$); в осіб II та III груп — в 1,2 раза порівняно з особами, що не палять ($p<0,05$). В осіб I групи активність ферменту каталази значно знизилася (у 2,6 раза) порівняно з особами IV групи ($p<0,05$); в осіб II та III груп — в 1,8 раза порівняно з особами, що не палять ($p<0,05$). Аналіз отриманих даних показав, що в осіб I групи кількість продуктів, які реагують на тіобарбітурову кислоту, збільшилася в 2,5 раза порівняно з особами IV групи ($p<0,05$); в осіб II та III груп — в 1,9 раза порівняно з особами IV групи ($p<0,05$). Кількість дієнових кон'югатів у ротовій рідині підвищилась як в осіб I групи, так і в осіб II та III груп — відповідно в 1,4 та 1,2 раза порівняно з особами IV групи ($p<0,05$). Після лікування спостерігалося підвищення показників антиоксидантного захисту та пригнічення процесів перекисного окиснення ліпідів ротової рідини, причому кращі результати виявлено в підгрупах, у яких застосовувалося запропоноване комплексне лікування, а також в осіб підліткового та юнацького віку без шкідливої звички паління.

Висновки. В осіб підліткового та юнацького віку, що палять, спостерігається посилення процесів перекисного окиснення ліпідів та зниження антиоксидантних властивостей ротової рідини. Порівняння результатів біохімічних показників до та після лікування захворювань тканин пародонту в групах спостереження різними методами вказує на переваги запропонованого комплексного лікування та дає змогу зробити висновок про його високу ефективність.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підлітки, юнаки, антиоксидантна система захисту, перекисне окиснення ліпідів, ротова рідина, паління, захворювання тканин пародонту, комплексне лікування.

Influence of complex treatment of periodontal tissue diseases on the indices of antioxidant and prooxidant systems in teenagers and young adults

I.S. Lisetska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Purpose — to study the effect of complex treatment of periodontal tissue diseases on the indices of antioxidant and prooxidant systems of oral fluid in adolescents and young adults.

Materials and methods. The biochemical parameters of oral fluid before and after treatment were studied in 114 adolescents and young adults (15 to 24 years old), who were divided into groups: the Group I included 26 people who smoked traditional cigarettes; the Group II — 22 people who smoked electronic cigarettes (vapes); the Group III — 23 people who smoked tobacco heating devices (IQOS); the Group IV — 43 people without a smoking habit. The following biochemical parameters were studied: the activity of superoxide dismutase and catalase enzymes, dyne conjugates and products that react to thiobarbituric acid, before and after treatment with the proposed complex: general — Quertin, Supervit and BioGaya ProDentis; topical — Stomolik and Holisal and conventional treatment.

Results. In the Group I patients, the activity of superoxide dismutase in the oral fluid decreased by 1.4 times compared to the Group IV patients ($p<0.05$); in the Group II and III patients — by 1.2 times compared to non-smokers ($p<0.05$). In the Group I, the activity of the catalase enzyme decreased significantly (2.6 times) compared to the Group IV ($p<0.05$); in the Group II and III — by 1.8 times compared to non-smokers ($p<0.05$). The analysis of the data showed that in the Group I, the number of products reacting to thiobarbituric acid increased 2.5 times compared to the Group IV ($p<0.05$); in the Groups II and III — 1.9 times compared to the Group IV ($p<0.05$). The amount of diene conjugates in the oral fluid increased in both the Group I and Groups II and III patients, respectively, by 1.4 and 1.2 times compared with the Group IV pa-

tients ($p<0.05$). After treatment, there was an increase in antioxidant defense and inhibition of lipid peroxidation in oral fluid, with better results in the subgroups in which the proposed complex treatment was used, as well as in adolescents and young adults without smoking habits.

Conclusions. In teenagers and young adults smokers, there is an increase in lipid peroxidation and a decrease in the antioxidant properties of oral fluid. Comparison of the results of biochemical parameters before and after treatment of periodontal tissue diseases in the observation groups by different methods indicates the advantages of the proposed complex treatment and allows us to conclude that it is highly effective.

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 interests was declared by the author.

Keywords: teenagers and young adults, antioxidant defense system, lipid peroxidation, oral fluid, smoking, periodontal tissue diseases, complex treatment.

Захворювання тканин пародонту — важлива та складна проблема сучасної медицини. За статистичними даними, вони посідають друге місце після карієсу серед стоматологічної патології. Численні дослідження вказують на високий рівень поширеності та інтенсивності захворювань тканин пародонту серед різних вікових груп. Установлено, що серед дорослого населення ця патологія реєструється майже у 98–100% обстежених; у 60–80% осіб дитячого та підліткового віку діагностуються різні форми захворювань тканин пародонту, причому переважає хронічний катаральний гінгівіт (60–90% обстежених). Якщо не проводити вчасно лікувально-профілактичні заходи, збільшується кількість деструктивних уражень тканин пародонту. Пародонтит, за різними джерелами, у цій віковій категорії діагностується від 3–5% до 38% випадків [4,5,8,13].

Високий рівень поширеності та інтенсивності захворювань тканин пародонту можна пояснити складним патогенезом і різноманітністю причин виникнення загального та місцевого характеру, серед яких важливе місце посідає шкідлива звичка паління [12,13,17]. Доведено, що провідною ланкою патогенезу захворювань тканин пародонту є посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), ослаблення антиоксидантної системи захисту (АОСЗ), а також порушення всіх обмінних процесів, характерних для цього захворювання, під дією різноманітних факторів, у тому числі під впливом паління [6,7,11,15].

Відомо, що процеси вільнорадикального окиснення (ВРО) в організмі перебігають постійно та мають універсальний характер. Під час перебігу ВРО утворюються продукти, що є результатом взаємодії вільних радикалів як між собою, так і з біологічними макромолекулами — активні форми кисню (АФК), та інші активні радикали (пероксиди, епоксиди, альдегіди, діальдегіди, кетони та ін.), що призводять до зміни структури ДНК пошкоджених клітин, структурних і функціональних властивостей мембран, інактивують клітинні і мембранні ферменти, викликають процеси десіалізації рецепторів, гальмування антипротеазної активності. Встановлено, що утворення вільних радикалів та АФК в організмі відбувається безперервно, однак у нормі підтримується рівновага антиоксидантними ферментами, що нейтралізують молекули з високим окисним потенціалом. Накопичення вільних радикалів та АФК в організмі є причиною розвитку оксидативного стресу, що посідає чільне місце в розвитку патологічного процесу, а також формування синдрому ендогенної інтоксикації [2,3,14,16,19].

На противагу процесам ВРО, в організмі людини існує АОСЗ, що контролює та гальмує всі етапи вільнорадикальних реакцій, починаючи від їхньої ініціації та закінчуючи утворенням гідроперекисів і малонового діальдегіду. АОСЗ є багатоступеневою та складається з різноманітних за природою речовин, які діють у тісному взаємозв'язку з іншими структурними елементами, доповнюючи та підсилюючи дію один одного. АОСЗ поділяють на ферментну та неферментну. Ферментну систему, що генетично запрограмована, спеціалізована та найефективніша, становлять такі ензими, як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіон-S-трансфераза, церулоплазмін тощо. До неферментної системи належать вітаміни А, Е, С, каротиноїди, вітаміноподібні речовини (убіхінон, ліпоєва кислота), окремі мікроелементи-метали (селен, цинк, залізо, марганець) тощо [1,9,10,18].

Встановлено, що в осіб підліткового та юнацького віку, що палять, спостерігається посилення процесів ПОЛ, зокрема, визначається підвищення показника продуктів, які реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП), рівня дієнових кон'югатів (ДК) ненасичених жирних кислот у ротовій рідині та зниження антиоксидантних властивостей, що проявляється зниженням активності ферментів супероксид-

Таблиця

Розподіл груп учасників дослідження залежно від застосованої схеми лікування запальних захворювань тканин пародонту

Схема лікування	I група		II група		III група		IV група	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
А підгрупа	14	53,8	12	54,5	12	52,2	22	51,2
Б підгрупа	12	46,2	10	45,5	11	47,8	21	48,8
Усього	26	100,0	22	100,0	23	100,0	43	100,0

дисмутази (СОД) і каталази [11]. Тому питання розроблення і застосування ефективних схем комплексного лікуванні захворювань тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку, що палять, залишається актуальним.

Мета дослідження — вивчити вплив комплексного лікування захворювань тканин пародонту на показники антиоксидантно-прооксидантних систем ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено вплив комплексного лікування на біохімічні показники ротової рідини у 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) (класифікація вікової періодизації запропонована ООН 1982 року — Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications), яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, що палили традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, що палили електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, що палили 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. Основною вимогою для залучення учасників до дослідження було припинити палити. Залежно від застосованої схеми лікування захворювань тканин пародонту учасники спостереження в кожній групі поділені на дві підгрупи — основну (підгрупа А) і порівняння (підгрупа Б) (табл. 1).

Особи підліткового та юнацького віку обох підгруп отримували однакову базову терапію. Регулярно їм проводили мотиваційне консультування: надання практичних рекомендацій щодо здорового способу життя та припинення паління чи інших способів вживання тютюнових виробів; роз'яснювальні бесіди щодо шкідливості паління тютюнових виробів чи іншого способу їхнього вживання для здоров'я людини; надання відповідної профілактичної допомоги, щоб позбутися нікотинової залежності. Пацієнти підгрупи А застосовували запропоноване комплексне лікування: загально — *per os* «Квертин», полівітаміни з мікроелементами «Супервіт» і «БіоГая ПроДентіс»; місцево — «Стомолік» у вигляді промивання ротової порожнини (РП) нерозведеним розчином, нанесення гелю «Холісал» на слизову оболонку ясен. Дозування препаратів і тривалість курсу лікування призначали залежно від діагнозу. Пацієнти підгрупи Б отримували терапію за загальноприйнятим протоколом лікування цього захворювання.

Забір ротової рідини для дослідження здійснювали вранці, натщесерце, без стимуляції, після попереднього полоскання РП дистильованою водою, шляхом її спльовування через 3 хвилини після полоскання в мірні стерильні ємності. Транспортування та зберігання матеріалу забезпечували за температури — 5°С. Перед проведенням біохімічних аналізів ротову рідину центрифугували протягом 15 хв при 3000 об/хв. Для вивчення АОСЗ використовували біохімічні методи визначення СОД і каталази. Рівень ПОЛ оцінювали за накопиченням ДК ненасичених жирних кислот і продуктів, які реагують на ТБК-АП. Показники АОСЗ та ПОЛ вивчали до та після лікування.

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», у якій згруповано матеріали за контингентом вивчення (розрахунок відносних і середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частину завдань щодо розроблення даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» і «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

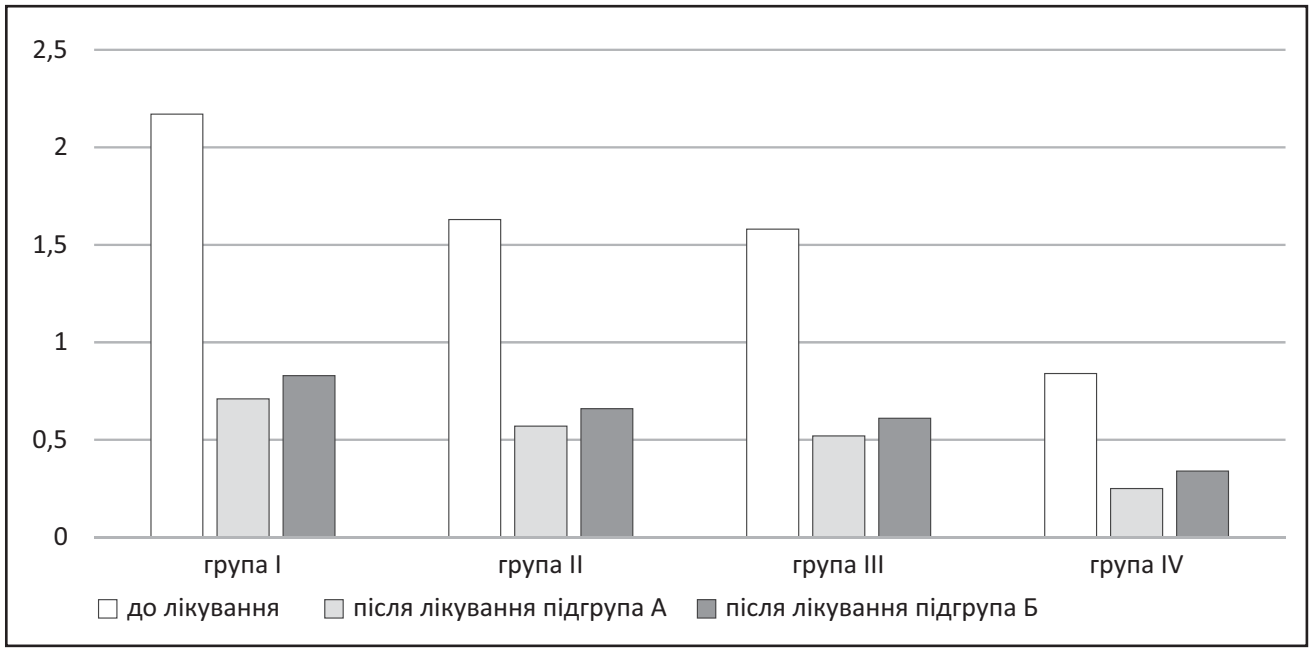


Рис. 1. Показники тіобарбітурової кислоти в ротовій рідині осіб підліткового та юнацького віку дослідних груп до та після лікування

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 Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690, від 03.08.2012 № 616. Протокол клініко-лабораторних досліджень схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі учасники спостереження відмічали добре самопочуття, у жодного з них не виникало побічної дії та ускладнень від застосованих лікарських середників. Після завершення лікування стан ясен практично повністю відповідав нормі, що підтверджувалося відсутністю скарг та даними об'єктивного обстеження — відсутність набряку, застійної гіперемії, кровоточивості, поліпшенням архітектоніки та ущільнення ясен. Аналіз отриманих результатів біохімічного дослідження ротової рідини (показників антиоксидантно-прооксидантних систем) підтвердив дані об'єктивного обстеження.

Стан прооксидантної системи ротової рідини визначали за рівнем ТБК-АП та ДК. Оцінка стану ПОЛ у ротовій рідині учасників спостереження за даними рівня ТБК-АП засвідчила наявність вірогідної різниці між показниками в осіб підліткового та юнацького віку, що мають шкідливу звичку, та в осіб, що не палять. Аналіз отриманих даних показав, що в осіб I групи спостерігалося збільшення кількості ТБК-АП в 2,5 раза порівняно з особами IV групи; $p<0,05$; в осіб II та III груп — в 1,9 раза порівняно з особами IV групи; $p<0,05$ (рис. 1). Кількість ДК в ротовій рідині підвищилась як в осіб I групи, так і в осіб II та III груп — відповідно в 1,4 та 1,2 раза порівняно з особами IV групи; $p<0,05$ (рис. 2).

Це означає, що прооксидантна ланка зазнає активації, що, своєю чергою, свідчить про послаблення системи місцевого захисту і порушення гомеостазу тканин та органів РП під впливом шкідливої звички паління, спричинює розвиток і прогресування стоматологічної патології, у тому числі захворювань тканин пародонту. Розвивається оксидативний стрес, що підтверджується активацією процесів ПОЛ з одночасним пригніченням АОСЗ.

Аналіз отриманих результатів проведеного лікування свідчить про позитивний вплив його на процеси ПОЛ ротової рідини в осіб спостереження, однак кращі результати реєструвалися в підгрупах, у яких застосовували запропоноване комплексне лікування, а також в осіб підліткового та юнацького віку без шкідливої звички паління. Так, показник активності ТБК-АП у ротовій рідині осіб, що до лікування палили як традиційні сигарети, так і альтернативні види паління та отримували запропоноване лікування, був в 1,2 раза нижчим порівняно з особа-

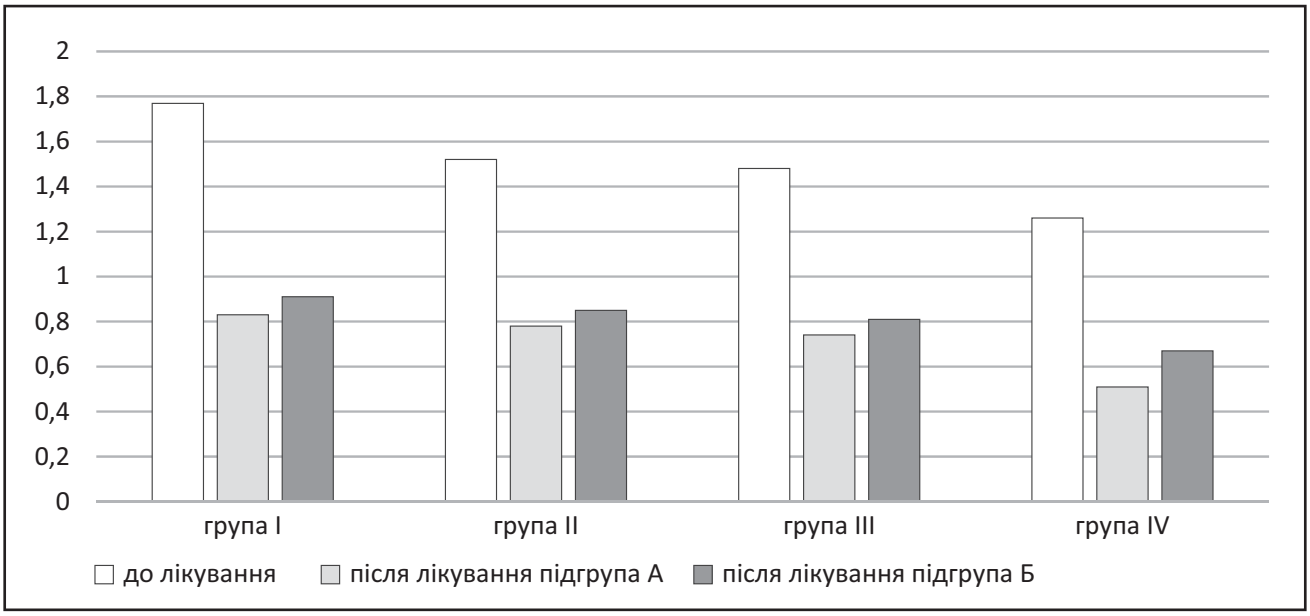


Рис. 2. Показники дієнових кон'югатів у ротовій рідині осіб підліткового та юнацького віку дослідних груп до та після лікування

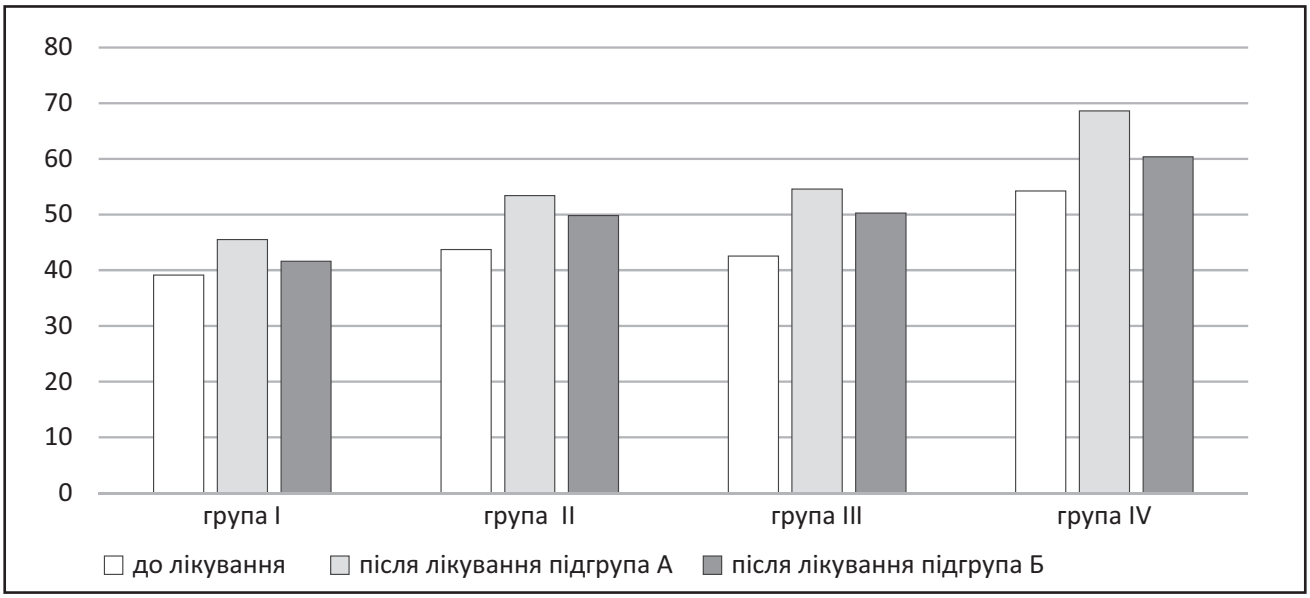


Рис. 3. Показники активності ферменту супероксиддисмутази в ротовій рідині осіб підліткового та юнацького віку дослідних груп до та після лікування

ми, що отримували терапію за загальноприйнятим протоколом; $p<0,05$. Активність ТБК-АП у ротовій рідині учасників дослідження IV групи А підгрупи була в 1,4 раза нижчою порівняно з особами Б підгрупи; $p<0,05$ (рис. 1).

Вивчення рівня ДК свідчить про його зміни в процесі проведеного лікування захворювань тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку. Найкращі результати після завершення курсу лікування відмічалися в учасників IV групи, що отримували запропоноване комплексне лікування, — в 1,3 раза нижче порівняно з особами, що отримували терапію за загальноприйнятим протоколом; $p<0,05$. В учасників дослідження, що палили до початку лікування, також відбулись аналогічні зміни, однак різниця між показниками була дещо менш вираженою — в 1,1 раза нижче порівняно з особами, що отримували терапію за загальноприйнятим протоколом; $p<0,05$ (рис. 2). Отримані результати свідчать про здатність запропонованого комплексного лікування гальмувати процеси ПОЛ у ротовій рідині, на що вказують зниження показників активності ТБК-АП і ДК.

З метою оцінювання стану АОСЗ визначали активність основних ферментів АОСЗ рото-

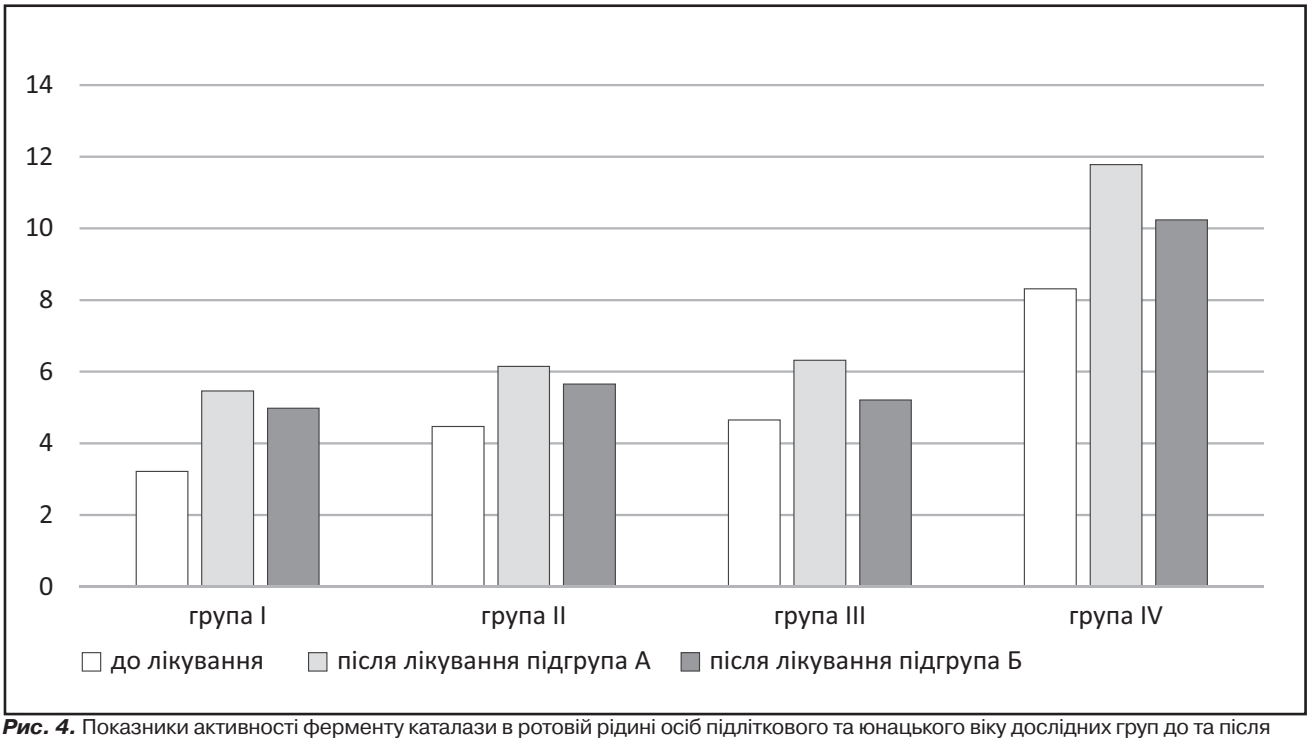


Рис. 4. Показники активності ферменту каталази в ротовій рідині осіб підліткового та юнацького віку дослідних груп до та після лікування

вої рідини: СОД і каталази. Аналізуючи отримані результати біохімічних показників ротової рідини до лікування, виявили зміни АОСЗ — спостерігалася інактивація ферментів АОСЗ. Зокрема, активність ферменту СОД у ротовій рідині осіб груп спостереження, що мають шкідливу звичку паління, характеризувалася як недостатня. Так, в осіб підліткового та юнацького віку, що палять традиційні сигарети, зменшилася активність СОД у ротовій рідині в 1,4 раза порівняно з особами, що не палять; $p<0,05$. В осіб підліткового та юнацького віку, що палять альтернативні види сигарет, також зменшилася активність СОД у ротовій рідині — в 1,2 раза порівняно з особами, що не палять; $p<0,05$ (рис. 3).

Другим ключовим ферментом АОСЗ є каталаза. Функціонування ферменту каталази в групах спостереження, що мають шкідливу звичку паління, характеризувалося як недостатнє. В осіб I групи активність ферменту значно знизилася — в 2,6 раза порівняно з особами IV групи; $p<0,05$; в осіб II та III груп — в 1,8 раза порівняно з особами IV групи; $p<0,05$ (рис. 4). Отже, спостерігалося виснаження АОСЗ, що проявлялося зниженням активності ферментів СОД і каталази.

Після лікування спостерігалося підвищення показників антиоксидантного захисту ротової рідини, про що свідчили дослідження активності ферментів СОД і каталази, причому кращі результати виявлено в підгрупах, у яких застосовували запропоноване комплексне лікування, а також в осіб підліткового та юнацького віку без шкідливої звички паління.

Висновки

В осіб підліткового та юнацького віку, що палять, спостерігається посилення процесів ПОЛ — визначається підвищенням показника ТБК-АП, рівня ДК у ротовій рідині, а також зниження антиоксидантних властивостей — проявляється зниженням активності ферментів СОД і каталази. Це може привести до посилення руйнації мембран та порушення структурних і функціональних їхніх властивостей, отже, спричинити розвиток і прогресування стоматологічних захворювань, у тому числі захворювань тканин пародонта.

Застосування запропонованого комплексного лікування захворювань тканин пародонту дає змогу досягти зниження показників ПОЛ і підвищити антиоксидантні властивості ротової рідини. Порівняння результатів біохімічних по-

казників до та після лікування захворювань тканин пародонту в групах спостереження різними методами вказує на переваги запропонованого комплексного лікування та дозволяє зробити висновок про його високу ефективність.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні зміни маркерів антиоксидантно-прооксидантних систем ротової рідини залежно від вікової підгрупи, тривалості паління та проведених лікувальних заходів у віддалені терміни спостереження в осіб підліткового та юнацького віку.

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

Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Belenichev IF, Levitskyi EL, Gubskyi YuI, Kovalenko SI, Marchenko OM. (2002). Antioxidant defense system of the body (review). Modern problems of toxicology. 3: 8–19. [Бєленічев ІФ, Левицький ЄЛ, Губський ЮІ, Коваленко СІ, Марченко ОМ. (2002). Антиоксидантна система захисту організму (огляд). Сучасні проблеми токсикології. 3: 8–19].
2. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. (2012, Jan). Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J. 5 (1): 9–19.
3. Druzhina MO, Demina EA, Makovetskaya L. (2019). Oxidative stress metabolites as predictors of radiation and carcinogenic risks. Oncology. 2 (21): 170–175. [Дружина МО, Дьоміна ЄА, Маковецька ЛВ. (2019). Метаболіти оксидативного стресу як предиктори радіаційного та канцерогенного ризику. Онкологія. 2 (21): 170–175].
4. Hlushchenko TA. (2022). Clinical assessment of the effectiveness of complex treatment of generalized periodontitis in patients with metabolic syndrome. Actual problems of modern medicine. 22; 1 (77): 72–76. [Глущенко ТА. Клінічна оцінка ефективності комплексного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з метаболічним синдромом. Актуальні проблеми сучасної медицини. 22; 1 (77): 72–76].
5. Homenko LO, Bidenko NV, Ostapko OL, Golubeva IM. (2016). Pediatric periodontology: the state of problems in the world and in Ukraine. Dentistry news. 3 (88): 67–71. [Хоменко ЛО, Біденко НВ, Остапко ОЛ, Голубєва ІМ. (2016). Дитяча пародонтологія: стан проблем у світі та в Україні. Новини стоматології. 3 (88): 67–71].
6. Homenko LO. (2015). Therapeutic dentistry for children. Vol 2: 328. [Хоменко ЛО. (2015). Терапевтична стоматологія. Том 2: 328].
7. Kaskova LF, Honcharenko VA. (2020). The effect of the treatment-prophylactic complex on indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection of the oral fluid of children with chronic catarrhal gingivitis. Clinical dentistry. 4: 93–100. [Каськова ЛФ, Гончаренко ВА. (2020). Вплив лікувально-профілактичного комплексу на показники пероксидного окиснення ліпідів та онтиоксидантного захисту ротової рідини дітей із хронічним катаральним гінгівітом. Клінічна стоматологія. 4: 93–100].
8. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. (2017, Jun 22). Periodontal diseases. Nat Rev Dis Primers. 3: 17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38. PMID: 28805207.
9. Kolesnikova OV, Radchenko AO. (2020). A modern view of the mechanisms of the development of oxidative stress and its biomarkers in the most common non-infectious diseases. Ukrainian therapeutic journal. 1: 51–61. [Колеснікова ОВ, Радченко АО. (2020). Сучасний погляд на механізми розвитку оксидативного стресу та його біомаркерів при найбільш поширених неінфекційних захворюваннях. Український терапевтичний журнал. 1: 51–61].
10. Krinicka IY. (2013). Functional state of the blood antioxidant defence system in rats with modelled hepatopulmonary syndrome. Medical chemistry. 1 (15): 34–39. [Криницька ІЮ. (2013). Функціональний стан системи антиоксидантного захисту крові у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом. Медична хімія. 1 (15): 34–39].
11. Lisetska IS, Rozhko MM. (2023). Biochemical parameters of oral fluid as markers for assessing the state of antioxidant and prooxidant systems in adolescent and young adult smokers. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1 (93): 51–57. [Лісецька ІС, Рожко ММ (2023). Біохімічні показники ротової рідини, як маркери оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем в осіб підліткового та юнацького віку, що палять. Український жцрнал Перинатологія і педіатрія. 1 (93): 51–57].
12. Lisetska IS. (2022). The condition of periodontal tissues in adolescents and young adults who smoke. Modern pediatrics. Ukraine. 3 (123): 33–37. [Лісецька ІС. (2022). Стан тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку, що палять. Сучасна педіатрія. Україна. 3 (123): 33–37].
13. Maliy DU, Antonenko MJ. (2013). Epidemiology of periodontal disease: age aspect. Ukrainian Scientific_Medical Youth Journal. 3: 41–43. [Малий ДЮ, Антоненко МЮ. (2013). Епідеміологія захворювань пародонта: віковий

аспект. Український науково-медичний молодіжний журнал. 3: 41–43].
14. Netyukhailo LG, Kharchenko SV. (2014). Active forms of oxygen (literature review). Young scientist. 9 (12): 131–135. [Нетюхайло ЛГ, Харченко СВ. (2014). Активні форми кисню (огляд літератури). Молодий вчений. 9 (12): 131–135].
15. Palasyuk BO, Palasyuk OI. (2012). Peroxidation of lipids and oxidative modification of proteins in oral fluid in middle school children with chronic catarrhal gingivitis. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 4 (40); 12: 50–54. [Паласюк БО, Паласюк ОІ. (2012). Перекисне окиснення ліпідів та окисна модифікація білків у ротовій рідині в дітей середнього шкільного віку з хронічним катаральним гінгівітом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 4 (40); 12: 50–54].
16. San Miguel SM, Opperman LA, Allen EP, Svoboda KK. (2011, Jan-Feb). Reactive oxygen species and antioxidant defense mechanisms in the oral cavity: a literature review. Compend Contin Educ Dent. 32 (1): E10-15. PMID: 23738797.
17. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (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 стоматологію. 2: 27–33].
18. Trochymovych AA, Kishko MM, Slyvka YaI, Ganych OT. (2011). Free radical oxidation and antioxidant system in cardiovascular pathology. Scientific Bulletin of Uzhgorod University, Medicine series. 2 (41): 361–364. [Трохимович АА, Кішко ММ, Сливка ЯІ, Ганич ОТ. (2011). Вільнорадикальне окислення та антиоксидантна система при серцево-судинній патології. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2 (41): 361–364].
19. Tyazhka OV, Zagorodnya YM. (2016). State and especially the functioning of lipid peroxidation and antioxidant blood of children of different age. Perinatologiya i pediatriya. 2 (66): 101–105. [Тяжка ОВ, Загородня ЯМ. (2016). Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку. Перинатологія та педіатрія. 2 (66): 101–105].

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.
Стаття надійшла до редакції 23.02.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 616.211-008.4-07-08-084-053.2(048.8)

О.К. Колоскова[1], А.Л. Косаковський[2]

Порушення носового дихання в дітей: причини, наслідки, сучасні погляди на корекцію та профілактику (огляд літератури)

[1]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
[2]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 121-126; doi 10.15574/PP.2023.94.121

For citation: Koloskova OK, Kosakovskyi AL. (2023). Disorder of nose breathing in children: causes, consequences, modern views on correction and prevention (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 121-126. doi: 10.15574/PP.2023.94.121.

Мета — проаналізувати дані наукових джерел щодо причин, наслідків, сучасних поглядів на корекцію та профілактику порушень носового дихання.

Наведено та систематизовано інформацію щодо особливостей будови та функціонування верхніх дихальних шляхів у дітей різного віку. Встановлено причини та наслідки порушення носового дихання. З позицій сучасних міжнародних рекомендацій оцінено принципи корекції порушень носового дихання та розширені погляди щодо можливостей профілактики захворювань верхніх дихальних шляхів.

Висновки. Назальна обструкція в дитячому віці є найпоширенішою проблемою, здатною призводити до негативних наслідків, а слизова оболонка носа в маленьких дітей потребує регулярного догляду і гігієнічного очищення. Застосування нового медичного засобу ПШИК МІНІ дає змогу якісно, ефективно і безпечно зволожувати та очищати слизову оболонку носа дітей у режимі профілактичних, а за потреби, й лікувальних процедур.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, порушення носового дихання, сольові розчини.

Disorder of nose breathing in children: causes, consequences, modern views on correction and prevention (literature review)

O.K. Koloskova[1], A.L. Kosakovskyi [2]
[1]Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
[2]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to analyze data from scientific sources on the causes, consequences, and current views on the correction and prevention of nasal breathing disorders.

The authors have provided and systematized information on the peculiarities of the structure and functioning of the upper respiratory tract in children of various ages. The causes and consequences of nasal breathing disorders have been established. From the standpoint of modern international recommendations, the principles of correction of nasal breathing disorders and expanded views on the possibilities of prevention of diseases of the upper respiratory tract are evaluated.

Conclusions. Nasal obstruction in childhood is the most common problem that can lead to negative consequences, and the nasal mucosa in young children needs regular care and hygienic cleaning. The use of the new medical product PSHIK MINI allows for high-quality, effective and safe moisturizing and cleansing of the nasal mucosa of children as a preventive and, if necessary, therapeutic procedure.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, nasal breathing disorders, saline solutions.

Основними функціями носа є дихальна і нюхова. Ніс і приносові пазухи кондиціонують повітря перед тим, як воно досягає нижніх дихальних шляхів, забезпечуючи його зволоження, зігрівання, фільтрацію та очищення від забруднення сторонніми частками і патогенами. Зокрема, у порожнині носа затримуються практично всі вдихувані частки діаметром понад 8 мкм та майже половина часток діаметром від 2 мкм, а на поверхні слизової оболонки зсідає більше 60% мікроорганізмів із вдихуваного повітря. Виходячи з цього, будь-яке порушення стану слизової оболонки носа, згущення носового слизу знижують ефективність мукоциліарного кліренсу. Унаслідок уповільнення рухливості війчастого епітелію створюються передумови, які спричиняють запалення носа і приносових пазух (риносинуситу).

Мета огляду — проаналізувати дані наукових джерел щодо причин, наслідків, сучасних поглядів на корекцію та профілактику порушень носового дихання.

Тісна взаємодія між нижніми та верхніми дихальними шляхами підтримується анатомічними, патофізіологічними та імунологічними механізмами, насамперед через те, що верхні дихальні шляхи є першим запобіжним фільтром щодо потрапляння хвороботворних мікроорганізмів і алергенів до дистальних відділів респіраторного тракту [23]. Спільний епітелій

дихальних шляхів бере участь у системі захисту організму, тому будь-які зміни в роботі цієї системи можуть спричинити значні проблеми, особливо в новонароджених, які мають виключно носове дихання до досягнення ними принаймні двох місяців життя.

Ніс дитини має певні анатомо-функціональні особливості [31]. Особливість дитячого віку полягає в тому, що носовий опір найбільший у дитинстві, коли дихальні шляхи найвужчі, через шо наслідки закладеності носа є більш важливими для новонароджених, а тим більше недоношених. Анатомія скелета носа в новонароджених і дорослих не схожа, оскільки новонароджені обов'язково дихають носом, а неонатальна закладеність носа може мати серйозні наслідки [25]. У новонароджених і дітей грудного віку дихання сумісне зі смоктанням (і пізніше — із жуванням), але не з ковтанням. Під час смоктання це дає змогу запобігти небезпечним аспіраціям, за винятком годування недоношених дітей. У разі порушення механізму проведення повітря через носову порожнину порушується смоктання, що негативно впливає на розвиток дитини [21,40]. Не виключена патогенна роль обструкції верхніх дихальних шляхів, як ініціюючого фактора синдрому раптової смерті немовлят [11]. Отже, закладеність носа та неможливість видалення носового секрету шляхом видування носа може мати серйозні наслідки, такі як респіраторний дистрес або дискомфорт, зміна циклу сну, підвищений ризик обструктивного апное та труднощі з годуванням.

Остаточний хрящовий каркас носа новонародженого частково і поступово костеніє протягом років росту і є більш вразливим у цей період, а його обструкція в ранньому юному віці може мати серйозні наслідки для розвитку деформації носа, яка буде посилюватися та досягати свого піку в підлітковому віці [39]. Анатомія відповідних ділянок носа і приносових пазух, яка постійно змінюється в процесі росту, імунологічна функція слизової оболонки та генетичні фактори відіграють найважливішу роль у розвитку захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей, а більшість випадків закладеності носа в новонароджених і немовлят є наслідком генералізованої обструкції носових дихальних шляхів, пов'язаної з неонатальним ринітом, вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів [8] і, можливо, харчовою алергією. Закладеність носа є найпоширенішим симптомом у дітей і може бути пов'язана з наявністю запальних захворювань носа, таких як риніт і гіпертрофія глоткового мигдалика. Через це при закладеності носа носове дихання замінюється на дихання ротом для ефективнішого проходження повітряного потоку, хоча така функція не є фізіологічною.

Заміна носового дихання диханням ротом [10] у немовлячому віці супроводжується низкою несприятливих наслідків. Оскільки процес координації між диханням і жуванням є складним, а дихання, з фізіологічної точки зору, для організму є важливішою функцією за травлення, при диханні ротом виникає переривання жувальних рухів, що позначається на темпах росту дитини [17]. Незважаючи на те, що дихання ротом має ознаки компенсаторного механізму задля усунення гіпоксії, викликаної назальною обструкцією, виявлено менший простір дихальних шляхів у дітей віком 7–11 років на тлі атипового ковтання, спричиненого ротовим диханням [19]. Дихання ротом виникає в разі спроби ефективнішого проходження повітряного потоку, що сприяє формуванню небажаних наслідків, серед яких: напіввідкритий рот, гіпофункція кругового м'яза рота, вивернута нижня губа, порушення жування, ковтання, мовлення [28], а також формування вузького та глибокого твердого піднебіння і черепно-лицьового дисморфозу [3,6]. При цьому найпоширенішими розладами мовлення в дітей із ротовим диханням є: висування язика вперед під час лінгвальних зубних фонем; неточність білабіальних і фрикативних фонем; шепелявість [15,26]. Насамкінець глибокі та різнобічні негативні наслідки дихання ротом можуть персистувати з дитинства в доросле життя [37].

З огляду на вище наведене, забезпечення адекватного носового дихання в дітей є вкрай важливою профілактичною та лікувальною тактикою для підтримки нормального фізіологічного стану слизової оболонки носа та відновлення її функції в разі запальних змін. Закономірно, що промивання носа сольовим розчином рекомендується як додаткова терапія при риносинуситі та алергічному риніті, а також у більшості випадків назальної закладеності або обструкції носа в новонароджених і немовлят.

Промивання носа фізіологічним розчином — це процедура особистої гігієни, під час якої з носової порожнини вимивається слиз і сторонні залишки. Промивання носа фізіологічним розчином (солоною водою), також відоме як спринцювання носа, — це процедура, що про-

миває носову порожнину ізотонічним або гіпертонічним розчином солі. Сольові розчини доступні без рецепта, їх можна використовувати окремо або як доповнення до інших методів лікування [9]. Промивання носа сольовим розчином протягом тривалого часу було основою лікування захворювань носа і приносових пазух у дорослих через економічність, безпечність та очевидну ефективність. Також література свідчить про переваги зрошення носа в лікуванні дітей із сезонною алергією [14], гострим риносинуситом [12], хронічним риносинуситом [32], а також у післяопераційному періоді [27]. Сучасний досвід, отриманий у боротьбі з пандемією COVID-19, у підтвердження цієї тези показав, що в амбулаторних пацієнтів без гострого респіраторного дистрес-синдрому фізіологічний розчин, завдяки певним зволожувальним властивостям, сприяє кращому розподілу рідини, що вистилає альвеоли, зменшує біоаерозолі та вірусне навантаження SARS-CoV-2. Фізіологічний розчин забезпечує зволоження епітелію дихальних шляхів і гелеутворення слизу, стимулює биття війок і поліпшує мукоциліарний кліренс [16].

Наразі промивання носа сольовими розчинами набуло використання з метою усунення закладеності носа в немовлят і дітей іншого віку. Це безпечна та цінна терапевтична підтримка, яка може зменшити використання ліків (антигістамінних препаратів і деконгестантів) [8]. Проте існують необґрунтовані застереження батьків щодо неможливості використання промивання носа в режимі щоденних гігієнічних процедур для їхніх дітей, що переконливо спростовано науковими дослідженнями [18]. Зокрема показано, що на початку промивання носа фізіологічним розчином лише 28% батьків вважали, що їхні діти перенесуть лікування, проте наприкінці дослідження вже 93% батьків відзначили поліпшення носових симптомів у їхніх дітей, а 77% дітей продовжують використовувати промивання носа фізіологічним розчином для полегшення носового дихання.

У дослідженні K. Head та співавторів [13] підтверджено, що без жодних повідомлень про побічні ефекти як у дорослих, так і в дітей з алергічним ринітом, промивання носа фізіологічним розчином упродовж трьох місяців може зменшити тяжкість симптомів порівняно з групою плацебо. У дослідженні італійських колег (G. Montanari та співавт., 2010, [29]) промивання носа фізіологічним розчином визнано безпечним та ефективним для назальної деблокади в немовлят із вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів, а також для профілактики гострого середнього отиту та гострого риносинуситу в дітей. У зв'язку з ефективністю, простотою застосування, доброю переносимістю та відсутністю альтернативності в дітей віком до 12 років промивання носа фізіологічним розчином, за даними G. Chirico, F. Beccagutti [7], часто використовується як самостійне лікування, так і як допоміжний засіб при захворюваннях носа і приносових пазух, оскільки сприяє зменшенню запалення та полегшенню назальних симптомів. Окрім того, промивання носа фізіологічним розчином добре переноситься, з мінімальними побічними ефектами [22]. Останні пов'язані з концентрацією розчину для промивання та особливостями методики доставки рідини.

Застосування морської води з профілактичною або лікувальною метою, переважно при запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів, відоме з давніх часів, і наразі ефективність і безпечність використання морської води для деблокади носа підтверджена сучасними метааналізами [5]. На відміну від фізіологічного розчину, який складається з NaCl, розчиненого в дистильованій воді в концентраціях 0,9%, у морській воді є чотири категорії компонентів або розчинених речовин: основні компоненти, другорядні компоненти, мікроелементи та гази. Солоність морської води зумовлена шістьма основними компонентами: Cl^-, Na^+, $(SO_4)^{2-}$, Mg^{2+}, Ca^{2+} і K^+ у співвідношеннях: Cl^- — 55%, Na^+ — 30,6%, $(SO_4)^{2-}$ — 7,7% і Mg^{2+} — 4%, які, згідно з фундаментальним законом океанографії [30] — принципом постійних пропорцій Форхаммера, є постійними незалежно від різної солоності в різних пробах морської води.

Дослідженнями останніх років доведено, що механізм дії розчинів морської води для промивання носа базується на двох принципах: фізичному та біологічному/фізіологічному. Перший принцип заснований на фізичному (механічному) ефекті очищення слизової оболонки носа від накопиченого секрету і патогенних мікроорганізмів. Другий принцип залежить від впливу іонів на фізіологію клітин слизової оболонки [35]. Слизова оболонка носа гідратується та зволожується як за рахунок місцевого нанесення розчину, так і за рахунок надходження води через мембрану. Це призво-

дить до збільшення мукоциліарного кліренсу [38]. При цьому трансмембранний транспорт рідини призводить до накопичення рідини в просвіті носа, і ця концепція також була доведена в інших органах і тканинах [1]. Так, у підслизовому шарі спостерігається зменшення набряку, тоді як одночасним миттєвим ефектом надлишку рідини в просвіті носа є механічне очищення від слизу, кірок і патогенів. Завдяки цим процесам змінюється характеристика слизу з гелю на золь, що кардинально зменшує енергетичні потреби для транспортування такого слизу, значно поліпшуючи ефективність мукоциліарного транспорту.

Додаткові іонні компоненти морської води демонструють інші ефекти, такі як підвищення життєздатності клітин і зменшення запалення. Окрім негайного позитивного ефекту від механічного очищення поверхні слизової оболонки носа, існує додатковий і потенційно важливіший позитивний ефект, який полягає в полегшенні фізіологічної функції мукоциліарного транспорту, що досягається при використанні сольовим розчином адекватної осмолярності. Окрім того, інші іони, що містяться в розчині морської води, володіють широким спектром корисних фізіологічних ефектів на клітинному рівні.

Додатково варто зауважити, що безпека застосування препаратів на основі морської води доведена численними дослідженнями, у яких брали участь різні категорії учасників, у т.ч. немовлячого віку, а ефективність у педіатричних пацієнтів показана при бронхіоліті [24], зокрема, при вкрай тяжкому його перебігу [36], при гострому риносинуситі [41], при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів [4], хронічному тонзиліті [20], а також застуді та грипі [34].

Для запобігання розвитку таких станів, профілактики гострої респіраторної вірусної інфекції та сенсибілізації аероалергенами рекомендують щоденне промивання носа в педіатричній практиці, особливо в дітей, які ще не можуть висякатися. Цю практику слід заохочувати як гарну гігієнічну звичку, навіть без наявних патологічних станів, що показано під час пандемії COVID-19 у дорослій популяції [33], у тому числі у вагітних [2].

Серед різноманіття розчинів для промивання носа наразі на фармацевтичному ринку України з'явилася новинка — медичний засіб ПШИК МІНІ, що являє собою ізотонічний розчин із морською водою в монодозах (небулах). Видобуток морської води, яка є основою ПШИК МІНІ, відбувається в заповідній зоні, розташованій у західній частині узбережжя Франції (локація Сен—Геноле, Бретань). Морська вода біля берегів Бретані вважається найчистішою завдяки самоочищенню та постійному оновленню за рахунок сильних припливних і відпливних морських течій. Це забезпечує найвищу якість та екологічну безпечність продукту, створеного для задоволення потреби у зволоженні та очищенні маленьких носиків. Окрім цього, ПШИК МІНІ має ряд суттєвих переваг відносно аналогічних продуктів. По-перше, зручна форма випуску в одноразових пластикових небулах по 2 мл, розрахованих для однократного використання, забезпечує не лише зручність у використанні, але й стерильність, уникаючи ризики забруднення за багаторазового використання. По-друге, доставки у вигляді закапування в носові ходи запобігає баротравматизації слизової оболонки та закиданню слизу через співустя у вищі відділи верхніх дихальних шляхів. ПШИК МІНІ завдяки зручній формі випуску має тривалий термін і кратність використання, а відсутність консервантів дає змогу необмежено застосовувати ПШИК МІНІ в новонароджених, дітей різного віку, вагітних і матерів, що годують груддю, для щоденної гігієни носа; для профілактики захворювань і назальної обструкції; для лікування і деблокади носа.

Отже, назальна обструкція в дитячому віці є найпоширенішою проблемою, здатною призводити до негативних наслідків, а слизова оболонка носа в маленьких дітей потребує регулярного щоденного догляду і гігієнічного очищення. Застосування нового медичного засобу ПШИК МІНІ дає змогу якісно, ефективно і безпечно зволожувати та очищати слизову оболонку носа дітей у режимі профілактичних, а за потреби, й лікувальних процедур.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Литература

1. Bastier PL, Lechot A, Bordenave L, Durand M, de Gabory L. (2015). Nasal Irrigation: From Empiricism to Evidence-Based Medicine. A Review. Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis. 132: 281–285. doi: 10.1016/j.anorl.2015.08.001.
2. Bergmann C, Müller K, Thieme U, Zeman F, Huppertz G, Koller M, Meiser P. (2019). Real-World Data on the Use of Hypertonic Saline Nasal Spray in ENT Practice. SN Compr. Clin. Med. 1: 354–361. doi: 10.1007/s42399-019-0050-y.
3. Berwig LC, Silva AM, Côrrea EC, Moraes AB, Montenegro MM, Ritzel RA. (2011). Hard palate dimensions in nasal and mouth breathers from different etiologies. J Soc Bras Fonoaudiol. 23: 308–314.
4. Bogomilskiy MR, Radcig E, Radcig AN. (2019). Complex Treatment of Acute Infectious Rhinitis in Children. Pediatrija. Žurnal im. G.N. Speranskogo. 98: 120–123. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-120-123.
5. Cabaillot A, Vorilhon P, Roca M, Boussageon R, Eschalier B, Pereirad B. (2020). Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections in infants and children: A systematic review and meta-analysis. Paediatr Respir Rev. 36: 151–158. doi: 10.1016/j.prrv.2019.11.003.
6. Cattoni DM, Fernandes FDM, Di Francesco RC, Latorre MR. (2009). Quantitative evaluation of the orofacial morphology: anthropometric measurements in healthy and mouth-breathing children. Int J Orofac Myol. 35: 44–54.
7. Chirico G, Beccagutti F. (2010). Nasal obstruction in neonates and infants. Minerva Pediatr. 62 (5): 499–505.
8. Chirico G, Quartarone G, Mallefet P. (2014). Nasal congestion in infants and children: a literature review on efficacy and safety of non-pharmacological treatments. Minerva Pediatr. 66 (6): 549–557.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S. (2020). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS-2020). Rhinology. 29: 1–464.
10. Franco LP, Souki BQ, Cheib PL, Abrão M, Pereira TBJ, Becker HMG. (2015). Are distinct etiologies of upper airway obstruction in mouth-breathing children associated with different cephalometric patterns? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 79: 223–228.
11. Harding R, Jakubowska AE, McCrabb GJ. (1995). Postnatal development of responses to airflow obstruction. Clin Exp Pharmacol Physiol. 22 (8): 537–543. doi: 10.1111/j.1440-1681.1995.tb02063.x.
12. Hauptman G, Ryan MW. (2007). The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngic Allergy September 15, 2006, Toronto, Canada. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 137 (5): 815–821.
13. Head K, Snidvongs K, Glew S, Scadding G, Schilder AG, Philpott C, Hopkins C. (2018). Saline irrigation for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 22; 6 (6): 125–197. doi: 10.1002/14651858.CD012597.pub2.
14. Heatley DG, McConnell KE, Kille BS, Leverson GE. (2001). Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 125 (1): 44–48.
15. Hitos SF, Arakaki R, Solé D, Weckx LLM. (2013). Oral breathing and speech disorders in children. J Pediatr. 89: 361–365.
16. Huijghebaert S, Hoste L, Vanham G. (2021). Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19. Eur J Clin Pharmacol. 77 (9): 1275–1293. doi: 10.1007/s00228-021-03102-3.
17. Ikenaga N, Yamaguchi K, Daimon S. (2013). Effect of mouth breathing on masticatory muscle activity during chewing food. J Oral Rehabil. 40: 429–435.
18. Jeffe JS, Bhushan B, Schroeder JW. (2012). Nasal saline irrigation in children: a study of compliance and tolerance. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 76 (3): 409–413. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.12.022.
19. Júnior JM, Crespo AN. (2012). Cephalometric evaluation of the oropharyngeal space in children with atypical deglutition. Braz J Otorhinolaryngol. 78: 120–125.
20. Karpova EP, Fe zullaev EF. (2008). Experience in Using Laryngeal Aqua Maris Spray for the Local Treatment of Chronic Tonsillitis in Children. Vestn. Otorinolaringol. 4: 85–86.
21. Kelly B, Huckabee ML, Jones R, Frampton C. (2007). The first year of human life: coordinating respiration and nutritive swallowing. Dysphagia. 22 (1): 37–43.
22. Khianey R, Oppenheimer J. (2012). Is nasal saline irrigation all it is cracked up to be? Ann Allergy Asthma Immunol. 109 (1): 20–28. doi: 10.1016/j.anai.2012.04.019.
23. Klain A, Indolfi C, Dinardo G, Licari A, Cardinale F, Caffarelli C et al. (2021). United airway disease. Acta Biomed. 92 (S7): e2021526. doi: 10.23750/abm.v92iS7.12399.
24. Kuzik BA, al Qadhi SA, Kent S, Flavin MP, Hopman W, Hotte S, Gander S. (2007). Nebulized Hypertonic Saline in the Treatment of Viral Bronchiolitis in Infants. J. Pediatr. 151: 266–270. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.04.010.
25. Leraillez J. (2001). Neonatal nasal obstruction. Arch Pediatr. 8 (2): 214–220. doi: 10.1016/s0929-693x(00)00189-5.
26. Lima SJH, Pernambuco LA, Lins AL, Albuquerque LCA, Silva HJ. (2015). Jaw movement during the speech in children with allergic rhinitis. CoDAS. 27: 359–364.
27. Low TH, Woods CM, Ullah S, Carney AS. (2014). A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Normal Saline, Lactated Ringer's, and Hypertonic Saline Nasal Irrigation Solution after Endoscopic Sinus Surgery. Am. J. Rhinol. Allergy. 28: 225–231. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4031.
28. Milanesi JM, Berwig LC, Schuch LH, Ritzel RA. (2019). Nasal patency and otorhinolaryngologic-orofacial features in children. Braz J Otorhinolaryngol. 85 (1): 83–91. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.10.014.
29. Montanari G, Ceschin F, Masotti S, Bravi F, Chinea B, Quartarone G. (2010). Observational study on the performance of the Narhinel method (nasal aspirator and physiological saline solution) versus physiological saline solution in the prevention of recurrences of viral rhinitis and associated complications of the upper respiratory tract infections (URTI), with a special focus on acute rhinosinusitis and acute otitis of the middle ear. Minerva Pediatr. 62 (1): 9–21.
30. National Ocean Service website. (2021). What Is the Forchhammer's Principle? Accessed on 1 December 2021. URL: https://oceanservice.noaa.gov/facts/forchhammers-principle.html.
31. Nicollas R, Gallucci A, Bellot–Samson V, Dégardin N, Bardot J. (2014). The growing nose. Ann Chir Plast Esthet. 59 (6): 387–391. doi: 10.1016/j.anplas.2014.08.001.

32. Rabago D, Pasic T, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Maberry R. (2005). The Efficacy of Hypertonic Saline Nasal Irrigation for Chronic Sinonasal Symptoms. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 133 (1): 3–8.
33. Ramalingam S, Graham C, Dove J, Morrice L, Sheikh A. (2020). Hypertonic Saline Nasal Irrigation and Gargling Should Be Considered as a Treatment Option for COVID-19. J. Glob. Health. 10: 103–132. doi: 10.7189/jogh.10.010332.
34. Šlapak I, Skoupá J, Strnad P, Horník P. (2008). Efficacy of Isotonic Nasal Wash (Seawater) in the Treatment and Prevention of Rhinitis in Children. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 134: 67–74. doi: 10.1001/archoto.2007.19.
35. Štanfel D, Kalogjera L, Ryazantsev SV, Hlača K, Radtsig EY, Teimuraz R, Hrabač P. (2022). The Role of Seawater and Saline Solutions in Treatment of Upper Respiratory Conditions. Mar Drugs. 20 (5): 330. doi: 10.3390/md20050330.
36. Stobbelaar K, Kool M, de Kruijf D, van Hoorenbeeck K, Jorens P, de Dooy J, Verhulst S. (2019). Nebulised Hypertonic Saline in Children with Bronchiolitis Admitted to the Paediatric Intensive Care Unit: A Retrospective Study. J. Paediatr. Child Health. 55: 1125–1132. doi: 10.1111/jpc.14371.
37. Trabalon M, Schaal B. (2012). It takes a mouth to eat and a nose to breathe: abnormal oral respiration affects neonates' oral competence and systemic adaptation. Int J Pediatr. 12: 207–265. doi: 10.1155/2012/207605.
38. Trimble AT, Brown AW, Laube BL, Lechtzin N, Zeman KL, Wu J et al. (2018). Hypertonic Saline Has a Prolonged Effect on Mucociliary Clearance in Adults with Cystic Fibrosis. J. Cyst. Fibros. 17: 650–656. doi: 10.1016/j.jcf.2018.01.001.
39. Verwoerd CD, Verwoerd–Verhoef HL. (2010). Rhinosurgery in children: developmental and surgical aspects of the growing nose. Laryngorhinootologie. 89 (1): 46–71. doi: 10.1055/s-0029-1246162.
40. Vice FL, Gewolb IH. (2008). Respiratory patterns and strategies during feeding in preterm infants. Developmental Medicine and Child Neurology. 50 (6): 467–472.
41. Wang YH, Ku MS, Sun HL, Lue KH. (2014). Efficacy of Nasal Irrigation in the Treatment of Acute Sinusitis in Atopic Children. J. Microbiol. Immunol. Infect. 47: 63–69. doi: 10.1016/j.jmii.2012.08.018.

Відомості про авторів:
Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н. проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А, тел. +38 (0372) 575-660, https://orcid.org/0000-0002-8878-7041.
Косаковський Анатолій Лук'янович — д.мед.н. проф., зав. каф. дитячої оториноларингології та аудіології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.
Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел. +38(044) 236-94-48. https://orcid.org/0000-0001-7194-420X.
Стаття надійшла до редакції 15.02.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

0+

ПШИК Міні

Монодози для міні-носиків!

Реклама медичного виробу. Не є лікарським засобом. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях , призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Декларація про відповідність продукції «Розчин ізотонічний з морською водою Пшик Міні» вимогам технічного регламенту щодо медичних виробів від «3» серпня 2022 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044)496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua. УКР/ПРОМО/05/2023/МВ/ПШИК/ДМ/001

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК 618.11-006.81.04-091.8-089.166

П.Л. Бик[1], І.Г. Криворчук[1,2], І.М. Лещишин[1], К.М. Дмитрієва[1]

Циторедуктивне хірургічне лікування гігантського метастазу колоректального раку в яєчник. Клінічний випадок

[1]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
[2]КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 128-134; doi 10.15574/PP.2023.94.128

For citation: Byk PL, Kryvorchuk IG, Leschishin IM, Dmitrieva KM. (2023). Cytoreductive surgical treatment of giant metastasis of colorectal cancer in the ovary (clinical case). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 128-134. doi: 10.15574/PP.2023.94.128.

Мета — презентувати та проаналізувати випадок хірургічного лікування хворої з вторинною аденокарциномою правого яєчника гігантських розмірів.

Клінічний випадок. Наведено клінічний випадок гігантського метастазу колоректального раку в яєчник у жінки віком 48 років, розмір метастазу — 30×20×15 см, маса — близько 9 кг, займав практично увесь об'єм черевної порожнини, відтіснивши шлунок та кишечник під діафрагму з компресію кишечника, правого сечоводу та асцитом, об'ємом 1,5 л. Виконано правобічну геміколектомію з лімфодисекцією, накладено ілеотрансверзоанастомоз «кінець у кінець». Проведено аднексектомію справа, екстирпацію матки, оментектомію, санацію і дренування черевної порожнини.

Під час імуногістохімічного дослідження виявлено мембрано-цитоплазматичну експресію цитокератину (CK) 20 та ядерну експресію CDX2. CDX2 є визначальним маркером для діагностування аденокарциноми шлунково-кишкового тракту, а також для диференціації первинних і метастатичних карцином яєчників. У пацієнтки відмічено відсутність експресії рецепторів до естрогену та CK7 та позитивну ядерну експресію CDX2, що вказує на метастазування колоректальної аденокарциноми в яєчник. За результатами гістологічного дослідження, які мали вирішальне значення, визначено походження пухлини і, відповідно, діагноз пацієнтки — пухлина сліпої кишки є аденокарциномою G2 з проростанням в серозну оболонку, метастазами в правий яєчник та регіонарні лімфовузли 10 з 10 та вогнищами пухлинного росту в брижі.

Висновки. У разі виявлення новоутворення яєчника надзвичайно важливою є диференційна діагностика первинної та вторинної пухлини. Репродуктивний вік на момент звернення не має перешкоджати діагнозу первинної чи вторинної злоякісної пухлини яєчників. Метастази первинного колоректального раку в яєчниках можуть проявлятися як пухлини малого таза, тому передопераційне обстеження шлунково-кишкового тракту та видалення пухлини яєчника з імуногістохімічним дослідженням є провідною опцією для вибору відповідної стратегії лікування. Імуногістохімічне дослідження маркерів експресії цитокератину CK7, CK20 є доцільними для диференційної діагностики синхронного раку сліпої кишки і яєчника, а білок CDX2 є визначальним маркером для діагностики аденокарциноми шлунково-кишкового тракту та для розрізнення первинних і метастатичних карцином яєчників. Циторедуктивна хірургія виглядає як важлива опція лікування метастатичних неоплазій яєчника для поліпшення прогнозу. Мультидисциплінарний підхід залишається ключовим у дообстеженні, визначенні основного діагнозу та в розробленні оптимальної стратегії лікування.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: колоректальна аденокарцинома, метастаз колоректального раку в яєчник, рак Крукенберга, імуногістохімічне дослідження, експресія CK7, CK20, CDX2, циторедуктивна хірургія.

Cytoreductive surgical treatment of giant metastasis of colorectal cancer in the ovary (clinical case)

P.L. Byk[1], I.G. Kryvorchuk[1,2], I.M. Leschishin[1], K.M. Dmitrieva[1]
[1]Bogomolets National Medical University of Ukraine, Kyiv
[2]Oleksandrivska Clinical Hospital of Kyiv, Ukraine

Purpose — to present and analyze the case of surgical treatment of a patient with secondary giant adenocarcinoma of the right ovary.

It is presented a clinical case of a giant metastasis of colorectal cancer to the ovary in a 48-year-old woman, measuring 30×20×15 cm, weighing about 9 kg, which occupied almost the entire volume of the abdominal cavity, pushing the stomach and intestines under the diaphragm with compression of the intestines, right ureter and the presence of ascites with a volume of 1.5 liters. A right-sided hemicolectomy with lymphodissection was performed, and an end-to-end ileotransversoanastmosis was applied. A right adnexectomy, extirpation of the uterus, omentectomy were performed.

During the immunohistochemical study, membrane-cytoplasmic expression of cytokeratin (CK) 20 and nuclear expression of CDX2 were revealed. CDX2 is a defining marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the gastrointestinal tract, as well as for the differentiation of primary and metastatic ovarian carcinomas. The patient has a lack of expression of receptors for estrogen and CK7 and positive nuclear expression of CDX2, which indicates metastasis of colorectal adenocarcinoma to the ovary. According to the results of the histological examination, which were of decisive importance, the origin of the tumor was determined and, accordingly, the patient's diagnosis — the tumor of the cecum is G2 adenocarcinoma with germination into the serous membrane, metastases to the right ovary and regional lymphatic nodes 10 out of 10, and areas of tumor growth in the mesentery.

Conclusions. In the case of detection of an ovarian neoplasm, the differential diagnosis of primary and secondary tumors is extremely important. Reproductive age at the time of presentation should not interfere with the diagnosis of primary or secondary ovarian malignancy. Metastases of primary colorectal cancer in the ovaries can manifest as pelvic tumors, so preoperative examination of the gastrointestinal tract and removal of the ovarian tumor with immunohistochemical examination is the leading option for choosing an appropriate treatment strate-

gy. Immunohistochemical study of cytokeratin expression markers CK7, CK20 are appropriate for the differential diagnosis of synchronous cancer of the cecum and ovary, and CDX2 protein is a defining marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the gastrointestinal tract and for distinguishing between primary and metastatic ovarian carcinomas. Cytoreductive surgery appears to be an important treatment option for metastatic ovarian neoplasia to improve prognosis. A multidisciplinary approach remains key in further examination, determination of the main diagnosis and development of an optimal treatment strategy.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: colorectal adenocarcinoma, metastasis of colorectal cancer to the ovary, Krukenberg's cancer, immunohistochemical study, expression of CK7, CK20, CDX2, cytoreductive surgery.

Вступ

За даними літератури, метастатичне ураження яєчників становить від 5% до 30% усіх новоутворень яєчників, що походять від колоректального раку та раку шлунка, злоякісних пухлин ендометрія, апендикса та молочної залози. Середній вік жінок із метастазами колоректального раку в яєчниках становить 45 років, але в літературі існують значні відмінності [6]. Від 12,5% до 49% метастатичних уражень яєчників походять від аденокарцином товстої та прямої кишки. Тим не менш, яєчник є рідкісним місцем для розвитку метастазів цих новоутворень, із частотою синхронного та метахронного ураження яєчників приблизно 9% та 7%, відповідно [8].

Звісно, рак шлунка є найпоширенішим первинним осередком пухлин Крукенберга. Під час візуалізації метастатичні утворення в яєчниках від карциноми шлунка виглядають більш твердими, частіше мають щільне збільшення солідної частини і зазвичай менші за розміром порівняно з метастатичними утвореннями яєчників від раку товстої кишки.

Рак товстої кишки вважається другою за поширеністю первинною локалізацією пухлин Крукенберга. Проте останні дослідження показують більшу частоту метастазів в яєчники внаслідок колоректальних первинних пухлин, на відміну від пухлин шлунка, а також повідомляють про більшу частоту метастазування в яєчники з товстої кишки, а не з прямої кишки. При візуалізації метастази колоректального раку в яєчниках мають тенденцію бути переважно кістозними, на відміну від первинних пухлин яєчників.

Іншими, більш рідкісними, первинними злоякісними пухлинами, з яких походять метастатичні ураження яєчника, є рак молочної залози (до 10%), апендикса, меланома або лімфома [2,3,10].

Раніше вважалося, що будь-який метастатичний рак яєчників є раком Крукенберга, деякі джерела і зараз використовують це визначення. Пухлини Крукенберга — це низькодиференційовані аденокарциноми з ознаками кільцевої печатки, які метастазували в один або обидва яєчники. Під час візуалізації слід запідозрити пухлину Крукенберга, коли виявляються двобічні солідні, змішані солідні та кістозні утворення або переважно кістозні утворення на яєчниках за наявності в анамнезі (або підозрі) первинного злоякісного новоутворення шлунково-кишкового тракту, зокрема, пухлини шлунка або колоректальної зони. Пухлини Крукенберга також слід мати на увазі, коли пухлини виглядають як чітко відмежовані внутрішньопухлинні кістозні вогнища, особливо якщо їхні стінки суттєво потовщені [3].

Але не всі метастази в яєчниках є пухлинами Крукенберга. Майже 50% метастатичних уражень яєчників є пухлинами Крукенберга. Приблизно 80% пухлин Крукенберга є двобічними. Розрахункова частота пухлин Крукенберга становить приблизно 0,16 пухлини на 100 тис. населення на рік. Спочатку будь-який метастатичний рак яєчників називали пухлиною Крукенберга; однак у 1938 р. Новак і Грей [2] створили нові діагностичні критерії метастатичних уражень яєчників, щоб усунути будь-яку плутанину. Відповідно, муцинсекретуюча карцинома з ознаками кільцевої печатки в щільній фібробластичній стромі яєчника була названа пухлиною Крукенберга. Епонім Крукенберг був приписаний цій пухлині з посиланням на Фрідріха Ернста Крукенберга, німецького лікаря, який описав п'ять випадків у статті в німецькому журналі «Archiv für Gynäkologie» у 1896 р. Він зазначив, що ця конкретна пухлина зазвичай зустрічається в молодих жінок і часто пов'язана з асцитом. На момент детального огляду яєчники мали нерівну горбкувату поверхню, пухлина майже завжди мала ураження лімфи. Через шість років показано, що ці пухлини мають метастатичне походження зі шлунково-кишкового тракту. Добре відомо, що екстраоваріальні аденокарциноми з ознаками кільцевої печатки мають тенденцію до метастазування в яєчники набагато частіше, ніж аденокарциноми інших гістологічних

типів із тих самих локалізацій. Коли виявлено двобічні змішані солідні та кістозні утворення в яєчнику, а радіолог підозрює можливу пухлину Крукенберга за допомогою візуалізації, важливо визначити первинну пухлину за допомогою комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) із контрастом. Диференціація важлива, оскільки неправильна класифікація пухлини Крукенберга як первинної пухлини яєчника призводить до субстандартного та неоптимального лікування пацієнтки [10].

Метастази колоректальної карциноми в яєчниках класифікуються як стадія IV відповідно до 8-го видання Союзу з міжнародної боротьби з раком (Union for International Cancer Control 8th edition) [7] і походять переважно з дистального відділу товстої кишки, особливо з ректосигмоподібної ділянки.

Зазвичай метастази колоректального раку в яєчниках проявляються у вигляді утворення в черевній порожнині, доступного пальпації. Дані літератури свідчать, що у 3–20,9% жінок із карциномою товстої кишки та прямої кишки діагностується новоутворення на яєчниках до виявлення патології кишечника. Найтиповіші клінічні симптоми вторинних пухлин яєчників включають біль або дискомфорт у животі, на додаток до прогресуючого здуття, збільшення розмірів живота та судоми. Асцит вважається симптомом переважно первинної пухлини і, за даними літератури, спостерігається тільки у 39% хворих із метастазами в яєчниках [1].

Звертає на себе увагу, що в разі асциту у хворої він виявляється під час фізичного огляду у 63–68% пацієнтів разом зі збільшенням діаметра живота [5]. Крім того, збільшення в розмірах пухлини яєчників пов'язане із закрепами, дизурією, анорексією, рідше — з діареєю та вагінальними кровотечами.

Диференційна діагностика між первинними пухлинами та метастазами в яєчниках часто є складною. Симптоми, пов'язані з розвитком раку яєчників, можуть маскувати захворювання кишечника. Крім того, первинні та метастатичні ураження яєчників клінічно та морфологічно схожі. Вторинна пухлина здатна «мімікрувати» під первинну [4]. Багато метастатичних аденокарцином, що уражують яєчник, демонструють морфологічно та клінічно схожі моделі [8].

Існує багато труднощів у проведенні правильної диференційної діагностики первинної або метастатичної пухлини яєчника. Багато дослідників відмічають, що, незважаючи на підозру на метастатичне ураження, остаточний діагноз можна встановити лише після хірургічного підходу. Ще складнішими можуть бути випадки синхронного ураження кишечника та яєчників. Часто не враховується можливість метастазування яєчників у пацієнток, яких обстежують на наявність пухлин малого таза. Не проводиться діагностичний пошук щодо первинної пухлини в шлунково-кишковому тракті [8]. Ця проблема виникає тому, що в деяких випадках симптоми метастазування з'являються раніше за симптоми первинного вогнища. Сироваткові значення ракових антигенів CEA і CA-125 відіграють важливу роль у диференційній діагностиці. Підвищення CEA >5 Од/мл і рівня CA-125 >35 Од/мл описане приблизно у 93% і 80% пацієнток із колоректальними метастазами в яєчники, відповідно. Як варіант, одночасне підвищення обох маркерів є інформативною опцією для діагностування метастатичного захворювання яєчників [6].

Імуногістохімічне дослідження відіграє фундаментальну роль у діагностуванні метастатичних уражень яєчників. У більшості випадків за первинної неоплазії яєчників спостерігається позитивна експресія до цитокератину 7 (CK7) і негативна — до цитокератину 20 (CK20) [9], тоді як при колоректальній карциномі частіше виникає негативна мембраноцитоплазматична експресії для CK7 і позитивна для CK20. Ці дослідження слід враховувати для діагностичного уточнення клінічних випадків лікування пацієнтів із зазначеною патологією.

Хірургічна опція лікування є основною в разі підозри на метастаз колоректальної карциноми в яєчниках. Завдяки хірургічному лікуванню стає можливим проведення гістологічного та імуногістохімічного дослідження видаленого матеріалу (пухлини), що, у кінцевому випадку, є життєво важливими для диференційної діагностики між первинними та метастатичними ураженнями і, як наслідок, для вибору відповідної хіміотерапії в подальшому. З іншого боку, метастази колоректального раку в яєчниках є менш сприйнятливими до хіміотерапії порівняно з первинною пухлиною або з іншими позаовариальними вогнищами. Таким чином, циторедуктивна хірургія виглядає як важлива опція лікування для поліпшення прогнозу. Терапевтичний підхід до цих пацієнтів має включати циторедуктивну хірургічну процедуру, що підвищує відповідь на ад'ювант-

ну хіміотерапію. Неоад'ювантна хіміотерапія може застосовуватися в разі неоперабельних пухлин [6,9].

Мета дослідження — презентувати та проаналізувати випадок хірургічного лікування хворої з вторинною аденокарциномою правого яєчника гігантських розмірів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнтки.

Клінічний випадок

Пацієнтка М., віком 48 років, госпіталізована зі скаргами на абдомінальний біль, здуття, значне збільшення в розмірах живота впродовж останніх двох тижнів, загальну слабкість, закрепи. Через збільшення об'єму живота у хворої виникла задишка, яка значно посилювалася в горизонтальному положенні. Займала вимушене положення, порушувався сон (рис. 1).

Відомості з анамнезу: пацієнтка вважає себе хворою з серпня 2022 року, коли почав турбувати періодичний абдомінальний біль. Зверталася по допомогу до лікарів та обстежувалася в онколога. Проведено колоноскопію і діагностовано аденокарциному сліпої кишки. Від хіміотерапії та променевої терапії пацієнтка категорично відмовилася.

За результатами обстеження:

— МРТ (вересень 2022 року) — картина кістозно-солідного утворення правого яєчника (муцинозна аденокарцинома), вузлової лейоміоми матки, асциту;

— спіральна КТ (вересень 2022 року) — новоутворення правого яєчника. Ліві додатки відсутні. Гідрометра. Незначний асцит. Даних про віддалені метастази не виявлено;

— тотальна відеоколоноскопія (вересень 2022 року) — об'ємне утворення в сліпій кишці з інфільтрацією, виразками, некрозом; розміром до 2–3 см, карцинома сліпої кишки.

Через два місяці після звернення до онколога (жовтень 2022 року) значно збільшився об'єм живота. Ще через місяць (листопад 2022 року) живіт набув значного розміру, біль посилився, хвора почала скаржитися на затримку дефекації, суттєво посилилася задишка.

На дообстеженні в хірургічному відділенні виявлено величезне багатокамерне кістозне утворення, яке займало практично весь об'єм черевної порожнини, створювало компресію органів, відтісняючи їх до діафрагми.

Рис. 1. Вигляд хворої до операції (значне збільшення об'єму живота, виповнено метастазом в яєчник великих розмірів)

Важливим є те, що пацієнтка приховала від хірургів факт діагностованого раніше раку сліпої кишки і надала вищезазначені результати МРТ, КТ, колоноскопії лише згодом. Звертає на себе увагу, що первинна пухлина була дуже маленьких розмірів (до 5 см у діаметрі) порівняно з метастазом.

Під час оперативного втручання виявлено гігантську пухлину правого яєчника розміром 30×20×15 см, масою близько 9 кг, яка займала практично увесь об'єм черевної порожнини, відтіснивши шлунок і кишечник під діафрагму (рис. 2). Пухлина створювала компресію кишечника та правого сечоводу з дилатацією останнього до 1 см вище місця компресії без ознак проростання в нього. У черевній порожнині спостерігалося близько 1,5 л асцитичної рідини. Проведено аспірацію та цитологічне дослідження рідини, не виявлено атипових клітин. У зв'язку з наявністю в матці множинних фіброматозних вузлів виконано екстирпацію матки, аднексектомію справа. У сліпій кишці ближче до ілеоцекального кута виявлено пухлину, що проростає в серозну оболонку стінки кишки, а також збільшені до 0,5–1 см лімфовузли вздовж — виконано правобічну геміколектомію з лімфодисекцією, накладено ілеотрансверзоанастмоз «кінець у кінець». Проведено оментектомію, санацію і дренування черевної порожнини.

За результатами макроскопічного дослідження, пухлина правого яєчника містила множинні порожнини, заповнені слизом і зміненою кров'ю. Також відмічалися множинні крововиливи в паренхіматозний компонент пухлини. Пухлина сліпої кишки мала форму кратероподібного дефекту до 5 см у діаметрі (рис. 3), проростала стінку кишки до м'язового шару.

Рис. 2. Фото пухлини правого яєчника. Пухлина розміром 30×20×15 см, займає практично увесь об'єм черевної порожнини

Рис. 3. Первинна пухлина сліпої кишки

Попередній діагноз після операції – «Рак сліпої кишки T4aN2bM0 ст 3с, клінічна група 2. Пухлина правого яєчника T2cN0M0 ст. FIGO 2с, клінічна група 2. Часткова кишкова непрохідність. Кровотеча в пухлину яєчника. Фіброміома матки. Правобічний уретерогідронефроз. Асцит. Правобічна геміколектомія з лімфодисекцією, ілеотрансверзоанастомоз «кінець у кінець», оментектомія, аднексектомія справа, екстирпація матки санація і дренування черевної порожнини».

Під час імуногістохімічного дослідження виявлено мембранно-цитоплазматичну експресію цитокератину СК 20 та ядерну експресію CDX2 (рис. 4, 5). У більшості випадків первинні новоутворення яєчників мають позитивний результат щодо експресії СК7 і відсутність експресії СК20. Колоректальні карциноми найчастіше демонструють відсутність експресії СК7 і наявність СК20.

CDX2 є білком, який кодується однойменним геном CDX2, що є фактором транскрипції та експресується в ядрах епітеліальних клітин кишечника. CDX2 є визначальним маркером для діагностики аденокарциноми шлунково-кишкового тракту, а також для диференціації первинних і метастатичних карцином яєчників [9].

У пацієнтки виявлено відсутність експресії рецепторів до естрогену та СК7 та позитивну ядерну експресію CDX2, що вказує на метастазування колоректальної аденокарциноми в яєчник.

Отже, за результатами гістологічного дослідження, які мали вирішальне значення, визначено походження пухлини і діагноз пацієнтки — пухлина сліпої кишки є аденокарциномою G2 з проростанням в серозну оболонку, метастазами правий яєчник, у регіонарні лімфовузли 10 з 10 та вогнищами пухлинного росту в брижі.

У післяопераційному періоді у хворої виникла антибіотикоасоційована діарея, проведено відповідне лікування. Після лікування і відміни антибіотикотерапії характер випорожнень нормалізувався. Хірургічна рана загоїлася первинним натягом. Хвору виписано додому в задовільному стані на 16-ту добу. У подальшому її направлено для проходження поліхіміотерапії.

Остаточний клінічний діагноз, враховуючи результати імуногістохімічного дослідження та перебіг післяопераційного періоду, — «Аденокарцинома сліпої кишки T4aN2bM1 G2 ст. 4, клінічна група 2. Метастаз аденокарциноми кишечника у правий яєчник великих розмірів із розпадом та кровотечею. Часткова кишкова непрохідність. Фіброміома матки. Правобічний уретерогідронефроз. Асцит. Правобічна геміколектомія з лімфодисекцією, ілеотрансверзоанастомоз «кінець у кінець», оментектомія, аднексектомія справа, екстирпація матки санація і дренування черевної порожнини. Антибіотикоасоційована діарея».

На сьогодні складно розрізнити пухлини Крукенберга, метастатичне ураження яєчників

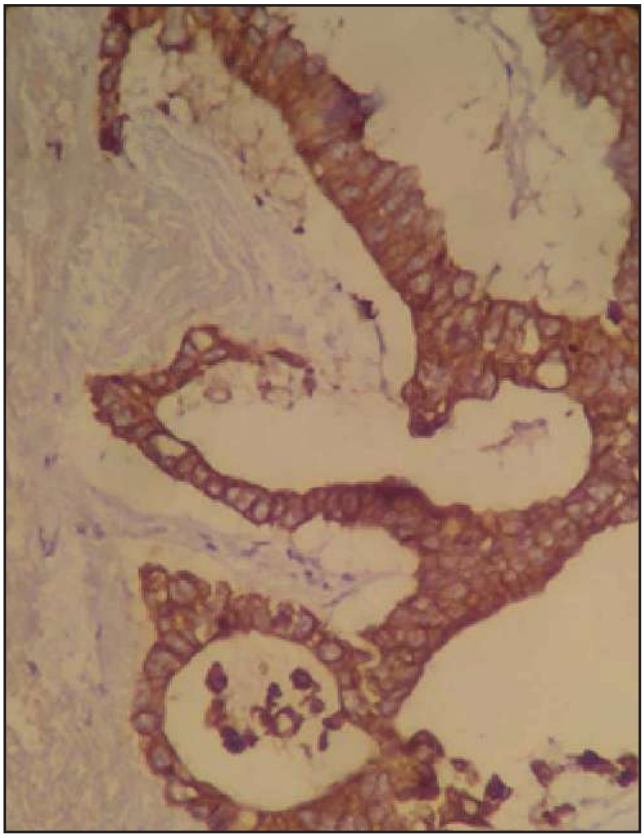


Рис. 4. Результати імуногістохімічного дослідження: мембранно-цитоплазматична експресія СК 20

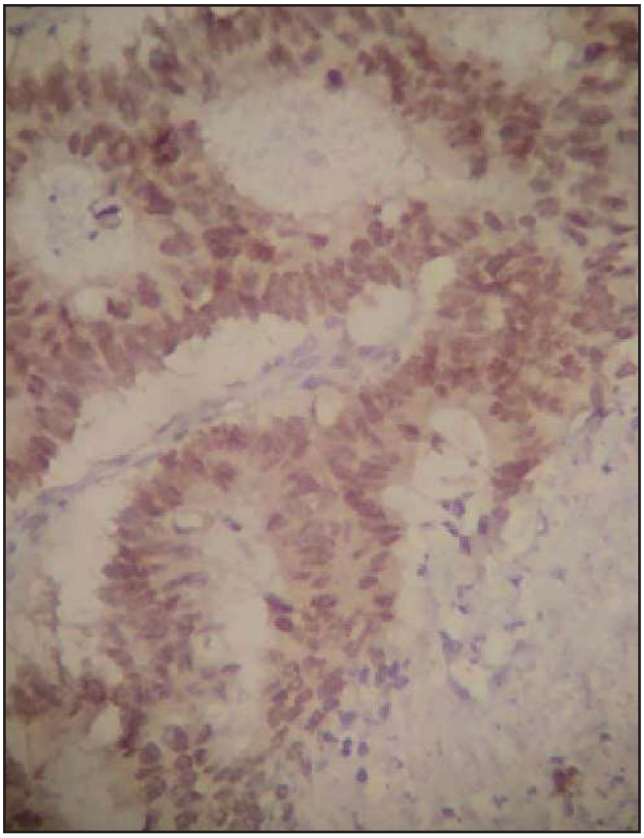


Рис. 5. Результати імуногістохімічного дослідження: ядерна експресія CDX2

та первинну злоякісну неоплазію яєчників під час візуалізації. У наведеному випадку труднощі діагностики були пов'язані з тим, що пацієнтка приховувала інформацію щодо наявності онкологічної патології кишечника в анамнезі. Але навіть після з'ясування даних анамнезу великий розмір утворення (30×20×15 см) схиляв хірургів до думки щодо наявності в пацієнтки синхронного раку сліпої кишки та яєчника. При цьому кістозний характер пухлини більш властивий саме для метастазів колоректального раку у зв'язку з виробленням муцину, який зумовлює і великий розмір метастазу порівняно з іншими місцями первинної локалізації.

Диференційна діагностика новоутворень яєчників має базуватися на мультидисциплінарному підході з аналізом клінічних, рентгенологічних, імуногістохімічних досліджень. Імуногістохімічне дослідження пухлини проводиться для диференціювання синхронного раку сліпої кишки та яєчника від первинної аденокарциноми яєчника.

Оптимальна стратегія першої лінії лікування метастазів колоректального раку в яєчниках залишається контроверсійною, висвітлюються суперечливі висновки щодо застосування системної поліхіміотерапії. Відсутність чітких відповідних рекомендацій залишає робити вибір опції лікування мультидисциплінарній команді фахівців.

Висновки

У разі виявлення новоутворення яєчника надзвичайно важливою є диференційна діагностика первинної та вторинної пухлини. Можливість вторинного генезу злоякісності яєчників заслуговує на місце в списку диференційної діагностики, що стосується будь-яких аномальних утворень придатків. Репродуктивний вік на момент звернення не має перешкоджати діагнозу первинної чи вторинної злоякісної пухлини яєчників.

Метастази первинного колоректального раку в яєчниках можуть проявлятися як пухлини малого таза, тому передопераційне обстеження шлунково-кишкового тракту та видалення пухлини яєчника з імуногістохімічним дослідженням є провідною опцією для вибору відповідної стратегії лікування.

Імуногістохімічне дослідження маркерів експресії цитокератину СК7, СК20 є доцільним для диференційної діагностики синхронного раку сліпої кишки та яєчника, а білок CDX2 є визначальним маркером для діагностики адено-

карциноми шлунково-кишкового тракту та для розрізнення первинних і метастатичних карцином яєчників.

Циторедуктивна хірургія виглядає як важлива опція лікування метастатичних неоплазій яєчника для поліпшення прогнозу.

Мультидисциплінарний підхід залишається ключовим у дообстеженні, визначенні основного діагнозу та в розробленні оптимальної стратегії лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bruchim I et al. (2013). Preoperative clinical and radiological features of metastatic ovarian tumors. Arch Gynecol Obstet. 288 (3): 615–619. https://doi.org/10.1177/0300060522108855.
2. Choi HJ, Lee JH, Kang S, Seo SS, Choi JI, Lee S, Park SY. (2006, Sep). Contrast-enhanced CT for differentiation of ovarian metastasis from gastrointestinal tract cancer: stomach cancer versus colon cancer. AJR Am J Roentgenol. 187 (3): 741–745. doi: 10.2214/AJR.05.0944.
3. Fillmann SL, Fillmann HS et al. (2021, Apr–Jun). Ovarian Metastasis from Colorectal Adenocarcinoma. J. Coloproctol. (Rio J.). 41 (2). https://doi.org/10.1055/s-0041-1730426.
4. Haikal A, Haikal C, Thiesfeldt S, Bou Zgheib N, Griswold D. (2020). Colorectal Carcinoma Presenting as Ovarian Metastasis: A Case Report. Archives of Clinical and Medical Case Reports. 4 (2): 273–279.
5. Kir G, Gurbuz A, Karateke A, Kir M. (2010, Apr 27). Clinicopathologic and immunohistochemical profile of ovarian metastases from colorectal carcinoma. World J Gastrointest Surg. 2 (4): 109–116. doi: 10.4240/wjgs.v2.i4.109. PMID: 21160859; PMCID: PMC2999225.
6. Lee KC, Lin H, ChangChien CC et al. (2017). Difficulty in diagnosis and different prognoses between colorectal cancer with ovarian metastasis and advanced ovarian cancer: An empirical study of different surgical adoptions. Taiwan J Obstet Gynecol. 56 (1): 62–67.
7. Lee SJ, Bae JH, Lee AW, Tong SY, Park YG, Park JS. (2009, Feb). Clinical Characteristics of Metastatic Tumors to the Ovaries. J Korean Med Sci. 24 (1): 114–119. https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.1.114.
8. Mori Y, Nyuya A, Yasui K, Toshima T, Kawai T, Taniguchi F et al. (2018, Mar 27). Clinical outcomes of women with ovarian metastases of colorectal cancer treated with oophorectomy with respect to their somatic mutation profiles. Oncotarget. 9 (23): 16477–16488. doi: 10.18632/oncotarget.24735.
9. Shimazaki J, Tabuchi T, Nishida K et al. (2016). Synchronous ovarian metastasis from colorectal cancer: A report of two cases. Oncol Lett. 12 (1): 257–261.
10. Zulfiqar M, Koen J, Nougaret S et al. (2020). Krukenberg Tumors: Update on Imaging and Clinical Features. American Journal of Roentgenology. 215: 1020–1029. doi: 10.2214/AJR.19.22184.

Відомості про авторів:
Бик Павло Леонідович — к.мед.н., асистент каф. хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії НМУ імені О.О. Богомольця.
Адреса: м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, корпус 6а; тел. +38 (044) 287-31-45. https://orcid.org/0000-0002-2215-3978.
Криворчук Ігор Григорович — лікар-хірург вищої категорії, к.мед.н., доц. каф. хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії НМУ імені О.О. Богомольця; заст. директора КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, корпус 6а; тел. +38 (044) 287-31-45. https://orcid.org/0000-0002-1793-0138.
Лещишин Іван Михайлович — лікар-хірург вищої категорії, к.мед.н., доц. каф. хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, корпус 6а; тел. +38 (044) 287-31-45. https://orcid.org/0000-0003-1429-2756.
Дмитрієва Крістіна Михайлівна — студентка 3 курсу медичного ф-ту 2 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, корпус 6а; тел. +38 (044) 287-31-45. https://orcid.org/0000-0001-9405-6731.
Стаття надійшла до редакції 01.02.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 616.428-002.4-053.2-071

Н.В. Банадига

Труднощі діагностики гістіоцитарного некротизуючого лімфаденіту

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 135-141; doi 10.15574/PP.2023.94.135

For citation: Banadyha NV. (2023). Difficulties in the diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 135-141. doi: 10.15574/PP.2023.94.135.

Сьогодні немає одностайної думки щодо походження гістіоцитарного некротизуючого лімфаденіту (ГНЛ), традиційно вважається, що він є самообмеженим, доброякісним станом, який зазвичай зникає протягом 6 місяців. Важливо вирізняти ГНЛ як клінічну нозологію, оскільки він може імітувати інші захворювання, такі як лімфома, інфекційні (здебільшого вірусної етіології) та аутоімунні захворювання, зокрема системний червоний вовчак. За даними одного дослідження, ГНЛ у 30% випадків неправильно діагностований як лімфома. Схожий клінічний випадок спостерігався у своїй практиці.

Мета — висвітлити ретельність діагностичного алгоритму та диференційного діагнозу в разі підозри на ГНЛ.

Наведено **клінічний випадок** ГНЛ у дитини 9 років, який показав складність клінічної діагностики. Це спостереження об'єднувало характерні симптоми хвороби (лихоманку, лімфаденопатію, гепатомегалію), гематологічні маркери (лейкопенію, тромбоцитопенію, анемію, прискорену швидкість осідання еритроцитів), а також рідкісні прояви. Відмічався прогресуючий розвиток набрякового синдрому, який маніфестував спершу периферичними проявами, а далі прогресивно наростали двобічний плеврит, асцит, набряк м'яких тканин із розвитком анасарки.

Складність під час діагностичного алгоритму полягала в тому, що перші два гістологічні дослідження припускали ймовірність лімфоми в дитини, надалі імуногістохімічне дослідження лімфатичного вузла дало змогу верифікувати клінічний діагноз. Вочевидь трудомісткий диференційний діагноз при ГНЛ потребує виключення предметного кола ймовірних захворювань інфекційного або аутоімунного ґенезу.

Висновки. Діагностика ГНЛ у наведеному спостереженні характеризувалася складністю інтерпретації клінічних, морфологічних, гістологічних досліджень, і лише результат імуногістохімічного дослідження дав змогу встановити діагноз. У практичній діяльності педіатр має бути належно обізнаним щодо цієї патології, щоб своєчасно направити дитину до дитячого лікаря-гематолога. За наявності комплексу клінічних симптомів (тривалої дихоманки, лімфаденопатії, висипу, неврологічних симптомів) слід розглядати можливість діагнозу ГНЛ.

Дослідження виконано відповідно до Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт, імуногістохімічне дослідження, діагностика.

Difficulties in the diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis

N.V. Banadyha

Ternopil National Medical University, Ukraine

There is currently no consensus on the origin of histiocytic necrotising lymphadenitis (HNL), which is traditionally thought to be a self-limited, benign condition that usually resolves within 6 months. It is important to distinguish HNL as a clinical nosology because it can mimic other diseases such as lymphoma, infectious (mostly viral) and autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus. According to one study, HNL is misdiagnosed as lymphoma in 30% of cases. It has seen a similar clinical case in own practice.

Purpose — to highlight the thoroughness of the diagnostic algorithm and differential diagnosis in case of suspected HNL.

The article presents a **clinical case** of HNL in a 9-year-old child, which showed the complexity of clinical diagnosis. This observation combined the characteristic symptoms of the disease (fever, lymphadenopathy, hepatomegaly), haematological markers (leukemia, thrombocytopenia, anemia, accelerated erythrocyte sedimentation rate), as well as rare manifestations. There was a progressive development of edematous syndrome, which was manifested first by peripheral manifestations, and then bilateral pleurisy, ascites, soft tissue edema with the development of anasarca progressively increased.

The difficulty in the diagnostic algorithm was that the first two histological examinations suggested the possibility of lymphoma in the child, and later immunohistochemical examination of the lymph node allowed to verify the clinical diagnosis. Obviously, a labour-intensive differential diagnosis in HNL requires the exclusion of the subject range of possible diseases of infectious or autoimmune origin.

Conclusions. The diagnosis of HNL in the above observation was characterized by the complexity of the interpretation of clinical, morphological, histological studies, and only the result of immunohistochemical examination allowed to establish the diagnosis. In practice, the paediatrician should be properly aware of this pathology in order to refer the child to a paediatric hematologist in a timely manner. In the presence of a complex of clinical symptoms (prolonged fever, lymphadenopathy, rash, neurological symptoms), the possibility of a diagnosis of HNL should be considered.

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The informed consent of the child's parents was obtained for the study. The author declares no conflict of interest.

Keywords: children, histiocytic necrotising lymphadenitis, immunohistochemical examination, diagnosis.

Вступ

Гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт (ГНЛ), або хвороба Кікучі—Фуджимото, є рідкісним захворюванням, яке характеризується переважно лімфаденопатією шийної групи та лихоманкою. Сьогодні немає одностайної думки щодо походження ГНЛ, традиційно вважається, що він є самообмеженим, доброякісним станом, який зазвичай зникає протягом 6 місяців [1,3,10]. Важливо вирізнити ГНЛ як клінічну нозологію, оскільки він може імітувати інші захворювання, такі як лімфома, інфекційні (здебільшого вірусної етіології) та аутоімунні захворювання, зокрема системний червоний вовчак. За даними одного дослідження, ГНЛ у 30% випадків неправильно діагностували як лімфому [12,14]. За оцінками експертів, у 3–4% пацієнтів може виникнути рецидив.

Спершу хворобу діагностували в молодих жінок, а також вона більшою мірою притаманна особам жіночої статі. Перші клінічні випадки ГНЛ були виявлені у хворих, які проживали в Японії, однак сьогодні ця патологія реєструється в різних країнах світу. Стосовно випадків ГНЛ у дитячому віці, то слід відмітити, що дані досліджень не однорідні, в окремих дослідженнях йдеться про переважну захворюваність у хлопчиків; в інших — не відмічається залежність від статі. Тобто робити висновки не доцільно, оскільки кількість гістологічно верифікованих випадків ГНЛ не значна.

Попри те, що етіологія ГНЛ не відома, припускають, що це апоптичний процес, опосередкований головним чином CD8-позитивними Т-лімфоцитами, і, як вважають, залучаються вірусні або аутоімунні фактори [8,12]. Іноді це може бути пов'язано з аутоімунним захворюванням, переважно із системним червоним вовчаком. Існують певні докази щодо ролі окремих вірусів (Епштейн–Барр, герпесвірусів 6, 8-го типів, вірусу імунодефіциту людини, парагрипу, параміксовірусів, парвовірусів) [6,13], зокрема, підвищений рівень α-інтерферону [7,9] та білків стимульованих ним, зокрема 2,5-олігоаденілатсинтетази та тубулоретикулярні структури в цитоплазмі стимульованих лімфоцитів, гістіоцитів і ендотелію судин. Окремі дослідження свідчать про можливу роль γ-інтерферону та інтерлейкіну-6, оскільки їхній рівень істотно зростає в гострому періоді та нормалізується в періоді одужання [12]. Попри те, що патогенез не відомий, клінічна картина і гістологічні зміни свідчать про імунну відповідь Т-клітин та гістіоцитів на інфекційний агент.

У діяльності практичного лікаря особливе значення має обізнаність із частими симптомами ГНЛ: лімфаденопатія (100%), лихоманка (35%), висип (10%), неврологічні симптоми. Стосовно ураження лімфатичних вузлів, то здебільшого уражуються шийні, переважно однобічної локалізації. Лімфовузли переважно помірно збільшені, до 1–2 см у діаметрі, щільної консистенції, гладкі, рухомі, часто болючі. Водночас, при ГНЛ можливе залучення до патологічного процесу лімфатичних вузлів пахових, середостінних, пахвинних, мезентеріальних, клубових, черевних, заочеревинних, навколо панкреатичних [2,7,10,11]. Збільшення шийних лімфатичних вузлів, лихоманка та лейкопенія є найчастішими симптомами, хоча повідомляється про декілька інших клінічних проявів.

Висип при ГНЛ, схожий на екзантему при краснусі, частіше спостерігається саме в дітей, на відміну від дорослих, може супроводжуватися свербежем. Окрім того, медичні звіти підтверджених випадків ГНЛ описують різноманітний характер змін на шкірі: еритема, пляма, папула, бляшка, виразка, висип по типу «метелика» (схожість із системним червоним вовчаком). Можливі зміни з боку слизових оболонок ротової порожнини, кон'юнктиви.

До неврологічних проявів при ГНЛ відносять симптоми асептичного менінгіту, менінгоенцефаліту [15], неврит зорового нерва [1], мозочкові симптоми з тремором і атаксією. У доступних медичних джерелах йдеться про рідкісні клінічні прояви: плевральний випіт, інфільтрати в легенях [4,7], поліартрити, поліміозит, збільшення привушної залози, панувеїт, кон'юнктивіт, аутоімунний гепатит, периферична нейропатія, гемофагоцитоз, гостра ниркова недостатність, інші [5,11,16].

Первинні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові) несуть певну інформацію, яка передусім свідчить про патологію, але не є специфічною. Серед діагностованих змін — лейкопенія (43% випадків), атипові лімфоцити (25%), можливі панцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, прискорена (70%) або нормальна швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). За результатами мієлограми діагностують збільшення кількості макрофагів без атипових клітин.

Важливою та обов'язковою для встановлення діагнозу є біопсія ураженого лімфатичного вуз-

ла із подальшим імуногістологічним дослідженням. Це дає підстави диференціювати інфекційні причини лімфаденопатії, лімфому, системний червоний вовчак, синдром Стілла.

Під час ультразвукового дослідження лімфовузла можна виявити ознаки злоякісної етіології, однак вирішальне значення має комп'ютерна томографія [16]. Остання дає змогу диференціювати ГНЛ від вузлової реактивної гіперплазії, туберкульозної лімфаденопатії.

Діагностичний алгоритм у разі підозри на ГНЛ є достатньо предметним і складним. Свідченням труднощів діагностики є клінічний випадок, який пропонуємо до ознайомлення.

Мета дослідження — висвітлити ретельність діагностичного алгоритму та диференційного діагнозу в разі підозри на ГНЛ.

Дослідження виконано відповідно до Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Дівчинка Х., віком 9 років, госпіталізована 29.10.2020 до інфекційного відділення КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня» зі *скаргами* на підвищення температури тіла до фебрильних цифр (39,2°С), набряки, загальну слабість, втомлюваність, знижений апетит.

З *анамнезу захворювання:* дитина захворіла гостро 17.10.2020, коли вперше підвищилася температура тіла до фебрильних цифр, дитина лікувалася амбулаторно (антибактеріальна і симптоматична терапія), проте поліпшення самопочуття не було. Хвора направлена на госпіталізацію з діагнозом «Гостре респіраторне захворювання, гіпертермічний синдром».

З *анамнезу життя*: дитина народилася від III вагітності, III термінових пологів. Росла і розвивалася відповідно до віку. Планова вакцинація виконана в повному обсязі. Спадковий, алергологічний, епідеміологічний анамнези не обтяжені.

Об'єктивні дані: загальний стан дитини середньої тяжкості, самопочуття порушене. У хворої різко виражений інтоксикаційний синдром: температурить на фебрильних цифрах, що погано піддається корекції антипіретиками. Носове дихання вільне. Шкірні покриви бліді, чисті; слизові оболонки блідо-рожеві, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не змінені. Діяльність серця ритмічна, тахікардія. Перкуторно над легенями нижче кута лопаток притуплення перкуторного звуку, аускультативно ослаблене дихання. Температура тіла — 39,4°С, SPO_2 — 98%, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 114 ударів за хвилину, частота дихання (ЧД) — 22 за хвилину. Живіт доступний пальпації, не болючий, печінка виступає з-під краю реберної дуги на 0,5 см. Селезінка не пальпується. Менінгеальні симптоми від'ємні. Сечопуск вільний. Випорожнення — без патології.

Дані додаткових обстежень на момент госпіталізації: у периферичній крові (табл. 1) — анемія легкого ступеня, зсув лейкоцитарної формули вліво, лейкопенія; зміни в коагулограмі (табл. 2) — зниження протромбіну за Квіком, міжнародне нормалізоване відношення — збільшене; гострофазові показники запалення (29.10.2020 — антистрептолізин-О — 110 ОД/мл (референтні значення — 0–200 ОД/мл), ревматоїдний фактор — 2,1 ОД/мл (референтні значення — 0–30,0 ОД/мл), С-реактивний білок — 17,0 мг/л) (референтні значення — 0–5,0 мг/л); 30.10.2020 феритин крові — 3208,39 нг/мл (референтні значення — 22–346 мг/л), біохімічний аналіз крові (табл. 3), загальний аналіз сечі — без патології. Див-

Таблиця 1

Дані загального аналізу крові за час спостереження

Дата	Еритроцити, $\times10^{12}$/л	Гемоглобін, г/л	Лейкоцити, $\times10^{9}$/л	Тромбоцити, $\times10^{9}$/л	Паличкоядерні, %	Сегментоядерні, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	ШОЕ, мм/год	Еозинофіли, %
30.10.2020	4,37	108	2,5	270	19	34	35	8	6	4
02.11.2020	4,17	109	3,15	181	15	42	35	6	11	2
04.11.2020	4.52	117	3,41	204	18	48	25	4	11	5
09.11.2020	3,59	92	2,41	165	34	21	35	3	34	0
12.11.2020	3,79	98	2,45	155	29	36	18	7	29	0
17.11.2020	2,96	76	2,22	197	13	54	26	6	13	0
19.11.2020	3,11	81	1,85	208	9	55	28	5	24	3
23.11.2020	3,35	77	1,5	215	5	37	47	8	25	3
25.11.2020	3,17	75	1,8	164	33	32	31	1	25	3

Таблиця 2

Коагулограма пацієнта в динаміці

Дата	Протромбіновий час, с	Протромбін за Квіком, %	Тромбіновий час, с	АЧТЧ, с	Фібриноген, г/л	Міжнародне нормалізоване відношення
Референтні значення	13–17	70–100	<22	25–38	1,8–4,5	–
29.10.2020	17,5"	55,5%	19,3"	33,3	3,49	1,41
12.11.2020	18,6	49,6	20,4	37,0	2,01	1,52
20.11.2020	18,5	50,2	21,0	35,5	2,75	1,51

Примітка: АЧТЧ — активований частковий тромбопластиновий час.

Таблиця 3

Біохімічний аналіз крові в динаміці

Дата	АлТ, Од/л	АсТ, Од/л	Білірубін, мкмоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, ммоль/л	ЛДГ, Од/л	Загальний білок, г/л	Калій, ммоль/л	Na, ммоль/л
Референтні значення	45,0	35,0	21	71,0–115,0	3,2–7,3	2400–4800	60,0–83,0	3,5–5,1	130–150
29.10.2020	6	43	7.8	40	2,69	–	59	–	–
09.11.2020	9	23	7,5	54	2,85	4810	51	3,56	134,4
12.11.2020	28	98	8,1	46	5,67	3420	49	2,84	–
16.11.2020	12	61	8,7	30	2,33	2550	51	2,06	–
21.11.2020	115	6	6,7	20	–		40	3,24	132,0
23.11.2020	17	130	10	25,4	5,0	4530	54	2,81	–

Примітки: АлТ — аланінамінотрансфераза; АсТ — аспартатамінотрансфераза; ЛДГ — лактатдегідрогеназа.

чинці призначено антибактеріальну терапію (цефтріаксон, довенно по 1,0 г двічі на добу), симптоматичне лікування.

30.10.2020 отримано результат тестування методом полімеразної ланцюгової реакції слизу з носа і зіву: фрагментів РНК COVID-19 — не виявлено.

Перебіг хвороби протягом наступних чотирьох діб означився лихоманкою на фебрильних цифрах (на тлі лікування), появою скарг (03.11.2020 — вісімнадцята доба захворювання) на біль у пахвинній ділянці зліва, при цьому визначався збільшений до 2 см лімфатичний вузол; набряками на обличчі, нижніх кінцівках. Отримано результат визначення прокальцитоніну в крові (03.11.2020) — 1,3 нг/мл (підвищений).

Хвора переведена до гематологічного відділення вищезазначеного лікувального закладу 04.11.2020 з діагнозом «Гострий паховий лімфаденіт зліва для продовження обстеження і лікування». На момент переведення (вісімнадцята доба захворювання) загальний стан дитини тяжкий, самопочуття порушене. У хворої різко виражений інтоксикаційний синдром: температура тіла на фебрильних цифрах (38,8–39,4°С), що погано піддається корекції антипіретиками. Помірно виражений анемічний синдром, нашкірний геморагічний синдром за синячковим типом: синячки в місцях забору аналізів крові. Периферична лімфаденопатія відсутня. Пальпується збільшений паховий лімфатичний вузол зліва, розмірами до 2 см у діаметрі, щільний, рухомий, шкіра над ним не змінена. Виражені периферичні набряки на обличчі, тулубі, кінцівках. Діяльність серця ритмічна, тахікардія, систолічний шум на верхівці. Перкуторно над легенями нижче кута лопаток притуплення перкуторного звуку, аускультативно ослаблене дихання. SPO_2 — 95%, ЧСС — 96 уд. за хвилину, ЧД — 20 за 1 хвилину. Живіт доступний пальпації, не болючий, печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см. Селезінка не пальпується. Менінгеальні симптоми від'ємні. Діурез стимульований лазиксом. Випорожнення калу в нормі.

Проведено ультразвукове дослідження (УЗД) пахових лімфатичних вузлів (рис.), при цьому лімфатичні вузли збільшені, розмірами 12,1×-13,6×-17,0 мм у діаметрі, округлої форми, з чітким контуром, не злучені, структура однорідна зниженої ехогенності, кровоплин рівномірний, інтенсивний.

Зважаючи на те, що в дитини виражені загальні набряки, збільшений паховий лімфову-

зол зліва, фебрильна (39–40,0°С) температура тіла, у загальному аналізі крові — анемія та лейкопенія з зсувом вліво (табл. 1), хворій проведено діагностичну стернальну і трепанобіопсію здухвинної кістки. Матеріал відправлено на дослідження, у тому числі до референс-лабораторії. *Стернальна пункція* (05.11.2020) *мієлограма*: на тлі великої кількості зруйнованих клітин — скупчення клітин великого розміру з ознаками атипії, які розміщені групами.

Продовжено поглиблений діагностичний алгоритм, який передбачає визначення розширеної інфекційної панелі (обстеження на цитомегаловірус, герпес типу 1, 2, 6 IgM, IgG результат — від'ємний, Епштейн–Барр вірусну інфекцію: IgG — 3,2 (позитивний), IgM — 0,4 (негативний); аналіз крові на стерильність росту — не виявлено; аналіз крові на СНІД — від'ємний), у динаміці відстежено: феритин крові — 2501,0 нг/мл (06.11.2020), гострофазові показники запалення (підвищений С-реактивний білок — 11,8 мг/л), концентрація D-димера — 5182,9 нг/мл; оцінка стану функцій нирок, зокрема, швидкість клубочків фільтрації за формулою Шварца — 177,4 мл/хв на 1,73 м^2 (не порушена), а також обов'язкові обстеження (табл. 1–3).

Дані інструментальних методів дослідження: електрокардіограма (12.11.2020): ритм синусовий, тахікардія, ЧСС — 110 уд./хв, електрична вісь серця (ЕВС) — норма; порушення процесів реполяризації не ішемічного характеру. *УЗД внутрішніх органів* (17.11.2020): печінка: права доля — 128 мм, ліва доля — 92 мм, ехогенність — вища за середню; жовчний міхур — грушоподібної форми, загин у шийці; підшлункова залоза: не змінених розмірів, ехогенність підвищена; нирки: підвищення ехогенності коркового шару; вільна рідина в малому тазу. *Цифрова рентгенографія органів грудної клітки* (21.11.2020): легеневий малюнок у нижньомедіальних відділах підсилений, корені підсиленої інтенсивності, синуси вільні; серце широко лежить на куполі діафрагми. *Ехо-КГ* (17.11.2020): камери не розширені; клапани в нормі; фракція викиду добра (64%).

Комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнин з довенним контрастуванням (05.11.2020): двобічний плеврит, асцит, випіт у малому тазу; збільшення заочеревинних, тазових лімфовузлів у комплексі зі змінами в тілах Th12, L5, правій клубовій кістці — слід диференціювати з проявами лімфопроліферативного процесу.

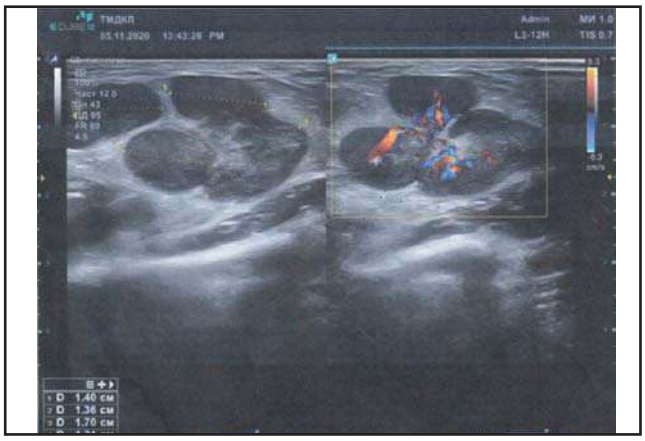


Рис. Ультразвукова картина пахових лімфатичних вузлів

Зважаючи на те, що хвора продовжувала температурити на фебрильних цифрах (попри те, що отримала антибактеріальну терапію із застосуванням цефалоспоринів IV покоління + аміноглікозиди, надалі — карбапенеми; довенно людський імуноглобулін (п'ять уведень); із замісною метою — переливання кріоплазми (двічі), еритроцитарної маси (одноразово); нестероїдні протизапальні препарати), тяжкість клінічного стану, присутність вираженого набрякового синдрому та отримані патологічні зміни на комп'ютерній томографії з довенним контрастуванням (двобічний плеврит, асцит, вогнищеве ураження двох хребців та правої клубової кістки, збільшення заочеревинних, тазових лімфовузлів) запідозрено неходжкінську лімфому, дитині проведено біопсію лімфовузла та плевральну пункцію (10.11.2020) з наступним дослідженням матеріалу в референс-лабораторії «ОХМАТДИТ» м. Київ та проведено гістологічне, імуногістохімічне дослідження біоптату лімфатичного вузла і трепанобіоптату.

Отримані результати: імуноцитологічне дослідження — у даному препараті плевральної рідини на тлі великої кількості зруйнованих клітин виявлено популяцію лімфоїдних клітин Т-лінійної спрямованості диференціації; наявність аберантної коекспресії СД 117+(69%).

Цитоморфологічне дослідження відбитка лімфатичного вузла: на тлі лімфоїдної проліферації виявлено велику кількість клітин з ознаками атипії.

Гістологічне дослідження лімфатичного вузла (12.11.2020): злоякісна неходжкінська лімфома.

Патогістологічне дослідження (17.11.2020): морфологічні зміни в лімфатичному вузлі можуть відповідати неходжкінській дифузній великоклітинній лімфомі.

Враховуючи тяжкий стан хворої, прогресування хвороби, злоякісну гіпертермію, отримано такі результати гістологічного дослідження лімфатичного вузла від 12.11.2020: злоякісна неходжкінська лімфома, хворій за життєвими показами призначено, після рішення консиліуму та усвідомленого дозволу батьків, профазу протокольної терапії згідно з наказом МОЗ України від 20.07.2005 № 364 у складі: ендоксану 200 мг/м^2 протягом 2 діб, дексаметазону 5 мг протягом 2 діб та 10 мг/м^2 протягом 3 діб (з 12.11.2020 по 16.11.2020). Після проведення профази самопочуття хворої поліпшилося: нормалізувалася температура тіла, значно зменшилися набряки, діурез частково стимульований. Проте вже з 17.11.2020 стан хворої знову погіршився: підвищилася температура тіла до фебрильних цифр, посилився набряковий синдром, діурез — стимульований. Зважаючи на те, що стан дитини погіршився, наросли прояви набрякового та інтоксикаційного синдрому, *повторно проведено комп'ютерну томографію органів грудної клітки* (20.11.2020) та виявлено прогресію хвороби у вигляді наростання двобічного плевриту: у динамічному спостереженні наростав об'єм плеврального вмісту двобічно (500 мл), малий правосторонній пневмоторакс (обмежено візуалізувався на верхівці та наддіафрагмально). Запальних змін легеневої тканини на час обстеження не виявлено. Дифузна пастозність підшкірної жирової клітковини. Лімфатичні вузли 2–6 мм надключичної групи, аксилярні та внутрішньогрудні, заочеревинні на рівні верхнього поверху живота — 6–11 мм у діаметрі.

20.11.2020 отримано остаточний результат *гістологічного та імуногістохімічного* дослідження з референс-лабораторії:

CD 20cy (Clone L26. Thermo scientific) — негативна реакція в клітинах лімфоїдних фолікулів та позитивна реакція в незначній частині клітин інтерфолікулярної зони;

CD30 АЬ-1 (Clone Ber-H2. Thermo scientific) — позитивних клітин не виявлено;

MUM1 Protein (Clone MUMlp, Diagnostic Biosystems) — позитивна реакція в поодиноких клітинах фолікулів і в незначній частині інтерфолікулярної зони;

CD 10 (Clone56C6, Master diagnostica) — позитивних клітин не виявлено;

bcl-2a Ab-l (Clone 100|D5, Thermo scientific) — позитивна реакція в клітинах фолікулів та в клітинах інтерфолікулярної зони;

BCL6 (Clone LN22, Thermo scientific) — позитивна реакція в поодиноких клітинах інтерфолікулярної зони;

CD3 (Polyclonal Rabbit, Dako) — позитивна реакція в клітинах інтерфолікулярної зони та в поодиноких клітинах фолікулів;

CD8 (cloneSP16, Thermo scientific) — позитивна реакція в клітинах інтерфолікулярної зони та в поодиноких клітинах фолікулів;

CD4 (Clone4B12, Thermo scientific) — позитивна реакція в клітинах інтерфолікулярної зони та в поодиноких клітинах фолікулів;

CD68 (Clone Ab-4. Thermo scientific) — позитивна реакція в клітинах інтерфолікулярної зони та в поодиноких клітинах фолікулів;

TdT (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase) (Clone SEN28, Diagnostic Biosystems) — позитивних клітин не виявлено;

Myeloperoxidase (MPO) Ab-1 (Thermo scientific) — позитивних клітин не виявлено.

Імунофенотип процесу свідчить на користь ГНЛ (necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto disease).

Верифіковано клінічний діагноз ***ГНЛ: хвороба Кікучі—Фуджимото.***

Особливість наведеного клінічного випадку полягала в прогресуючому наростанні набрякового синдрому (до анасарки) у поєднанні з виразним інтоксикаційним синдромом. Звертало на себе увагу і те, що в цьому випадку двобічний ексудативний плеврит був прогресуючого характеру та не супроводжувався інфільтративними змінами в легеневій тканині. Відмічалася поява симптоматики лімфаденіту на сімнадцяту добу захворювання, який не реагував на диференційне лікування (у тому числі на антибіотики широкого спектра дії), короткочасний ефект від проведеної терапії профази протоколу лікування лімфоми, яка містила дексаметазон. Суттєво на лікувальну тактику вплинули результати первинних гістологічних і цитоморфологічних досліджень, які свідчили на користь неходжкінської лімфоми. Зважаючи на вищевикладене, слід пам'ятати, що ГНЛ може імітувати різні захворювання, не лише лімфому, але й інфекційні (переважно вірусної етіології) або аутоімунні. Зокрема, оприлюднено результати досліджень, що ГНЛ у 30% випадків першочергово розцінювався як лімфома [7], що відмічалося і в наведеному випадку також. Водночас описаний клінічний випадок узгоджується з думкою групи дослідників [4], які вказують на те, що генералізована лімфа-

денопатія та ураження легень є характерними симптомами тяжкої форми ГНЛ.

Висновки

Діагностика ГНЛ у наведеному спостереженні характеризувалася складністю інтерпретації клінічних, морфологічних, гістологічних досліджень, і лише результат імуногістохімічного дав підстави встановити діагноз. У практичній діяльності педіатр має бути належно обізнаним із цією патологією, щоб своєчасно направити дитину до дитячого лікаря-гематолога. За наявності комплексу клінічних симптомів (тривалої лихоманки, лімфаденопатії, висипу, неврологічних симптомів) слід розглядати можливість діагнозу ГНЛ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Arslan A, Kraus CL, Izbudak I. (2020). Optic Neuritis as an Isolated Presentation of Kikuchi—Fujimoto Disease in a Pediatric Patient. Balkan Med J. 37 (3): 172–173. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.11.88.
2. Baek JY, Kang JM, Lee JY et al. (2022). Comparison of Clinical Characteristics and Risk Factors for Recurrence of Kikuchi–Fujimoto Disease Between Children and Adult. J Inflamm Res. 15: 5505–5514. doi: 10.2147/JIR.S378790.
3. Dorosh OI, Stegnitska MV, Petronchak OA et al. (2019). Kikuchi–Fujimoto disease: features of diagnosis and clinical course. Modern Pediatrics. Ukraine. 8 (104): 71–82. doi: 10.15574/SP.2019.104.71.
4. Garcia–Zamalloa A, Taboada–Gomez J, Bernardo–Galán P et al. (2010). Bilateral pleural effusion and interstitial lung disease as unusual manifestations of Kikuchi–Fujimoto disease: case report and literature review. BMC Pulm Med. 10: 54. doi: 10.1186/1471-2466-10-54.
5. Hua CZ, Chen YK, Chen SZ et al. (2021). Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis Mimicking Acute Appendicitis in a Child: A Case Report. Front Pediatr. 9: 682738. doi: 10.3389/fped.2021.682738.
6. Ikeda K, Kakehi E, Adachi S, Kotani K. (2022). Kikuchi–Fujimoto disease following SARS-CoV-2 vaccination. BMJ Case Rep. 15 (11): e250601. doi: 10.1136/bcr-2022-250601.
7. Inamo Y. (2020). The Difficulty of Diagnosing Kikuchi–Fujimoto Disease in Infants and Children Under Six Years Old: Case Report and Literature Review. Cureus. 12 (3): e7383. doi: 10.7759/cureus.7383.
8. Kim HY, Jo HY, Kim SH. (2021). Clinical and Laboratory Characteristics of Kikuchi–Fujimoto Disease According to Age. Front Pediatr. 9: 745506. doi: 10.3389/fped.2021.745506.
9. Kim L, Tatarina–Numlan O, Yin YD et al. (2020). Case of Kikuchi–Fujimoto Disease in a 7-Year-Old African American Patient: A Case Report and Review of Literature. Am J Case Rep. 21: e922784. doi: 10.12659/AJCR.922784.
10. Lelii M, Senatore L, Amodeo I et al. (2018). Kikuchi–Fujimoto disease in children: two case reports and a review of the literature. Ital J Pediatr. 44 (1): 83. doi: 10.1186/s13052-018-0522-9.
11. Pan YT, Cao LM, Xu Y et al. (2021). Kikuchi–Fujimoto Disease With Encephalopathy in Children: Case Reports and Literature Review. Front Pediatr. 9: 727411. doi: 10.3389/fped.2021.727411.
12. Richards MJ. (2022). Kikuchi disease. URL: https://www.uptodate.com/contents/kikuchi-disease?search=Kikuchi–Fujimoto%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=default&display_rank=1#references.
13. Saito Y, Suwa Y, Kaneko Y et al. (2022). Kikuchi–Fujimoto Disease Following COVID-19 Infection in a 7-Year-Old Girl: A Case Report and Literature Review. Cureus. 14 (7): e26540. doi: 10.7759/cureus.26540.
14. Singh JM, Shermetaro CB. (2019). Kikuchi–Fujimoto Disease in Michigan: A Rare Case Report and Review of the Literature. Clin Med Insights Ear Nose Throat. 12: 1179550619828680. doi: 10.1177/1179550619828680.
15. Song Y, Liu S, Song L et al. (2021). Case Report: Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto Disease) Concurrent With Aseptic Meningitis. Front Neurol. 12: 565387. doi: 10.3389/fneur.2021.565387.
16. Wang S, Du B, Li X, Li Y. (2021). Positron emission tomography/computed tomography hypermetabolism of Kikuchi–Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma: a case report and literature review. J Int Med Res. 49 (7): 3000605211032859. doi: 10.1177/03000605211032859.

Відомості про авторів:
Банадига Наталія Василівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії факультету післядипломної освіти Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.
Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. (0352) 52-44-92. https://orcid.org/0000-0001-7930-184X.
Стаття надійшла до редакції 26.02.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.

УДК 616.155.294-097-036.23

О.М. Наумчик[1], Ю.В. Давидова[1], А.Ю. Лиманська[1], В.С. Олійник[2]

Випадок тяжкої імунної тромбоцитопенії під час вагітності

[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
[2]КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25» Харківської міської ради, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 142-152; doi 10.15574/PP.2023.94.142

For citation: Naumchik AM, Davydova IuV, Lymanska AYu, Oliynyk VS. (2023). Clinical case of severe immune thrombocytopenia during pregnancy. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 142-152. doi: 10.15574/PP.2023.94.142.

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) є однією з найчастіших причин тромбоцитопенії (ТП) під час вагітності та є основною причиною тяжкої ТП у вагітних. Аутоімунний патогенез обумовлює небезпеку геморагічних ускладнень як для вагітної, так і для плода та новонародженого. Необхідним є проведення диференціальної діагностики між гестаційною ТП та ІТП, оскільки це обумовлює подальшу тактику. Метою лікування ІТП є досягнення безпечного рівня тромбоцитів з огляду на термін вагітності та клінічну ситуацію. Для лікування почергово застосовуються препарати різних ліній терапії з поетапним контролем ефективності.

Мета — провести аналіз світового та власного досвіду менеджменту вагітності при тяжкій рефрактерній до лікування ІТП.

Наведено клінічний випадок ведення вагітності та розродження жінки з тяжким перебігом ІТП, діагностованої в 25 тижнів вагітності з геморагічним синдромом, не чуттєву до лікування. Застосовано всі фармакологічні засоби лікування. Розродження проведено шляхом кесаревого розтину з відповідною доопераційною та інтраопераційною трансфузійною підготовкою. У післяопераційному періоді застосовано рекомбінантний людський тромбопоетин. У новонародженого виявлено ТП, а геморагічний синдром відсутній.

Висновки. Коректна діагностика станів, що супроводжуються ТП під час вагітності, визначає правильність та ефективність обраної тактики лікування.

Вагітність і пологи у жінок із тяжкою ТП належать до групи вкрай високого ризику. Антенатальний нагляд та розродження таких вагітних мають здійснюватися мультидисциплінарною командою за участю гематолога, спеціаліста з внутрішньої медицини, під ретельним контролем лабораторних показників та клінічних змін, з контролем внутрішньоутробного стану плода. У постнатальному періоді слід контролювати рівень тромбоцитів новонародженого.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: імунна тромбоцитопенія, вагітність, тяжка тромбоцитопенія, ельтромбопаг, рекомбінантний людський тромбопоетин.

Clinical case of severe immune thrombocytopenia during pregnancy

A.M. Naumchik[1], Iu.V. Davydova[1], A.Yu. Lymanska[1], V.S. Oliynyk[2]
[1]SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
[2]MNCE «City Clinical Multidisciplinary Hospital No. 25» of the Kharkiv City Council, Ukraine

Immune thrombocytopenia (ITP) is one of the most common causes of thrombocytopenia (TP) in pregnancy and is the main cause of severe TP among pregnant women. Autoimmune pathogenesis determines the danger of hemorrhagic complications both for the pregnant and for the fetus and newborn. Differential diagnosis between gestational and immune thrombocytopenia is necessary, as this determines further tactics. The goal of ITP treatment is to achieve a safe level of platelets according to the gestational age and clinical situation. For treatment, different lines of therapy are used alternately with step-by-step control of effectiveness.

Purpose — to analyze the worldwide and personal experience of pregnancy management in severe ITP refractory to treatment.

We present a case of pregnancy management and delivery with a severe immune thrombocytopenia, diagnosed at 25 weeks of pregnancy with hemorrhagic syndrome, unresponsive to treatment. All pharmacological tools were used. Delivery by caesarean section with appropriate preoperative and intraoperative transfusion preparation. Recombinant human thrombopoietin was used in the postoperative period. The newborn has thrombocytopenia without hemorrhagic syndrome.

Conclusions. Correct diagnosis of conditions accompanied by thrombocytopenia during pregnancy determines the correct and effective treatment tactics.

Pregnancy and childbirth in women with severe thrombocytopenia belong to the group of extremely high risk. Antenatal management and delivery of such pregnant women should be carried out by a multidisciplinary team with the participation of a hematologist, a specialist in internal medicine, under careful control of laboratory indicators and clinical changes, with control of the fetal antenatal condition. It is necessary to control the platelet level of the newborn in the postnatal period.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: immune thrombocytopenia, pregnancy, severe thrombocytopenia, eltrombopag, recombinant human thrombopoietin.

Тромбоцитопенія (ТП) — зниження кількості тромбоцитів $<150\times10^9$/л. Це друга за частотою гематологічна проблема під час вагітності після анемії [2,7,10]. 7–12% жінок стикаються з ТП при вагітності [2,7,14,15]. Зниження рівня тромбоцитів очікуване під час вагітності явище, зазвичай у межах 10% від початкового рівня [14]. У 70–80% випадків це пов'язано з гестаційною ТП (ГТП), гіпертензивні розлади під час вагітності у 12–22% ви-

падків пояснюють ТП, імунна ТП (ІТП) — у 3%, рідкісні мікроангіопатичні гемолітичні анемії (МАНА: тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітико-уремічний синдром, HELLP-синдром) спричиняють ТП у <1% випадків, вроджені ТП (MYH-9-асоційовані: аномалія Мей-Хегліна, анемія Фанконі та ін.) відмічаються в <1% випадків. Серед причин виникнення ТП, — вірусні ушкодження (ВІЛ, гепатити В, С, ін.), аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром), застосування деяких ліків (гепариніндукована ТП), онкогематологічні захворювання [2,7,10,14,17]. ТП з рівнем тромбоцитів $<100\times10^9$/л зустрічається в <1% серед вагітних [10,17].

Імунна тромбоцитопенія — третя за частотою причина ТП під час вагітності, найчастіше зустрічається серед аутоімунних цитопеній при вагітності та є основною причиною тяжких ТП, частота яких становить 0,1% [3,5]. ІТП спостерігається в 0,1–1 випадку на 1000 вагітностей. До того ж у жінок репродуктивного віку ІТП виявляються частіше порівняно з чоловіками — 2:1. У $^2/_3$ випадків ІТП діагностується до вагітності, в $^1/_3$ — під час вагітності, переважно як випадкова знахідка [14].

За рівнем тромбоцитів ТП поділяється на легку ($>100\times10^9$/л), помірну ($50–100\times10^9$/л) і тяжку ($<50\times10^9$/л) [7].

Термін «ІТП» прийшов на зміну «ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура» згідно з Vicenza Concensus 2009 року. Відповідно до сучасної термінології, протягом перших 3 місяців захворювання ІТП вважається гострою, 3–12 місяців — персистуючою, від 12 місяців — хронічною [19].

Гестаційна тромбоцитопенія пояснюється підвищеним руйнуванням тромбоцитів і фізіологічною гемодилюцією, накопиченням їх у плацентарній та селезінковій циркуляціях [7,14]. Відсутність імунологічного компонента обумовлює відносну безпеку для плода та новонародженого.

Стосовно ІТП патогенетичним поясненням є запуск аутоімунного процесу із залученням IgG до поверхневих тромбоцитарних глікопротеїнів GPIIb/IIIa, GPIb/IX, що призводить до імунопосередкованого руйнування тромбоцитів в органах ретикулоендотеліальної системи, переважно в селезінці. Певна роль у формуванні ТП також належить зниженню мегакаріопоезу [3,14]. Оскільки IgG проникають крізь плаценту, ІТП є потенційно небезпечним захворюванням для плода та новонародженого з ризиком розвитку алоімунної ТП та, як наслідок, геморагічних ускладнень.

При рівні тромбоцитів $70–150\times10^9$/л у більшості випадків відмічається ГТП, яка не потребує детального дообстеження. Необхідним є контроль рівня тромбоцитів 1 раз на 4 тижні, ближче до дати пологів — 1 раз на 2 тижні [17].

У разі виявлення рівня тромбоцитів $<70\times10^9$/л потрібне детальніше обстеження.

Повний збір анамнезу з акцентом на: передіснуючу ТП, ефективність лікування кортикостероїдами, внутрішньовенними імуноглобулінами (в/в Ig), ТП у попередній вагітності, ТП у членів сім'ї, існуючі аутоімунні захворювання (особливо системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром), ризик-фактори ВІЛ, гепатитів, ліки, що приймає вагітна.

Клінічний огляд: виявлення гіпертензивних розладів, наявність петехій, синців, спленомегалія.

Лабораторне обстеження: ручний підрахунок тромбоцитів, дослідження мазка крові та морфології формених елементів (має рішуче значення для диференційної діагностики станів, що спричиняють ТП [10]), визначення кількості ретикулоцитів, показники функції печінки, вірусні тести (ВІЛ, гепатити В, С) — *рекомендовані тести.*

Тести, проведення яких рекомендоване за наявності клінічних причин: антифосфоліпідні, антинуклеарні антитіла, нункціональні тести щитоподібної залози, визначення *Helicobacter pylory*, коагулограма, тестування хвороби фон Вілебранда типу IIB, пряма проба Кумбса, числове визначення імуноглобулінів [2,10,15]. Визначення антитромбоцитарних антитіл *не рекомендоване* з причини низької чутливості та специфічності [2,14,15,17]. Пункція кісткового мозку також *не рекомендована*, окрім наявності клінічних ознак проліферативних процесів або мієлодиспластичного синдрому [2,15,17].

«Золотого стандарту» діагностики при ГТП та ІТП не існує. Обидва діагнози є діагнозами виключення. Часто існує необхідність диференціації між ними після спростування інших причин для ТП (табл. 1). Незважаючи на те, що більшість авторів вважає, що ГТП не може бути тяжкою, однак ряд авторів наводить клінічні приклади тяжких ГТП, діагноз у яких підтверджено тривалим катамнестичним спостереженням [11,17]. Водночас M.K. Ramadan та співавт. не вважають за доцільне проводити диференційну діагностику при тяжкій ТП і термінових станах — пологах, кровотечах, оскільки застосовуються однакові підходи для купування екстреної ситуації.

Таблиця 1

Схема диференційної діагностики імунної та гестаційної тромбоцитопенії

Ознака	Гестаційна тромбоцитопенія	Імунна тромбоцитопенія
Час виникнення	**II, III триместр**	**I триместр**
Мазок крові	морфологічно незмінені елементи	
Кількість тромбоцитів	⩾70×10^9/л	може бути безкінечно мала
Геморагічний синдром	відсутній	можливий
Лікування	не потребує	послідовне застосування I, II, III лінії терапії
Діагноз виключення	так	так

Таблиця 2

Терапія імунної тромбоцитопенії під час вагітності

Лінія терапії	Препарати	Очікувані терміни відповіді на терапію	Недоліки
I лінія терапії	Кортикостероїди в дозі 20 мг/добу, переважно преднізолон. Після досягнення ефекту дозу поступово зменшують до мінімально ефективної	Початкова відповідь — 2–14 діб, максимальна — 4–28 діб	Зростає ризик гестаційного діабету, гіпертензивних розладів, надмірної прибавки ваги, остеопорозу, у разі застосування в I триместрі підвищується ризик розщелини піднебіння в 3,4 раза [10, 11]
	В/в Ig у дозі 0,4–1 г/кг	Початковий ефект — 1–3 доби, максимальний — 2–7 діб	Швидкоплинний ефект
II лінія	Комбінація оральних кортикостероїдів із в/в Ig. Високі дози метилпреднізолону з в/в Ig	За відсутності ефекту від I лінії терапії	Такі ж самі
	Спленектомія [4]	У II триместрі, лапароскопічно	Ризики оперативного втручання
Відносно протипоказані	Азатіоприн	Початковий ефект — 30–90 діб, максимальний — 30–180 діб	
	Анти-D імуноглобулін	Початковий ефект — 1–3 доби, максимальний — 3–7 діб	У багатьох країнах не зареєстрований для лікування ІТП, ризик гемолізу в плода
Не рекомендовані, але застосування під час вагітності описані	Циклоспорин		
	Ритуксимаб [6]		
	Роміплостим чи ельтромбопаг [8, 16]		
	Рекомбінантний людський тромбопоетин [12]		
Протипоказані	Даназол [13]		
	Алкалоїди барвінку		
	Циклофосфамід		
	Мофетіл мікофенолату		

Примітка: в/в Ig — внутрішньовенний імуноглобулін.

Метою лікування є досягнення безпечного рівня тромбоцитів залежно від терміну вагітності. Більшість авторів визнає безпечним рівень 20–30×10^9/л у I, II триместрах за відсутності геморагічних проявів. Безпечним рівнем для пологів вважають 50×10^9/л, для регіонарної анестезії — 80×10^9/л [2,14–17]. ГТП зазвичай не потребує лікування. 11-річний аналіз 119 вагітностей у 92 жінок з ІТП виявив необхідність лікування в 31% випадків [10]. Трансфузія донорських елементів крові частіше спостерігається при ІТП [7]. Препарати, що застосовуються для лікування ІТП під час вагітності, наведено в таблиці 2 [2,4,6,8,10,12–16,19].

У 35% випадків пацієнтки з ІТП не чутливі до кортикостероїдів або внутрішньовенних імуноглобулінів (в/в Ig), тому дослідження нових препаратів для лікування ІТП під час вагітності є новим трендом [14,19].

Дослідження Z. Kong та співавт. (2017 р.) показує потенційну безпеку лікування рекомбінантним людським тромбопоетином вагітних із ІТП. У 23 із 31 пацієнтки з тяжкою ТП (тромбоцити<30×10^9/лігеморагічнийсиндром)

досягли ефекту від лікування, препарат гарно переносився, не було вад чи затримки розвитку у новонароджених [12].

Трансфузію тромбоцитів слід проводити за вагомими показаннями, оскільки ефект короткотривалий, частково обумовлений руйнуванням донорських тромбоцитів аутоантитілами, існує ризик інфекційних ускладнень. Тому трансфузія рекомендована переважно аферезних тромбоцитів у випадках загрозливих життю кровотеч, напередодні пологів при тяжкій ТП за відсутності відповіді на інші лінії терапії або часу очікування ефекту. Очікуваний ефект — підвищення рівня тромбоцитів на 10 з кожної одиниці розчину [14,17].

Легкі форми ТРП не асоціюються з підвищеними материнськими або неонатальними ризиками, не підвищують частоту кровотечі чи гістеректомії [7,17].

Навіть за наявності тяжкої ТРП ризик материнських ускладнень не підвищений порівняно з популяцією [17]. Однак A. Care та співавт. наводять протилежні результати: підвищені ризики післяпологової та тяжкої післяпологової кровотечі в жінок із тяжкою ІТП [5]. Описані випадки неускладнених пологів у жінок із тяжкою ТП, але автори наголошують, що будь-які пологи можуть потребувати конверсії на кесаревого розтину, тому превентивно слід забезпечити «безпечний» рівень тромбоцитів.

Щодо вибору методу розродження всі автори солідарні, що його визначають акушерські показання, оскільки кесарів розтин передбачає більшу крововтрату, знеболювання з відповідними ризиками при маніпуляції, не має переваг у профілактиці неонатальних геморагічних ускладнень [2,10,14,15,17]. За вагінальних пологів слід уникати застосування щипців і вакуум-екстрактора [11,17].

Для регіонарної анестезії рекомендованим є рівень тромбоцитів 70–80×10^9/л [14,15]. Найнебезпечнішими є момент встановлення катетера та його видалення [14].

Слід утриматися від аспірину, нестероїдних протизапальних засобів [11,14,17].

ІТП в матері — потенційно небезпечний стан для плода та новонародженого щодо неонатальної ТП і геморагічних ускладнень. Антенатальних предикативних факторів для розрахунку ризику немає, найбільш суттєвою вважається наявність тяжкої ТРП ТП у сестер і братів. Тромбоцитопенія новонародженого з рівнем тромбоцитів <50×10^9/л спостерігалась в 10–20% немовлят від матерів із ІТП, <20×10^9/л — у 5%. Ризик інтракраніального крововиливу становить <1% [10,14,17]. K. Fujimura та співавт. показують більшу вірогідність ТП новонародженого від жінок зі спленектомією в анамнезі [9]. Пренатально визначати тромбоцити новонародженого не рекомендовано, оскільки маніпуляції: кордоцентез або взяття зразка з передлеглої голівки асоціюються з вищою частотою ускладнень, ніж з інформативністю [10,14,17]. З низькою вірогідністю тяжкість материнської ТП або відповідь на терапію може визначати наявність ТП у новонародженого. Після народження слід визначити рівень тромбоцитів із пуповинної крові з наступним моніторингом протягом 1–2 тижнів, враховуючи можливе зниження на 2–5-ту добу [10,17].

Наявність ІТП не є протипоказанням до вагітності [14,18]. Жінку, яка планує вагітність, необхідно повідомити про можливість загострення і потребу в лікуванні, регіонарна анестезія може бути недоступною. Спрогнозувати ТП новонародженого не можливо, ризик зростає за наявності ТП у дітей від попередніх вагітностей [14].

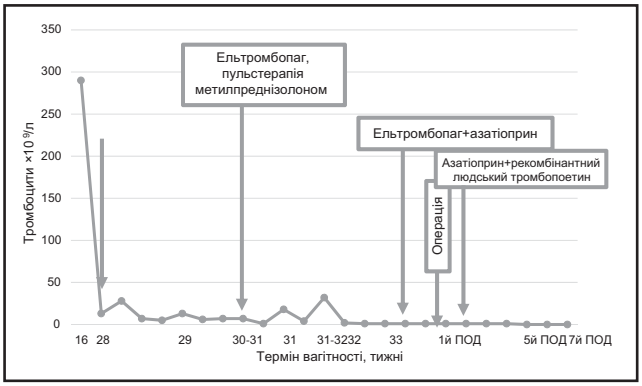
Мета дослідження — проаналізувати світовий та власний досвід менеджменту вагітності при тяжкій рефрактерній до лікування ІТП.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнтки.

Клінічний випадок

Наведено випадок терапії тяжкої ТП у вагітної на тлі ІТП.

24 річна першовагітна перебувала на обліку через вагітність за місцем проживання. До 25 тижнів вагітність перебігала без особливостей. Тромбоцити на момент встановлення на облік у 12 тижнів дорівнювали 290×10^9/л. У 25 тижнів з'явилися скарги на петехіальний висип, гематурію, кровоточивість ясен, носові кровотечі, при цьому тромбоцити становили 11×10^9/л. Проведено стернальну пункцію, встановлено діагноз ІТП. Розпочато терапію кортикостероїдами, без ефекту. У терміні 27–28 тижнів зі скаргами на прояви геморагічного синдрому, ТП, що не піддається корекції кортикостероїдами, жінку госпіталізовано до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». На момент госпіталізації тромбоцити дорівнювали 13,3×10^9/л. ВІЛ, маркери гепа-



Примітки: КС — кортикостероїди, IVIg — внутрішньовенне введення імуноглобулінів, ПОД — післяопераційна доба.

Рис. Зміна рівня тромбоцитів протягом вагітності та післяпологового періоду залежно від виду лікування

титів B, C — негативні. Сімейний та життєвий анамнез до вагітності не обтяжений стосовно ТП і значних кровотеч, аутоімунних захворювань. Гіпертензивних розладів у вагітної не виявлено. За результатами біохімічних досліджень, функція печінки, нирок не порушена, коагулограма в нормі. Обрано тактику послідовної терапії ІТП відповідно до міжнародних керівництв. Призначено лікування преднізолоном 60 мг у комбінації з в/в Ig, транексамовою кислотою. Ефект недостатній (тромбоцити — 5–7×10^9/л). У 30–31 тиждень в/в Ig відмінено, розпочато терапію ельтромбопагом у дозі 50 мг, проведено пульс-терапію метилпреднізолоном 1 г в/в тричі. Ефект від проведеної терапії був частковим — короткотривале підвищення рівня тромбоцитів до 32×10^9/л із наступним падінням до одиничних у мазку. На тлі проведеного лікування прояви геморагічного синдрому зменшилися (відсутні носові кровотечі), але повністю не зникли. У 33 тижні відмічалося посилення геморагічного синдрому — поява макрогематурії, у мазку крові — одиничні тромбоцити, гемоглобін (Hb) — 84 г/л. До лікування додано азатіоприн, дозу ельтромбопагу збільшено до 75 мг, в/в інфузію комплексу гідроксиду заліза із сахарозою. Враховуючи несприйнятливість до всіх доступних відповідно до міжнародних рекомендацій засобів терапії ІТП, мультидисциплінарним консиліумом у складі акушера-гінеколога, гематолога, анестезіолога, неонатолога прийнято рішення про дострокове розродження в терміні 33 тижні шляхом планового кесаревого розтину під загальним знеболюванням після передопераційної підготовки трансфузією тромбоконцентрату (2 дози). Динаміку зміни рівня тромбоцитів залежно від призначеного лікування відображено на рисунку.

Внутрішньоутробний стан плода контролювався шляхом ультразвукового дослідження (УЗД) і допплерометрії, відхилень не виявлено.

Після відповідної передопераційної підготовки в терміні 33 тижні проведено розродження елективним кесаревим розтином. На початку операції введено октаплекс 500 МО. Під час операції застосовано методики зменшення крововтрати: кесарів розтин у нижньому матковому сегменті, після перетиснення пуповини в/в введено 1 мл карбетоцину, реместип у плацентарну площадку, транексамову кислоту, октагам 50 мл. Відмічено діапедезну кровоточивість тканин. Інтраопераційно проведено трансфузію 1 дози еритроцитарної маси. Загальна крововтрата — 700 мл. Народжену дівчинку, вилучення в плідному міхурі, масою 2300 г, довжиною 45 см, 2–1 бали за шкалою Апгар, госпіталізовано до відділення інтенсивної терапії (ВІТН).

У післяопераційному періоді проведено трансфузію тромбоконцентрату — 3 дози, еритроцитарної маси — 5 одиниць, тромбоцитів відновлених — 6 одиниць. Продовжено терапію азатіоприном, проведено пульс-терапію метилпреднізолоном протягом 2 діб, на 3-тю добу післяопераційного періоду розпочато терапію рекомбінантним людським тромбопоетином.

Проведено антибактеріальну терапію. Ефекту від лікування не отримано, тромбоцити відсутні в мазку. На 7-му добу породіллю переведено до гематологічного відділення для подальшого лікування.

Тромбоцити новонародженого в 1-шу добу становили 138×10^9/л, на 13-ту добу знизилися до 50×10^9/л, на 19-ту добу стабілізувалися до 100×10^9/л, на 22-гу добу дорівнювали 246×10^9/л. Геморагічних ускладнень, у тому числі інтракраніального крововиливу, не виявлено. Дитину виписано на 22-гу добу.

Дискусія

Аналіз літературних джерел, у яких описано випадки лікування тяжких ТП під час вагітності, свідчить про гарні результати завершення вагітностей у 13 випадках, найбільш частим та ефективним є застосування І лінії терапії (оральні кортикостероїди, в/в Ig або їх комбінація). Описано застосування препаратів резерву, а також не рекомендованих засобів під час вагітності (даназол) зі вказанням реалізації або відсутності ускладнень. Серед методів розродження переважав кесарів розтин (7 із 13 описаних випадків). Тактику ведення вагітності наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Тактика ведення вагітності згідно з аналізом літературних джерел

№ пор.	Джерело	Опис випадку	Результат	Перебіг післяпологового періоду
1.	Ramadan M.K., 2016	Першовагітна, 17 років, госпіталізована до пологового відділення в терміні 40 тиж + доби з відходженням навколоплідних вод і початком пологів. Тромбоцити — 33×10^9/л. У 13 тижнів рівень тромбоцитів — 188×10^9/л. У її чи сімейному анамнезі не було кровотеч, ТП, застосування ліків. Проявів геморагічного синдрому не було, фізикальне обстеження не виявило порушень. Лабораторні дані виключили ДВС-синдром, інфекції, аутоімунні стани, печінкову дисфункцію. Через 3 місяці — лапароскопічна холецистектомія, тромбоцити: до операції — 188×10^9/л; після операції — 195×10^9/л. Через 2 роки повторно завагітніла. Контроль рівня тромбоцитів — щомісяця: у 35 тижнів — 120×10^9/л; 36 тижнів — 99×10^9/л. У 36 тижнів + 6 діб із початком переймів та рівнем тромбоцитів 77×10^9/л госпіталізована. Катамнестично через 2 роки здорова з нормальним рівнем тромбоцитів. Діагноз саме ГТП ретроспективно підтверджений довготривалим катамнезом	Пологи кесаревим розтином під загальною анестезією з приводу дистоції. Перед операцією — трансфузія 1 дози тромбоцитів від 1 донора. Операція — без геморагічних ускладнень Розроджена кесаревим розтином, без особливостей під загальною анестезією	Через 12 годин тромбоцити — 70×10^9/л, 6-та доба — 139×10^9/л, виписана. Тромбоцити в новонародженого — 157×10^9/л Через 12 годин тромбоцити — 89×10^9/л; на 3-тю добу — 120×10^9/л, виписана. Тромбоцити в новонародженого — 216×10^9/л
2.	Amorim J. та співавт., 2018	23 роки, першовагітна. З 10 років — лангергансоклітинний гістіоцитоз нижньої щелепи після хірургічного лікування та ад'ювантної терапії (преднізолон, вімбластин, метотрексат). ІТП з 10 років, системного лікування не отримувала, безсимптомна, тромбоцити — $30–70\times10^9$/л. У 28 тижнів госпіталізована зі скаргами на петехіальний висип на нижніх кінцівках, носову кровотечу, кровотечу з ясен. Тромбоцити — 3×10^9/л. Терапія преднізолоном (1 мг/кг/добу), в/в Ig (20 г/добу) протягом 5 діб. Тромбоцити — 49×10^9/л. Позитивний тест на антитромбоцитарні антитіла IIb/IIIa, Ia/IIa. Через 7 діб після виписки госпіталізована повторно з приводу відновлення скарг. Тромбоцити — $<10\times10^9$/л. Протягом 55 діб — кортикостероїди, 46 діб — ельтромбопаг, 4 цикли вінкристину, 4 цикли ретуксимабу, 5 циклів в/в Ig. У 31 тиждень тромбоцити — 30×10^9/л. Протягом цього періоду — без геморагічних проявів. У мієлограмі підвищені мегакаріоцити без атипії. Після закінчення циклу в/в Ig у 36 тижнів розроджена плановим кесаревим розтином. Тромбоцити — 20×10^9/л. Ротаційна тромбоеластометрія проведена напередодні операції — невелике подовження часу утворення згустка, зниження α-кута. Трансфузія — 2 одиниць плазми, 2 одиниці тромбоконцентрату, 1 г фібриногену. Премедикація ранітидином, омепразолом, метоклопрамідом. Загальна анестезія з відеоларингоскопічною інтубацією. 1 г транексамової кислоти болюсно, 1 г інфузійно протягом 8 год. Операція з електроножем та біологічним клеєм. ЗК — 300 мл. Після щадного відділення плаценти — болюсно 10 ОД окситоцину з наступною інфузією 15 ОД	У 36 тижнів — плановий кесарів розтин. Новонароджений масою тіла 3120 г, 9–10 балів за шкалою Апгар. Неонатальна ТП — 19×10^9/л з поступовим підвищенням	У ранньому післяопераційному періоді — ротаційна тромбоеластометрія — без явних відхилень. Тромбоцити — 47×10^9/л. Виписана на 3-тю добу

Продовження таблиці 3

№ пор.	Джерело	Опис випадку	Результат	Перебіг післяпологового періоду
3.	Orisaka M. та співавт., 2005	30 років, першовагітна. 5 років тому встановлено діагноз тяжкої хронічної ІТП з позитивним тестом на антифосфоліпідні антитіла. Вагітність настала з дозволу лікаря. Перед вагітністю отримувала преднізолон у дозі 10 мг/добу, даназол — 200 мг/добу. Спленектомія не проведена за бажанням пацієнтки. Тромбоцити — 40–50×10^9/л. На час запліднення даназол відмінений. Тромбоцити — 20×10^9/л. У 6 тижнів вагітності тромбоцити — 1–2×10^9/л на тлі преднізолону в дозі 10 мг/добу, яку збільшено до 25 мг/добу, без ефекту. У 7 тижнів курс в/в Ig у дозі 0,4 г/кг/добу протягом 5 діб у комбінації з преднізолом. Тимчасове збільшення тромбоцитів до 35×10^9/л із подальшим зменшенням до 0,7–3×10^9/л. Два курси в/в Ig підвищили тромбоцити до 10×10^9/л із тимчасовим ефектом на 1 тиждень. У 28 тижнів — петехіальний висип. У 31 тиждень — некупована вагінальна кровотеча, олігогідрамніон. Після письмової згоди — комбінація даназолу та в/в Ig. Через 3 доби тромбоцити — 22×10^9/л. У 32 тижні — дистрес плода, терміновий кесарів розтин. Перед операцією — трансфузія 30 одиниць тромбоцитів. Перед лапаратомією тромбоцити — 132×10^9/л. ЗК — 1150 мл. Параметри коагуляції в нормі	Кесарів розтин. Дівчинка масою тіла 1866 г, 9–10 балів за шкалою Апгар. У новонародженої — вірилізація. Тромбоцити — 220×10^9/л	На 7-му добу тромбоцити — 20 ×10^9/л на тлі лікування преднізолоном у дозі 25 мг/добу, даназолом — 200 мг/добу. Післяпологовий період — без ускладнень. Дитина виписана через 4 тижні. У 18 місяців — нормальний зріст, без відхилень
4.	Alberico та співавт., 1992	Випадок тяжкої ІТП під час вагітності з мінімальним рівнем тромбоцитів — 3×10^9/л. Застосовані кортикостероїди та імуноглобуліни, без ефекту. Перелито 3 одиниці тромбоцитів від одного донора із застосуванням діаферезу	Плановий кесарів розтин — у 34 тижні, без ускладнень. Новонароджений масою 2550 г	Без ускладнень
5.	Jamal S. та співавт., 2017	Повторновагітна, 20 років, у термін гестації 35 тижнів + 6 діб госпіталізована з рівнем тромбоцитів 20×10^9/л. Індивідуальний та сімейний анамнези не обтяжені щодо кровотеч. Рік тому госпіталізована в ІІ періоді пологів з антенатальною кровотечею та випадінням петель пуповини. Народжена мертва дівчинка, мала місце помірна післяпологова кровотеча, купована медикаментозно. Виявлена анемія (гемоглобін — 78 г/л), тяжка ТП (6×10^9/л), інші лабораторні показники — у нормі, у тому числі профіль системного червоного вовчака. Переведена до ВІТН, перелиті 6 одиниць тромбоцитів, 1 одиниця еритроцитарної маси. Нормальний післяпологовий період, виписана на 6-ту добу з тромбоцитами 112×10^9/л. Під час даної вагітності тромбоцити — 20×10^9/л (у ручному підрахунку — 30×10^9/л), Гемоглобін — 70 г/л. У мазку крові — дисморфічна, мікроцитарна гіпохромна анемія без виявлення мегакаріоцитів. Рівень вітаміну B_{12}, фолатів — у нормі. Функція нирок, печінки нормальна, вірусні маркери негативні. В анамнезі не було гарячки або застосування ліків. Коагулограма – у нормі. Нормальний артеріальний тиск. Турнікетний тест негативний, спленомегалія відсутня. Акушерський огляд виявив малий для гестаційного віку плід, зниження кількості амніотичної рідини (амніотичний індекс —1–2). Призначені антенатальні кортикостероїди. Перелиті 6 одиниць тромбоцитів, 1 одиниця еритроцитарної маси. Через 4 доби розроджена шляхом кесаревого розтину. Діагноз тяжкої ГТП підтверджений відсутністю інших причин для ТП, спонтанним відновленням рівня тромбоцитів після пологів	Кесарів розтин — у 36 тижнів + 3 доби з приводу малого для гестаційного віку плода, олігогідрамніону. Дівчинка масою тіла 2000 г. Крововтрата мінімальна	Тромбоцити новонародженої на 1 та 4-ту добу — у нормі. На 6-ту добу післяпологового періоду тромбоцити матері — 103×10^9/л. Виписана. Через 6 тижнів тромбоцити — 146×10^9/л

Продовження таблиці 3

№ пор.	Джерело	Опис випадку	Результат	Перебіг післяпологового періоду
6.	Gernsheimer T. та співавт., 2013	22-річна повторновагітна із Судану, на рутинному огляді в 16 тижнів виявлено ТП 82×10^9/л. З анамнезу: перша дитина народжена терміново без ускладнень, рівень тромбоцитів — 62×10^9/л. Після вагітності рівень тромбоцитів не визначений. У її матері остання з 8 вагітностей (усі не ускладнені) була 2 роки тому з ТП. В анамнезі жодних геморагічних проявів не було. У сімейному анамнезі не виявлено патології тромбоцитів. Тести на ВІЛ, гепатити В, С, *H.pylory* — негативні. Мазок крові: нормальна морфологія тромбоцитів, відсутність аномалії інших формених елементів. Функція щитоподібної залози, печінки — у нормі. Тести на вовчаковий антикоагулянт, антифосфоліпідні та антинуклеарні антитіла — негативні. Панель хвороби фон Вілебранда — негативна. Тромбоцити щомісяця — на рівні $50–60\times10^9$/л. З 34 тижнів — щотижня. У 36 тижнів — 43×10^9/л. Призначено 10 мг преднізолону, без ефекту. Від подальшої терапії пацієнтка відмовилася. На момент пологів тромбоцити — 52×10^9/л	Пологи через природні пологові шляхи — без епідуральної анестезії, ускладнень	Післяпологовий період — без ускладнень. Тромбоцити новонародженого з пуповинної крові — 247×10^9/л. Тромбоцити матері через 2 місяці — 127×10^9/л
7.	Gernsheimer T. та співавт., 2013	36-річна пацієнтка, II вагітність, II очікувані пологи. З 28 років діагноз ІТП. Рівень тромбоцитів звично в межах $40–60\times10^9$/л, з тенденцією до зниження після інфекцій верхніх дихальних шляхів. Лікування кортикостероїдами та Ig. I вагітність з ТРП — 20×10^9/л у III триместрі, лікована кортикостероїдами та в/в Ig. У терміні пологів тромбоцити — 90×10^9/л	Пологи термінові, без ускладнень	Тромбоцити новонародженого — 125×10^9/л
8.	Gernsheimer T. та співавт., 2013	38-річна повторновагітна без пологів в анамнезі, 39 тижнів. Госпіталізована після тоніко-клонічних судом. Лабораторні дані: гемоглобін — 147 г/л, лейкоцити — $15,3\times10^9$/л, тромбоцити — 87×10^9/л, альбумін — 25 г/л, протеїнурія ++. Трансамінази та ЛДГ не визначені (гемоліз). Коагулограма — у нормі. В мазку крові — істинна ТРП, гігантські тромбоцити, декілька фрагментів еритроцитів	Екстрений кесарів розтин, здорова дівчинка масою тіла 3190 г	Через декілька годин після операції — клінічне погіршення, макрогематурія олігоурія, білірубін — 45 ммоль, АЛТ — 1125 Од/л, ЛДГ — 1647 Од/л, креатинін — 178 ммоль/л, фібриноген — 1,6 г/дл, D-димер — 9,75 мг/л. гемоглобін — 77 г/л, лейкоцити — $18,6\times10^9$/л, тромбоцити — 42×10^9/л. У мазку — гігантські тромбоцити, декілька шистоцитів, поліхромазія. Підтверджений HELLP-синдром
9.	Gernsheimer T. та співавт., 2013	28-річна першовагітна, 18 тижнів госпіталізована до відділення швидкої допомоги зі скаргами на прогресуючу протягом тижня слабкість, задишку, нудоту, абдомінальний біль, появу синців. Бліда, тахікардія, декілька синців на ногах. Гемоглобін — 73 г/л, лейкоцити — $12,4\times10^9$/л, тромбоцити — 27×10^9/л, білірубін — 31 ммоль, ЛДГ — 873 Од/л, показники ниркової функції — у нормі. Мазок крові — істинна ТП, декілька великих тромбоцитів, 10–20 фрагментів еритроцитів у полі зору, розкидані сфероцити, рідкісні ядерні еритроцити, поліхромазія. Встановлено діагноз тромботичної тромбоцитопенічної пурпури. Ведення вагітності з періодичними плазмозамінними трансфузіями	—	—

Продовження таблиці 3

№ пор.	Джерело	Опис випадку	Результат	Перебіг післяпологового періоду
10.	Ferreira I.J. та співавт., 2018	33-річна першовагітна в терміні 25 тижнів госпіталізована зі скаргами на появу петехій, носових кровотеч, синців, кон'юнктивальних крововиливів. Діагноз ІТП встановлений 5 років тому, клінічна відповідь отримана на метилпреднізолон у дозі 0,6 мг/кг/добу, можливий діагноз легеневого саркоїдозу. Припинила застосування кортикостероїдів за власним бажанням через 12 місяців після встановлення діагнозу, залишалася клінічно стабільною. Мало місце морбідне ожиріння (ІМТ — 53,7). У І триместрі тромбоцити — 218×10^9/л. На момент госпіталізації тромбоцити — 3×10^9/л. Призначені кортикостероїди (1мг/кг/добу) з наступним в/в Ig (1г/кг 4 дози). Тромбоцити — 20×10^9/л. В очікуванні ельтромбопагу призначений азатіоприн (1мг/кг/добу, сумарна доза — 150 мг/добу). Без ефекту. Клінічно стабільна до 27 тижнів, коли з'явилася гематурія. Трансфузія тромбоцитів, геморагічний контроль досягнутий. Відмінений азатіоприн, призначений ельтромбопаг у дозі 50 мг/добу. Стан плода контролювався щоденною аускультацією серцебиття, послідовними УЗД із контролем допплерометричних показників в артеріях пуповини та середньомозковій — у нормі. На наступну добу — зменшення геморагічного синдрому, тромбоцити — 70×10^9/л. Доза ельтромбопагу та кортикостероїдів поступово зменшена, призначений еноксапарин у дозі 120 мг/добу для профілактики тромботичних ускладнень. У 29 тижнів (15-та доба терапії ельтромбопагом) виписана, тромбоцити — 119×10^9/л, доза ельтромбопагу — 25 мг/добу, метилпреднізолону — 90 мг/добу з подальшим зниженням дози, контролем параметрів крові та печінкової функції. У 30 тижнів тромбоцити — 346×10^9/л, ельтромбопаг відмінений. Кортикостероїди — до 32 тижнів, еноксапарин — у дозі 90 мг/добу до пологів. У 36 тижнів госпіталізована з приводу підвищення артеріального тиску, призначений ніфедипін. Тромбоцити — 258×10^9/л	У 37 тижнів у зв'язку з наростаючою прееклампсією ініційовані пологи мізопростолом. Вакуум-екстракція плода у зв'язку із затяжним ІІ періодом пологів. Дівчинка масою тіла 2400 г, 9–10 балів за шкалою Апгар. Крововтрата нормальна	Дитина — без вроджених вад чи геморагічних проявів, жовтяниця, що потребувала фототерапії. На 3-тю добу тромбоцити новонародженої — 282×10^9/л. У матері асимптоматична анемія — 68 г/л, в/в препарати заліза, еноксапарин у дозі 80 мг/добу протягом 6 тижнів після пологів. Виписані на 6-ту добу. Тромбоцити матері — 344×10^9/л
11.	Purushothaman J. та співавт., 2016	27 років, V вагітність, у 26 тижнів госпіталізована зі скаргами на петехіальний висип на обличчі, кінцівках, незначні кров'янисті виділення. В анамнезі — 3 аборти та 1 неонатальна смерть. Діагноз ІТП встановлений після ІІ вагітності, отримувала лікування стероїдами та імуносупресантами, від запропонованої спленектомії відмовилася. До госпіталізації проведені 3 трансфузії тромбоцитів, отримувала 50 мг азатіоприну та 40 мг преднізолону з 2 місяців. Тромбоцити — 10×10^9/л. Перелиті 4 одиниці тромбоцитів. Лабораторно: антинуклеарні, антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт — негативні, інші причини повторних викиднів виключені, збільшений час кровотечі. Пройшла повний курс анти-*H. pylori* терапії. Через 2 тижні — без позитивної динаміки з клінічним погіршенням. Мала місце нечутливість до терапії кортикостероїдами, імуносупресантами, потребувала частої трансфузії тромбоцитів. У 29 тижнів тромбоцити — 22×10^9/л, до лікування доданий ельтромбопаг у дозі 25 мг/добу протягом 7 діб. У 30 тижнів тромбоцити — 11×10^9/л, доза збільшена — до 50 мг/добу. У динаміці збільшення кількості тромбоцитів, у 31 тиждень тромбоцити — 30×10^9/л без подальшого зменшення	У 36 тижнів — спонтанні пологи, хлопчик масою тіла — 1860 г, 8–10 балів за шкалою Апгар. Під час пологів — трансфузія 6 доз тромбоцитів	П/пологовий період — без ускладнень. Тромбоцити новонародженого — 145×10^9/л на 1-шу добу, на 3-тю добу — 55×10^9/л — терапія Ig, після 2 доз тромбоцити — 155×10^9/л. Виписані через 2 тижні, тромбоцити матері — 60×10^9/л, дитини — 249×10^9/л. Ельтромбопаг відмінений, преднізолон, азатіоприн продовжені. Через 6 тижнів тромбоцити — 70×10^9/л

Продовження таблиці 3

№ пор.	Джерело	Опис випадку	Результат	Перебіг післяпологового періоду
12.	Donohoe F., 2019	У 32-річної жінки з майбутніми першими пологами на рутинному огляді в 11 тижнів виявлено ТП — 13×10^9/л. Анамнез не обтяжений значними медичними, хірургічними, гінекологічними, сімейними подіями. ВІЛ, гепатит В, сифіліс, антинуклеарні антитіла, вовчаковий антикоагулянт, анти-B_2-глікопротеїнові антитіла, антикардіоліпінові антитіла — негативні. Попередній діагноз ІТП, розпочате лікування: в/в Ig з наступним азатіоприном. Короткотривала відповідь: підвищення тромбоцитів до 70×10^9/л (14 тижнів), 50×10^9/л (17 тижнів). Після згоди пацієнтки розпочата терапія ретуксимабом у 19 тижнів 4 дозами (375 мг/м^2) щотижня, 4 тижні. Поступове збільшення рівня тромбоцитів до нормального (у 26 тижнів — 120×10^9/л, 30 тижнів — 160×10^9/л). Внутрішньоутробний стан плода контролювався шляхом УЗД	Спонтанні пологи в 37 тижнів з епідуральною анестезією. У добу пологів тромбоцити — 153×10^9/л. Дівчинка масою тіла 3140 г	У новонародженої взято аналіз пуповинної крові та на 4-ту добу життя — ТП немає. У матері через 6 тижнів після пологів тромбоцити — 135×10^9/л
13.	Bernal-Macías S. та співавт., 2015	24-річна вагітна з неускладненою вагітністю госпіталізована до відділення невідкладної допомоги в терміні 9,5 тижня з приводу масивної носової кровотечі. Тромбоцити — 15×10^9/л. Кровотеча зупинена переднім тампонуванням. Гемоглобін — 62 г/л, тромбоцити — 37×10^9/л, Лабораторні дані: позитивний прямий антиглобуліновий тест, синдром Еванса виключений через відсутність даних щодо гемолізу (мазок крові, індекс продукції ретикулоцитів, рівень ЛДГ, гаптоглобіну, непрямого білірубіну). Аутоімунний профіль негативний, окрім позитивного антикардіоліпінового IgG, помірно позитивного вовчакового антикоагулянту. Встановлений діагноз ІТП на основі відсутності попередніх захворювань, епізодів тромбозу, втрат вагітності, передчасних пологів, сімейного анамнезу стосовно антифосфоліпідного синдрому, системного червоного вовчака, аутоімунних хвороб. Трансфузія 3 одиниць еритроцитарної маси, кортикостероїди орально та в/в (метилпреднізолон болюсно — 500 мг 1 доба з наступною підтримувальною дозою преднізолону 50 мг/добу). Через 6 діб лікування тромбоцити — 2×10^9/л. Призначений курс болюсного метилпреднізолону 1 г/добу на 3 доби. Трансфузія 18 одиниць тромбоцитів. Підвищення рівня тромбоцитів не було. Призначений 5-добовий курс в/в Ig у дозі 0,4 г/кг/добу. За 3 тижні госпіталізації — 3 епізоди носових кровотеч, купованих отоларингологом. У зв'язку з неефективністю фармакологічної терапії мультидисциплінарною командою (гінеколог, спеціаліст внутрішньої медицини, загальний хірург, ревматолог) прийняте рішення про лапароскопічну спленектомію (термін — 12 тижнів). На момент операції тромбоцити — 12×10^9/л, перед- та інтраопераційно проведена трансфузія 12 одиниць тромбоцитів. У ранньому післяопераційному періоді тромбоцити — 58×10^9/л. 1-ша післяопераційна доба тромбоцити — 175×10^9/л, 5-та післяопераційна доба — 479×10^9/л. Виписана на 25-ту добу лікування в 13 тижнів вагітності. Терапія преднізолоном поступово відмінена, призначені низькомолекулярні гепарини протягом останніх 8 тижнів вагітності. Профілактично пацієнтка вакцинована проти інкапсульованих бактерій. У подальшому вагітність — без ускладнень	Пологи здоровою дівчинкою	

Примітки: ТП — тромбоцитопенія, гестаційна тромбоцитопенія — ГТП, в/в Ig — внутрішньовенний імуноглобулін, ІТП — імунна тромбоцитопенія, ВІЛ — вірус імунодефіциту, *H. pylory — Helicobacter pylory,* АЛТ — аланінамінотрансфераза, АСТ — аспартатамінотрансфераза, ЛДГ — лактатдегідрогеназа.

В описаному клінічному випадку ІТП діагностували під час вагітності. Перебіг був тяжким, що потребувало застосування всіх ліній терапії ІТП під час вагітності. Вагітну спостерігала мультидисциплінарна команда. Метод і термін розродження визначався перинатальним консиліумом. Під час операції використовували методики зменшення крововтрати. З боку новонародженого спостерігали ТП, однак не виявили геморагічних ускладнень.

Висновки

Тромбоцитопенія — відносно часта патологія, що супроводжує вагітність. Діагноз залежить від рівня тромбоцитів, початку маніфестації, особливостей анамнезу, супутніх клінічних проявів, наявності супутньої патології. Коректна діагностика визначає правильність обраної тактики лікування, що, своєю чергою, обумовлює її успіх.

Тяжка ТП відносно рідко ускладнює вагітність, однак є справжнім випробуванням. Автори статті поділяють думку інших авторів і вважають, що вагітність і пологи в жінок із тяжкою ТП належать до групи вкрай високого ризику. Антенатальний нагляд таких вагітних має здійснюватися за участю гематолога, спеціаліста з внутрішньої медицини, під ретельним контролем лабораторних показників і клінічних змін, з контролем внутрішньоутробного стану плода, а розродження — проводитися в лікувальному закладі III–IV рівня акушерсько-гінекологічної допомоги в складі мультидисциплінарної команди.

Постнатальне спостереження новонародженого від матері з ТП слід проводити під ретельним контролем рівня тромбоцитів, враховуючи можливе зниження і розвиток, хоча і нечастих, однак тяжких геморагічних ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Alberico S, Bogatti P, Marchesan E, Cervi G, Toffoletti F. (1992). Report of a case of autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy. Minerva Ginecol. 44 (7–8): 387–393.
2. American Society of Hematology. (2013). Clinical Practice Guidelines on Thrombocytopenia in Pregnancy. Thrombocytopenia — pocket-Guide. URL: https://www.academia.edu/17649565/2013_Thrombocytopenia_Pocket_Guide.
3. Amorim JG, Abecasis MR, Rodrigues FM. (2018). Refractory Severe Thrombocytopenia during Pregnancy: How to Manage. Rev Bras Ginecol Obstet. 40; 12: 803–807.
4. Bernal–Macías S, Fino–Velásquez L, Vargas–Barato F, Guerra–Galue L, Reyes–Beltrán B, Rojas–Villarraga A. (2015). Refractory Immunological Thrombocytopenia Purpura and Splenectomy in Pregnancy. Case Reports Immunol: 216362.
5. Care A, Pavord S, Knight M, Alfirevic Z. (2018). Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. BJOG. 125 (5): 604–612.
6. F, M, S, F, K. (2019). Rituximab – A novel therapy for severe ITP in pregnancy: A case report. Obstet Med. 12 (4): 196–198.
7. 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.
8. Ferreira IJ, Sousa F, Vasco EM, Areia ALFA, Moura JPAS. (2018). Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with Eltrombopag – A case report. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 47 (8): 405–408.
9. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J, Dan K et al. (2002). Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. Int J Hematol. 75 (4): 426–433.
10. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. (2013). How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 121; 1: 38–47.
11. Jamal S, Goel N, Mehta A, Ahuja M. (2017). Recurrent severe gestational thrombocytopenia in pregnancy: a case report. Int J Adv Med. 4: 1702–1705.
12. Kong Z, Qin P, Xiao S, Zhou H, Li H, Yang R et al. (2017). A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 31; 130 (9): 1097–1103.
13. Orisaka M, Shukunami K, Orisaka S, Goto K, Yoshida Y, Kotsuji F. (2005). Combination therapy for pregnant with severe refractory ITP. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 121: 119–120.
14. Pavord S, Hunt B. (2010). The Obstetric Hematology Manual. Cambridge University Press.
15. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH et al. (2019). Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 3; 22: 3780–3817.
16. Purushothaman J, Puthumana KJ, Kumar A, Innah SJ, GilvazS.(2016).Acaseofrefractoryimmunethrombocytopenia in pregnancy managed with elthrombopag. Asian J Transfus Sci. 10 (2): 155–158.
17. Ramadan MK, Hubeich M, Itani SE, Mogharbil A. (2016). Severe Gestational Thrombocytopenia: A Case Report and Brief Review of the Literature. Journal of Hematology. 5; 4: 142–150.
18. Wang D, Liang M, Wang S. (2010). Clinical analysis of pregnancy complicated with severe thrombocytopenia. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 45 (6): 401–405.
19. Yavaşoğlu I, Turgutkaya A. (2020). Pregnancy and immune thrombocytopenia: New trends. J Turk Ger Gynecol Assoc. 21 (2): 136–137.

Відомості про авторів:

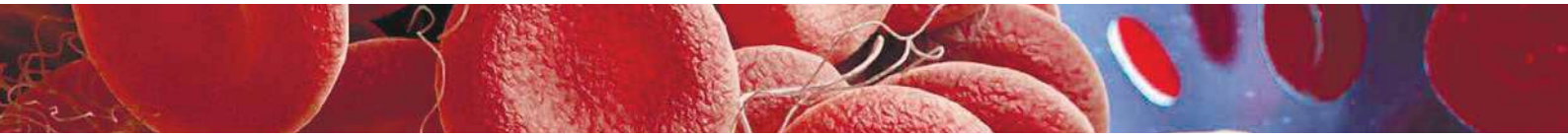
Наумчик Олена Миколаївна — лікар-акушер-гінеколог пологового відділення для вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-1933-5068.

Стаття надійшла до редакції 01.03.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 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

V МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

18–19 листопада 2023 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозливо високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

V міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,

який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com