

# ПЕРИНАТОЛОГИЯ и Педиатрия

имени академика Е.М. Лукьяновой

9 771992 589002



**1 (69) 2017**

Наш подписной индекс 22811

**АКУШЕРСТВО**

**ПЕРИНАТОЛОГИЯ**

**ПЕДИАТРИЯ**

Журнал «Перинатология и Педиатрия» реферируется и индексируется:



# Утрожестан®

натуральный прогестерон,  
№1 в мире\*

- ☾ Препарат выбора\*\* для успешной имплантации и сохранения беременности на всём её протяжении<sup>1-8</sup>
- ☾ 30 лет применения в клинической практике
- ☾ Подтвержденная безопасность применения на ранних и поздних сроках беременности в отношении неонатальных исходов (уровень доказательности I)<sup>9-10</sup>



УТРОЖЕСТАН®. Форма выпуска та склад: капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14. Одна капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дисовуляція, підтримка лютеїнової фази під час підготовки до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при недостатності лютеїнової фази. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дисовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при недостатності лютеїнової фази.; загроза перенесених пороків. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі. Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату. Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотечу в середині циклу, головний біль.

**УТРОЖЕСТАН®**  
Оригінальний мікронізований прогестерон  
Один прогестерон  
на всю беременность

\*Global IMS data, Q1 2016. \*\*Для женщин группы риска.

1. Utrogestan® CCDS Monograph. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Утрожестан® PC UA/2651/01/01 и UA/2651/01/02 от 23.09.2013. 3. Fatemi 2007. 4. Palagiano A. et al. Ann NY Acad Sci 2004; 1034: 200-210. 5. Haas DM and Ramsey PS Cochrane Database Syst Rev. 2008, issue 2. Art. №CD 003511. 6. Di Renzo GC et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2011. 7. Профилактика невынашивания и ГР в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках XVI Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека, Берлин, 18-25 марта 2015 года. 8. FIGO Committee report. Best practice in maternal-fetal medicine. International Journal of Gynecology and Obstetrics 128 (2015), 80-82. 9. Coomarasamy A et al. N Eng J Med 2015; 373:2142-2148. 10. Norman et al. Lancet 2016. Published Online February 23, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00350-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00350-0).



# КЛЕКСАН® еноксапарин



- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями<sup>1</sup>
- Наявність мультидозового флакона<sup>2</sup>
- Шприц-доза з захисною системою голки<sup>3</sup>



## Доведений та передбачуваний захист<sup>1</sup>

Коротка інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкцій. Клексан® 300, PC UA/10143/01/01, Наказ МОЗ № 715 від 10.10.2014; Клексан® 8000 анти-Xa MO/0,8 мл, PC UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Клексан® 2000 анти-Xa MO/0,2 мл, 4000 анти-Xa MO/0,4 мл, 8000 анти-Xa MO/0,8 мл, PC UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. **Фармакотерапевтична група.** Анти тромботичні засоби. Група гепарину. **Код АТС** B01A B05. **Показання:** Клексан® 300, Клексан® 2000 анти-Xa MO/0,2 мл, 4000 анти-Xa MO/0,4 мл. Профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним і високим тромбогенним ризиком; профілактика тромбозу в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу; Клексан® 4000 анти-Xa MO/0,4 мл. Профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які знаходяться на постійному режимі у зв'язку з гострими терапевтичними захворюваннями: серцевою недостатністю (III або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дихальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням за наявності принаймні ще одного фактора ризику венозної тромбоемболії; Клексан® 300, Клексан® 8000 анти-Xa MO/0,8 мл. Лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангиопластики, а також без неї. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину, гепарину або його похідних, в тому числі інших НМГ. Наявність в анамнезі тяжкої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) типу II, що була спричинена нефракціонованим гепарином або НМГ. Через відсутність відповідних даних препарат не застосовують у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну, розрахований за формулою Кокрофта, 30 мл/хв), за винятком пацієнтів, що перебувають на діалізі. **Поширені побічні реакції:** геморагічні прояви, тромбоцитопенія, безсимптомне та оборотне підвищення рівня тромбоцитів, алергічні реакції, остеопороз, тимчасове підвищення рівнів трансаміназ, гіперкаліємія. **Категорія відпуску.** За рецептом.

<sup>1</sup> Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

<sup>2</sup> Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170.

<sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Клексан® 300, PC UA/10143/01/01, Наказ МОЗ № 715 від 10.10.2014

<sup>4</sup> Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Клексан® 8000 анти-Xa MO/0,8 мл, PC UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Клексан® 2000 анти-Xa MO/0,2 мл, 4000 анти-Xa MO/0,4 мл, 8000 анти-Xa MO/0,8 мл, PC UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. SAUA. ENO.16.07.0317.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»

Україна, 01033, Київ, вул. Жилианська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. [www.sanofi.ua](http://www.sanofi.ua)



SANOFI

# ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический журнал

## ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

ШЕФ РЕДАКТОР:	Антипкін Юрій Геннадійович — Академік НАН, НАМН України, д.мед.н., професор, директор Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України, м. Київ
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:	Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., професор, магістр держ. управління, керівник відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ
ЗАСТУПНИКИ	Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ Дронова Вікторія Леонідівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ Квашніна Людмила Вікторівна — д.мед.н., професор, завідувач відділенням медичних проблем здорової дитини та переморбідних станів ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ
НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:	Венцківський Борис Михайлович — член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця Волосовець Олександр Петрович — член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, зав. кафедри педіатрії №2 НМУ ім. О.О. Богомольця, зам. директора департаменту кадрової політики, освіти та науки МОЗ України Авраменко Тетяна Василівна — д.мед.н., професор, зав. відділенням акушерської ендокринології та вад розвитку плода ДУ «ІПАГ НАМН України»
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР:	Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науковим відділенням медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві та гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»
ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ:	Бахтіярова Дана Олегівна
ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН:	Щербатих Володимир Станіславович
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР:	Шейко Ірина Олександрівна

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Абатуров О.Є. (м. Дніпропетровськ)	Гордієнко І.Ю. (м. Київ)	Лаббе Андре (Франція)	Усоніс Вітас (Літва)
Бережний В.В. (м. Київ)	Губертус фон Фосс (Німеччина)	Лазоришинець В.В. (м. Київ)	Ципкун А.Г. (м. Київ)
Вайсберг Ю.Р. (м. Житомир)	Жабченко І.А. (м. Київ)	Наконечна А. (Велика Британія)	Чернишов В.П. (м. Київ)
Вдовиченко Ю.П. (м. Київ)	Задорожна Т.Д. (м. Київ)	Потапов В.О. (м. Дніпропетровськ)	Шамсієв Ф.С. (Узбекістан)
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ)	Знаменська Т.К. (м. Київ)	Скрипченко Н.Я. (м. Київ)	Шишко Г.А. (Білорусь)
Гнатейко О.З. (м. Львів)	Камінський В.В. (м. Київ)	Слепов О.К. (м. Київ)	

### РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Бенюк В.О. (м. Київ)	Кирилова Л.Г. (м. Київ)	Моїсєєнко Р.О. (м. Київ)	Тяжка О.В. (м. Київ)
Булашенко О.В. (м. Вінниця)	Коренев М.М. (м. Харків)	Неділько В.П. (м. Київ)	Туманова Л.Є. (м. Київ)
Вовк І.Б. (м. Київ)	Крамарьов С.О. (м. Київ)	Няньковський С.Л. (м. Львів)	Чайка В.К. (м. Донецьк)
Говсєєв Д.О. (м. Київ)	Коржинський Ю.С. (м. Львів)	Огородник А.О. (м. Київ)	Чернишов В.П. (м. Київ)
Гойда Н.Г. (м. Київ)	Лапшин В.Ф. (м. Київ)	Подольський В.В. (м. Київ)	Чернишова Л.І. (м. Київ)
Денисова М.Ф. (м. Київ)	Лиманська А.Ю. (м. Київ)	Ткаченко Р.О. (м. Київ)	
Дронов О.І. (м. Київ)	Макаренко М.В. (м. Київ)	Сенаторова Г.С. (м. Харків)	

Наказом МОН України №1222 від 07. 10.2016 р. журнал «Перинатологія та педіатрія» включено до переліку наукових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових фахових ступенів доктора і кандидата наук.

Журнал «Перинатологія та педіатрія» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

### ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»

Свідцтво про державну реєстрацію КВ № 15781-4253 ПР від 24.09.2009 р.

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Протокол № 4 від 20.03.2017 р.

Підписано до друку 26.03.2017 р.

Адреса для листування:  
ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»,  
Журнал «Перинатологія та Педіатрія»  
а/с 80, м. Київ-211, Україна, 04211  
E-mail: [peditr@med-expert.com.ua](mailto:peditr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)  
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60х90/8. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 17. Об'єм л.-вид. арк. 13,95  
Загальний наклад 5000 прим.  
Зам. №26.03/01 від 26.03.2017  
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,  
Свідцтво 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

Журнал «Перинатологія та Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, Ulrich, Infobase index, РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) і Google Scholar, CrossRef, Academic Resource Index, Scientific Indexing Services, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Hinari, OAJ. International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), «Джерело». Статтям журналу «Перинатологія та Педіатрія» надається DOI

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», 2017  
©Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2017

Увага! Здійснити передплату видання «Перинатологія та педіатрія» можна у будь-якому відділенні поштового зв'язку України  
Передплатний індекс 22811

Київ 2017



# PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA

Scientific and Practical journal

<b>SHEAF-EDITOR</b>	<b>Antypkin Yuriy Gennadyovich</b> — Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv
<b>HEAD EDITOR</b>	<b>Davidova Yuliya Volodimyrivna</b> — Associate 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 NAMS of Ukraine» Kyiv
<b>DEPUTY HEAD EDITOR:</b>	<b>Omelchenko Lyudmila Ivanivna</b> — Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv <b>Dronova Victoria Leonidivna</b> — Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv <b>Kvashnina Lyudmila Viktorivna</b> — Associate 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 NAMS of Ukraine» Kyiv
<b>SCIENTIFIC ADVISERS:</b>	<b>Ventskiy Borys Mykhailovych</b> — Corresponding member of NAMS of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and gynecology №1 of A.A. Bogomolets National Medical University Kyiv <b>Volosovets Oleksandr Petrovich</b> — Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics №2 of A.A. Bogomolets National Medical University, Deputy Director of Personnel Policy, Education and Science Department, Ministry of Health of Ukraine, Head of Education Department of the Ministry of Health of Ukraine <b>Avramenko Tetyana Vasilyvna</b> — Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, the Head of the endocrinology obstetric and fetal malformations department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv
<b>ACADEMIC SECRETARY:</b>	<b>Marushko Rostislav Volodymyrovich</b> — doctor of medical sciences, head of the department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv
<b>PROJECT DIRECTOR LAYOUT AND DESIGN EXECUTIVE EDITOR</b>	Bakhtiarova Dana Olegivna Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych Sheiko Irina Olexandrivna

## EDITORIAL BOARD:

Abaturov O.E. (Dnipropetrovsk)	Gordienko I.Yu. (Kyiv)	Labbe A. (France)	Usonis V. (Lithuania)
Berezhnyi V.V. (Kyiv)	Hubertus Von Voss (Germany)	Lazorishinets V.V. (Kyiv)	Tsyapkun A.G. (Kyiv)
Waisberg I.R. (Zhytomyr)	Zhabchenko I.A. (Kyiv)	Nakonechna A. (Gray Britain)	Chernyshov V.P. (Kyiv)
Vdovichenko Yu.P. (Kyiv)	Zadorozhna T.D. (Kyiv)	Potapov V.O. (Dnipropetrovsk)	Shamsiev F.S. (Uzbekistan)
Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk)	Znamenska T.K. (Kyiv)	Skrupchenko N.Ya. (Kyiv)	Shyshko G.O. (Belarus)
Gnateiko O.Z. (Lviv)	Kaminskyi V.V. (Kyiv)	Sliepov O.K. (Kyiv)	

## EDITORIAL STAFF:

Benyuk V.O. (Kyiv)	Kyrylova L.G. (Kyiv)	Moiseyenko R.O. (Kyiv)	Tyazhka O.V. (Kyiv)
Bulavenko N.V. (Vinnytsa)	Korenev M.M. (Kyiv)	Nedil'ko V.P. (Kyiv)	Tumanova L.E. (Kyiv)
Vovk I.B. (Kyiv)	Kramaryov S.O. (Kyiv)	Nyan'kovskiy S.L. (Lviv)	Chaika V.K. (Donetsk)
Govseev D.O. (Kyiv)	Korzhynskiy I.S. (Kyiv)	Ogorodnyk A.O. (Kyiv)	Chernyshov V.P. (Kyiv)
Goida N.G. (Kyiv)	Lapshyn V.F. (Kyiv)	Podolskyi V.V. (Kyiv)	Chernyshova L.I. (Kyiv)
Denysova M.F. (Kyiv)	Limanska A.Yu. (Kyiv)	Tkachenko R.O. (Kyiv)	
Dronov O.I. (Kyiv)	Makarenko M.V. (Kyiv)	Senatorova G.S. (Kharkiv)	

**By the Order of the MES of Ukraine № 1222 of 07.10.2016 journal «Perinatologiya i Pediatriya» is included to the list of scientific publications of Ukraine, in which can be published the results of thesis works and achievement of the scientific levels of doctor and candidate of sciences.**

The journal «Perinatologiya i Pediatriya» abstracted by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

## PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of State Registration KB 15780-4252 IIP from 27.10.2009 y.,

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

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,  
Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 4 from 20.03.2017  
Passed for printing 26.03.2017

**Mailing address:**  
GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC,  
«Perinatologiya i Pediatriya»,  
p/b 80, Kiev, 04211, Ukraine,  
**E-mail:** [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto: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. 26.03/01 from 26.03.2017  
Printed in the «Aurora-print» printing house,  
5, Prichal'naya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44  
Certificate A00 № 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.

## Journal «Perinatologiya i Pediatriya» is included in the scientometric, abstract and search databases:

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, Ulrich, Infobase index,  
RICR, Science index (eLIBRARY.RU) i Google Scholar, CrossRef, Academic Resource Index, Scientific Indexing Services,  
Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Hinari, OAJI. International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), «Джерело».

©SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», 2017  
©Group companies Med Expert, LLC, 2017

Attention! Subscribe to the journal «Perinatologiya i Pediatriya»  
you can at every post offices of Ukraine  
Subscription index 22811

Kiev 2017

# ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический журнал

# ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

# PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

## 1 (69) 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

### КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Задержка внутриутробного роста плода:  
акушерская тактика**

7

## АКУШЕРСТВО

### ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

*Khalil A., Rodgers M., Baschat A., Bhide A.,  
Gratacos E., Hecher K., Kilby M.D., Lewi L.,  
Nicolaidis K.H., Oepkes D., Raine-Fenning N.,  
Reed K., Salomon L.J., Sotiriadis A.,  
Thilaganathan B., Ville Y.*

**ISUOG Practice Guidelines:  
role of ultrasound in twin pregnancy**

### МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

*Давыдова Ю.В., Бондаренко Н.Ю.,  
Лиманская А.Ю.*

**Преждевременные роды: влияние  
на состояние здоровья женщин и детей**

### ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

*А.Ю. Лиманська, Т.В. Волошина,  
А.К. Байдер, Ю.В. Давидова*

**Відновлення рівноваги піхвового  
та кишкового біотопу в преконцепційний  
період після антибіотикотерапії**

### БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА

*Чернишов В.П., Радиш Т.В.,  
Толкач С.М., Писарева С.П.*

**Серологічний статус, лімфоцитарні  
субпопуляції і система ФНП-рецептори  
у ЦМВ-інфікованих вагітних жінок**

*Булавенко О.В., Васків О.В.*

**Плазмові концентрації ендотеліну-1  
та С-натрійуретичного пептиду  
у вагітних із гестаційною гіпертензією**

## CONTENTS

### HEAD EDITOR COLUMN

**The retardation of an intrauterine fetal growth:  
obstetric tactics**

## OBSTETRICS

### FOREIGN EXPERIENCE

9

*Khalil A., Rodgers M., Baschat A., Bhide A.,  
Gratacos E., Hecher K., Kilby M.D., Lewi L.,  
Nicolaidis K.H., Oepkes D., Raine-Fenning N.,  
Reed K., Salomon L.J., Sotiriadis A.,  
Thilaganathan B., Ville Y.*

**Международная ассоциация ультразвуковой  
диагностики в акушерстве и гинекологии.  
Практические рекомендации: Роль ультразву-  
ка при многоплодной беременности**

### MULTIDISCIPLINARY APPROACH

26

*Davydova Ju., Bondarenko N.,  
Limanskaya A.*

**Preterm birth: the impact  
on the health of women and children**

### PRECONCEPTION CONSULTING

33

*Limanskaya A.Y., Voloshina T.V.,  
Baider A.K., Davydova I.V.*

**Restoring the balance of vaginal  
and intestinal biotopes in preconceptional  
period after antibiotic therapy**

### A HIGH RISK PREGNANCY

39

*Chernyshov V.P., Radysh T.V.,  
Tolkach S.M., Pisareva S.P.*

**Serologic status, lymphocyte subsets  
and the system of TNF-receptors  
in CMV-infected pregnant women**

46

*Bulavenko O.V., Vaskiv O.V.*

**Plasma concentrations of endothelin-1  
and c-natriuretic peptide of pregnant women  
with gestating hypertension**

Нікітіна І.М.

**Досвід використання розвантажувального акушерського пессарію у профілактиці невиношування при багатоплідній вагітності**

Булавенко О.В., Остап'юк Л.Р.,

Рудь В.О., Волошинівський А.С.

**Діагностика та прогнозування розвитку післяпологового ендометриту: новий погляд на проблему**

## ОСОБЕННОСТИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Дронова В.Л., Дронов О.І., Теслюк Р.С.

**Психологічний стан пацієнток у до- та післяопераційному періодах з гінекологічною та хірургічною патологією, методи його визначення (літературний огляд праць)**

Баранова В.В.

**Особливості психоемоційного стану жінок, які мають репродуктивні втрати в анамнезі, в умовах теперішньої вагітності**

Пушкар'ова Т.М., Скрипченко Н.Я.

**Алгоритм скринінгової діагностики депресивних і тривожно-депресивних розладів у жінок під час вагітності та після пологів**

Кульчицький Д.В.

**Визначення показника якості життя як інтегральної ознаки фізичного та психічного здоров'я жінки після оперативного розродження за удосконаленою методикою**

## ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

51 Nikitina I.M.

**Experience with obstetrician unloading pessary in preventing miscarriage in multiple pregnancies**

59 Bulavenko O., Ostap'yuk L.,

Rud V., Voloshynovskyy A.

**Diagnosis and prediction of postpartum endometritis: a new look at the problem**

## THE FEATURES OF THE PSYCHOSOMATIC CONDITIONS

65 Dronova V., Dronov A., Teslyuk R.

**The psychological state of patients in pre- and postoperative periods with gynaecological and surgical pathology, the methods of its determination (the literary review)**

70 Baranova V.V.

**Features of the psycho-emotional state of women who have a history of loss of a child, in terms of this pregnancy**

74 Pushkar'ova T.M., Skrypchenko N.Ya.

**Screening diagnostic algorithm of anxiety and anxiodepressive disorders in women during pregnancy and postpartum period**

80 Kulchitsky D.V.

**The definition of the measure quality of life as integral characteristics of physical and mental health in women after surgical delivery by improved methods**

## NEWSLINE

## ПЕРИНАТОЛОГИЯ

### НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА МИКРО- И МАКРОЭЛЕМЕНТОВ

Лиманська А.Ю., Давидова Ю.В., Бутенко Л.П.

**Мікронутрієнтна корекція у вагітних — сучасний стан проблеми**

## PERINATOLOGY

### METABOLIC DISORDERS OF MICRO- AND MACROELEMENTS

87 Limanskaya A., Davydova Ju., Butenko L.P.

**Micronutrient correction in pregnant women — modern state of the problem**

## ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

*Pasinska M., Dabrowska A., Lazarczyk E.,  
Repczynska A., Avramenko I., Przybylski G.*  
**The concentration of pregnancy-associated  
plasma protein-a in the blood serum  
of tobacco smoking pregnant women  
in the first trimester of pregnancy**

*Макаренко М.В., Говсєєв Д.О.,  
Берестовий В.О., Сокол І.В., Ворона Р.М.*  
**Перинатальні аспекти формування  
імунного статусу дитини**

## PREVENTION OF PERINATAL LOSSES

91 *Пасиньска М., Домбровска А., Лазарчик Е.,  
Репчинська А., Авраменко І., Пшыбыльски Г.*  
**Уровень ассоциированного с беременностью  
протеина-А плазмы в сыворотке крови  
курящих женщин в первом триместре  
беременности**

95 *Макаренко М.В., Говсєєв Д.О.,  
Берестовий В.О., Сокол І.В., Ворона Р.М.*  
**Перинатальні аспекти формування  
імунного статусу дитини**

## ПЕДИАТРИЯ

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Кирилова Л.Г., Юзва О.О.,  
Мірошников О.О., Радзіховська О.В.*  
**Синдром Кабукі як причина генетично  
детермінованої затримки психомоторного  
розвитку та розладів аутистичного спектра**

### НЕОНАТОЛОГИЯ

*Слєпов О.К., Мигур М.Ю., Сорока В.П.*  
**Ефективність застосування ентерального  
зонду після проведення пластики  
дванадцятипалої кишки  
у новонароджених дітей**

### ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

*Ошлянська О.А., Вовк В.М.*  
**Особенности захворюваності на гостру  
респіраторну патологію у дітей  
з недиференційованою дисплазією  
сполучної тканини**

### АЛЛЕРГОЛОГИЯ

*Дудник В.М., Заїчко Н.В., Федчишен О.П.*  
**Активність антимікробних пептидів  
та 25-гідроксиколекальциферолу у дітей,  
хворих на бронхіальну астму**

## PEDIATRICS

### CLINICAL CASE

103 *Kyrylova L., Yuzva O.,  
Miroshnykov O., Radzihovska O.*  
**Kabuki syndrome as the cause of genetically  
determined delay of movement and mental  
development and autism spectrum disorders**

### NEONATOLOGY

109 *Slieпов O., Migur M., Soroka V.*  
**Efficacy of enteral probe  
after duodenal repair in newborns**

### THE UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES

115 *Oshlyanska O.M., Vovk V.M.*  
**Incidence features of acute respiratory  
disease among children  
with undifferentiated connective  
tissue dysplasia**

### ALLERGOLOGY

*Dudnyk V.M., Zaichko N.V., Fedchyshen O.P.*  
**Activity of antimicrobial peptides  
and 25-hydroxycholecalciferol  
in children with asthma**



## **Задержка внутриутробного роста плода: акушерская тактика**

**В** Лондоне 24–26 апреля 2017 г. состоится Всемирный конгресс по медицине матери и плода. Основными темами этого форума заявлены преконцепционная подготовка, большие акушерские синдромы, многоплодная беременность, задержка роста плода, индукция родов.

В последнее время особое внимание уделяется проблеме диагностики и перинатального менеджмента при задержке роста плода. Так как негативные последствия рождения детей с низкой массой тела проявляются не только непосредственно в первые недели и месяцы их жизни, но и в отдаленном периоде они могут стать причиной возникновения и тяжелого течения ряда заболеваний.

Впервые в 1961 г. Warkani и Cabbage сообщили о взаимосвязи веса, роста и окружности головки плода, а также дали определение замедления роста плода (fetal growth retardation). Впоследствии Campbell и Lubchenko представили важные данные об особенностях внутриутробного и постнатального роста детей в различных популяциях, соотношениях окружностей головки, грудной клетки и живота плода, длины бедра, а также о значении указанных параметров в определении гестационного возраста и их соответствии гестационному возрасту.

В Университете штата Техас (Хьюстон) на 2017–2019 гг. запланировано исследование «Сроки родоразрешения при ограничении роста плода у женщин без осложнений» («Timing of Delivery in Fetal Growth Restriction of Uncomplicated Women (GROW)»), цель которого — определить, может ли индукция родов в сроке 37 недель — 37 недель 6 дней улучшить состояние здоровья ребенка по сравнению с родами на более позднем этапе беременности (выжидательная тактика до наступления родовой деятельности).

Задержка (ограничение роста плода) является осложнением течения перинатального периода и результатом реализации многих факторов. Патологические механизмы,

приводящие к этому, ассоциируются с ишемическими плацентарными изменениями и имеют общие закономерности с развитием преэклампсии и отслойки плаценты. Реализация этих механизмов широко варьирует, но в тяжелых случаях приводит к необходимости досрочного родоразрешения.

Принимая во внимание значительный прогресс реализации современных перинатальных технологий, принципов интенсивной терапии, выхаживания и реабилитации маловесных детей, удалось снизить частоту перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности.

Тем не менее, учитывая потенциальную возможность влияния рождения ребенка с низкой массой тела, задержкой роста плода, недоношенного новорожденного на повышение рисков развития тяжелых осложнений, реализующихся во взрослом возрасте (ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение), в последние десять лет все больше внимания уделяется точности диагностики, прогнозирования развития осложнений и ведения беременности при задержке роста плода.

Предполагается, что ишемия плаценты является наиболее частой причиной задержки (остановки) роста плода. Изменения развития плаценты связаны с дисбалансом медиаторов ангиогенеза, ряд которых уже используется в качестве раннего маркера определения риска. Однако основой установления диагноза задержки роста плода и определения сроков родоразрешения является ультразвуковая диагностика. В то же время, несмотря на выявление закономерностей ухудшения состояния плода с задержкой роста, дальнейшие наблюдения показали, что далеко не у каждого плода с данной патологией будет одинаковое прогрессирование отклонений в показателях Допплер-УЗИ и других параметров его состояния. Большинство исследователей склоняется к мысли, что кри-

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

тическим фактором заболеваемости и смертности при задержке роста плода является гестационный возраст при родоразрешении.

Срок родоразрешения зависит от результатов мониторинга плода и гестационного возраста. Показано родоразрешение, если имеют место изменения показателей кардиотокографии или низкий балл биофизического профиля. Отсутствие или обратный кровоток в пупочной артерии ассоциированы с фетальной гипоксией и ацидозом, высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности, поэтому принятие решения о досрочном родоразрешении маловесного плода зависит от возможности медицинского учреждения предоставить новорожденному адекватную неонатальную помощь.

В настоящее время при анализе данных литературы становится ясным, что у сторонников раннего родоразрешения при задержке роста плода есть свои резоны. У новорожденных с задержкой роста, у которых были документированные признаки внутриутробного ацидоза или диагностировались значительные отклонения сердечной деятельности, отмечены тяжелые нарушения неврологического развития в возрасте двух лет.

У плодов, у которых диагностировались отрицательные показатели кровотока в нисходящей аорте, в период новорожденности отмечены высокие показатели смертности от некротического язвенного колита и геморрагического синдрома, что отражает неадекватную перфузию органов плода вследствие перестройки циркуляции крови при фетальной гипоксемии.

Сторонники раннего родоразрешения отстаивают позицию, что именно эта стратегия должна реализовываться, когда имеет место изменение шунтирования кровотока в фетальной центральной нервной системе (ЦНС), то есть раньше, чем выявляются изменения кардиотокографии или биофизического профиля. Если в отношении доношенных плодов данная стратегия может реализоваться, то весьма controversialным

является решение о досрочном родоразрешении недоношенного плода с задержкой роста. В чем controversialность: при досрочном родоразрешении в сроке до 37 недель не всегда возможно достичь зрелости плода, а у плода уже может развиваться ацидоз. Степень изолированных и суммарных повреждений предсказать очень сложно. Ни в одной работе не доказано, что имеет место преимущество родоразрешения на этапе гипоксии плода без ацидоза над последствиями недоношенности.

Необходимы многоцентровые исследования в отношении преимущества и недостатков различных видов и сроков вмешательств при задержке внутриутробного роста плода.

Наиболее сложный выбор стоит перед акушерами-гинекологами в случае необходимости родоразрешения в сроке до 32 недель вследствие серьезных изменений, фиксируемых при Допплер-УЗИ и кардиотокографии. Если будет предпринята выжидательная тактика, вполне возможна внутриутробная смерть плода. В то же время, родоразрешение, а зачастую абдоминальным путем, может закончиться ранней неонатальной смертью или тяжелой инвалидностью ребенка. В обоих случаях акушеры-гинекологи сталкиваются с медицинскими, психологическими, социальными, а порой и юридическими проблемами. Тяжелая инвалидность ребенка может повлиять на реализацию репродуктивных планов матери: от откладывания до отказа от повторных родов. Необходимо тщательное консультирование и принятие консенсусного решения. Целесообразность родоразрешения плода в сроке до 26 недель при задержке роста и весе до 600 г подвергается сомнению большинством авторов.

Тщательное документирование точного срока беременности, серия исследований при внутриутробной задержке роста плода, дополнение данных Допплер-УЗИ другими методами исследований позволяют установить точные показания к родоразрешению, его сроки и методы.

**Юлия Давыдова**, д. мед. н., зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,

## ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy

A. Khalil, M. Rodgers, A. Baschat, A. Bhide, E. Gratacos,  
K. Hecher, M. D. Kilby, L. Lewi, K. H. Nicolaides, D. Oepkes,  
N. Raine-Fenning, K. Reed, L. J. Salomon, A. Sotiriadis,  
B. Thilaganathan, Y. Ville

First published: 2 February 2016; doi 10.1002/uog.15821

Cited by: 9 articles

Post publication notice: 3 October 2016, after issue publication:

Portuguese, Italian and Spanish translations are made available in the Supporting Information

### Clinical Standards Committee

The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) is a scientific organization that encourages sound clinical practice, and high-quality teaching and research related to diagnostic imaging in women's healthcare. The ISUOG Clinical Standards Committee (CSC) has a remit to develop Practice Guidelines and Consensus Statements as educational recommendations that provide healthcare practitioners with a consensus-based approach, from experts, for diagnostic imaging. They are intended to reflect what is considered by ISUOG to be the best practice at the time at which they are issued. Although ISUOG has made every effort to ensure that Guidelines are accurate when issued, neither the Society nor any of its employees or members accepts any liability for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinions or statements issued by the CSC. The ISUOG CSC documents are not intended to establish a legal standard of care because interpretation of the evidence that underpins the Guidelines may be influenced by individual circumstances, local protocol and available resources. Approved Guidelines can be distributed freely with the permission of ISUOG (info@isuog.org).

### Introduction

The incidence of multiple pregnancy is rising, mainly due to delayed childbirth and advanced maternal age at conception and the resultant widespread use of assisted reproduction techniques [1]. The twin birth rate increased by just under 70% between 1980 (19 per 1000 live births) and 2006 (32 per 1000 live births) [2].

Twin pregnancy is associated with a high risk of perinatal mortality and morbidity [3–6]. In 2009, the associated stillbirth rate was 12 per 1000 twin

births and 31 per 1000 triplet and higher-order multiple births, compared with five per 1000 singleton births [7,8]. Preterm birth prior to 37 weeks' gestation occurs in up to 60% of multiple pregnancies, contributing to the increased risk of neonatal mortality (65% of neonatal deaths among multiple births are preterm, compared with 43% of neonatal deaths in singletons) and long-term morbidity [9–12]. Of course, such complications rise with a reduction in gestational age at birth. In addition, compared with singletons, twins are at increased risk of iatrogenic preterm delivery due to the greater incidence of maternal and fetal complications. The risk is significantly higher in monochorionic compared with dichorionic pregnancy [3–6].

Ultrasound assessment of fetal biometry, anatomy, Doppler velocimetry and amniotic fluid volume is used to identify and monitor twin pregnancies at risk of adverse outcomes such as twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) and fetal growth restriction (FGR). As in singletons, impaired fetal growth can be assessed in twins by comparing biometry and Doppler velocimetry parameters against standards for uncomplicated pregnancy.

This guidance will address the role of ultrasound in the care of uncomplicated twin pregnancy and those complicated by TTTS, selective FGR (sFGR), twin anemia-polycythemia sequence (TAPS), twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence, conjoined twins and single intrauterine death (IUD). The document provides guidance on the methods used to determine gestational age and chorionicity, screening for chromosomal and structural abnormalities, and screening for TTTS, TAPS, growth abnormalities and preterm birth. The management of higher-order multiple pregnancy will be covered in a separate document.



**Outline/Scope**

- Dating of the pregnancy (determining gestational age)
- Determining chorionicity and amnionicity
- Twin labeling
- Timing, frequency and content of ultrasound assessment
- Screening for aneuploidy
- Prenatal diagnosis of aneuploidy
- Screening for structural abnormalities
- Diagnosis and management of discordant twin pregnancy
- Fetal reduction/selective termination
- Screening for preterm birth
- Screening, diagnosis and management of FGR
- Management of multiple pregnancy complicated by single IUD
- Complications unique to monochorionic twin pregnancy:
  - Screening, diagnosis and management of TTTS
  - Screening, diagnosis and management of TAPS
  - Management of TRAP sequence
  - Management of monochorionic monoamniotic (MCMA) twin pregnancy
  - Diagnosis and management of conjoined twins

**Identification and assessment of evidence**

The Cochrane Library and Cochrane Register of Controlled Trials were searched for relevant randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analyses and a search of MEDLINE from 1966 to 2014 was carried out. The date of the last search was 15 November 2014. In addition, relevant conference proceedings and abstracts were searched. Databases were searched using the relevant MeSH terms including all sub-headings. This was combined with a keyword search using «twin», «multiple», «pregnancy», «ultrasound», «twin-to-twin transfusion syndrome», «fetal growth restriction», «twin anemia polycythemia sequence», «twin reversed arterial perfusion», «acardiac twin», «monochorionic monoamniotic», «conjoined», «demise». The National Library for Health and the National Guidelines Clearing House were also searched for relevant guidelines and reviews. Gray (unpublished) literature was identified through searching the websites of health technology assessment and health technology assessment-related agencies, clinical practice guideline collections and clinical trial registries. The search was limited to the English

language. When possible, recommendations are based on, and explicitly linked to, the evidence that supports them, while areas lacking evidence are annotated as «good practice points». Details of the grades of recommendations and levels of evidence used in these Guidelines are given in Appendix 1.

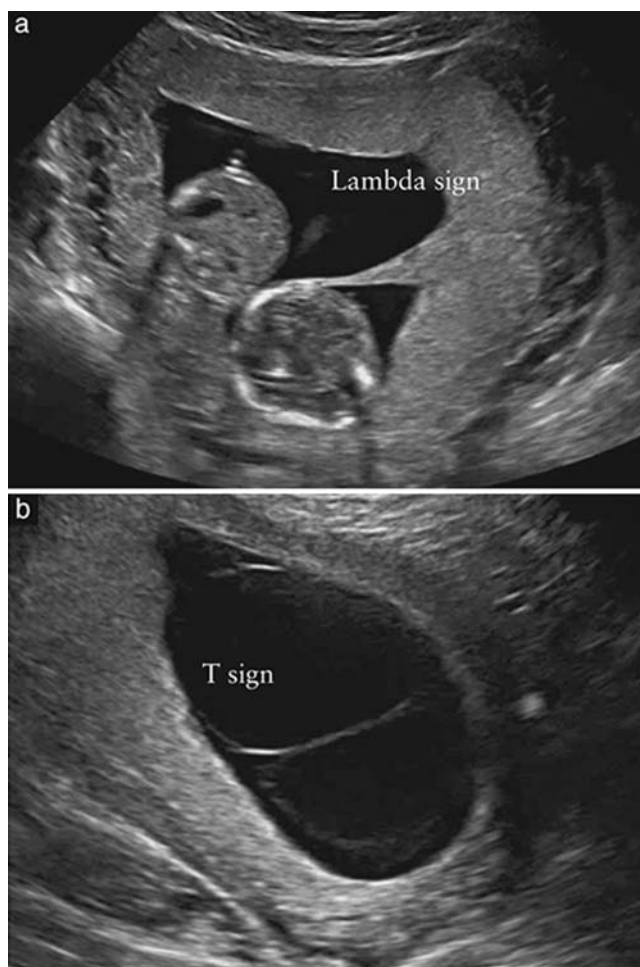
**Recommendations****Dating of twin pregnancy**

- Twin pregnancies should ideally be dated when the crown-rump length (CRL) measurement is between 45 and 84 mm (i.e. 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation) (**Grade of recommendation: D**).
- In pregnancies conceived spontaneously, the larger of the two CRLs should be used to estimate gestational age (**Grade of recommendation: C**).

Other studies have recommended the use of the smaller CRL or the mean CRL, which takes into account both fetuses [13–15]. The disadvantage of using the smaller CRL is the potential of the operator believing that the larger twin is larger-for-gestational age, and therefore being falsely reassured that the smaller twin is still growing appropriately. The most common practice is to use the larger CRL. If the woman presents after 14 weeks' gestation, the larger head circumference should be used [1]. Twin pregnancies conceived via in-vitro fertilization should be dated using the oocyte retrieval date or the embryonic age from fertilization (Evidence level: 2+).

**Determining chorionicity/amnionicity in twin pregnancy**

- Chorionicity should be determined before 13 + 6 weeks of gestation using the membrane thickness at the site of insertion of the amniotic membrane into the placenta, identifying the T sign or lambda sign, and the number of placental masses. An ultrasound image demonstrating the chorionicity should be kept in the records for future reference (**Grade of recommendation: D**).
- If it is not possible to determine chorionicity by transabdominal or transvaginal ultrasound in the routine setting, a second opinion should be sought from a tertiary referral center (**Good practice point**).
- At the time at which chorionicity is determined, amnionicity should also be determined and documented. MCMA twin pregnancies should be referred to a tertiary center with expertise in their management (**Good practice point**).



**Figure 1.** Ultrasound images in the first trimester of: (a) a dichorionic diamniotic twin pregnancy, in which the twins are separated by a thick layer of fused chorionic membranes; (b) a monochorionic diamniotic twin pregnancy, in which the twins are separated by only two thin amniotic layers

Every attempt should be made to determine the chorionicity of a twin pregnancy. Chorionicity should be determined between 11 + 0 and 13 + 6 weeks of gestation using the membrane thickness at the site of insertion of the amniotic membrane into the placenta, identifying the T-sign or lambda sign (Figure 1), and the number of placental masses visualized using ultrasound [1]. It is important to examine the dividing membrane carefully; in dichorionic diamniotic twin pregnancy, the twins are separated by a thick layer of fused chorionic membranes with two thin amniotic layers, one on each side, giving the appearance of a «full lambda», compared with only two thin amniotic layers separating the two fetuses in monochorionic diamniotic (MCDA) twin pregnancy (the T-sign). In women presenting for the first time after 14 weeks of gestation, chorionicity is best determined using the same ultrasound signs, in particular by counting the membrane layers, and noting discordant fetal sex. The reliability of

the number of placental masses is questionable, as dichorionic placentae are commonly adjacent to each other, appearing as a single mass, and 3% of monochorionic twin pregnancies have two placental masses on ultrasound, the presence of which does not preclude the presence of vascular anastomoses [16]. It is likely that using a combination of ultrasound features, rather than a single one, would be more accurate [1].

If it is not possible to determine chorionicity by transabdominal ultrasound imaging, this should be attempted using transvaginal sonography. If it is still not possible to determine chorionicity, a second opinion should be sought from a tertiary referral center. If the center is uncertain about the chorionicity, it is safer to classify the pregnancy as monochorionic [1] (**Evidence level: 3**).

At the time at which chorionicity is determined, amnionicity (i.e. whether or not the twins share the same amniotic sac) should be determined and documented. In case of doubt, absence of the intertwin membrane is best confirmed by transvaginal scan. Another useful finding is demonstration of cord entanglement, which is almost universal in MCMA twin pregnancy, using color and pulsed-wave Doppler ultrasound. Using pulsed-wave Doppler, two distinct arterial waveform patterns with different heart rates are seen within the same sampling gate (**Evidence level: 4**).

All MCMA twin pregnancies should be referred to a tertiary center with expertise in their management [1]. It is recommended that an ultrasound image demonstrating the chorionicity is stored electronically and that a hard copy is added to the medical records. As determination of chorionicity is most accurate at 11–14 weeks' gestation when the amnion and chorion have not yet fused, the first-trimester scan in twin pregnancy is paramount (**Evidence level: 4**).

#### Labeling of twin fetuses

- The labeling of twin fetuses should follow a reliable and consistent strategy and should be documented clearly in the woman's notes (**Good practice point**).

It is important to follow a reliable, consistent strategy for antenatal twin labeling. Options include: labeling according to their site, either left and right, or upper and lower; or mapping in the first trimester according to the insertion of their cords relative to the placental edges and membrane insertion. In some healthcare settings, Twin A is the fetus on the right side, while Twin B is the one on the left. This information should be documented clearly in the woman's notes in order

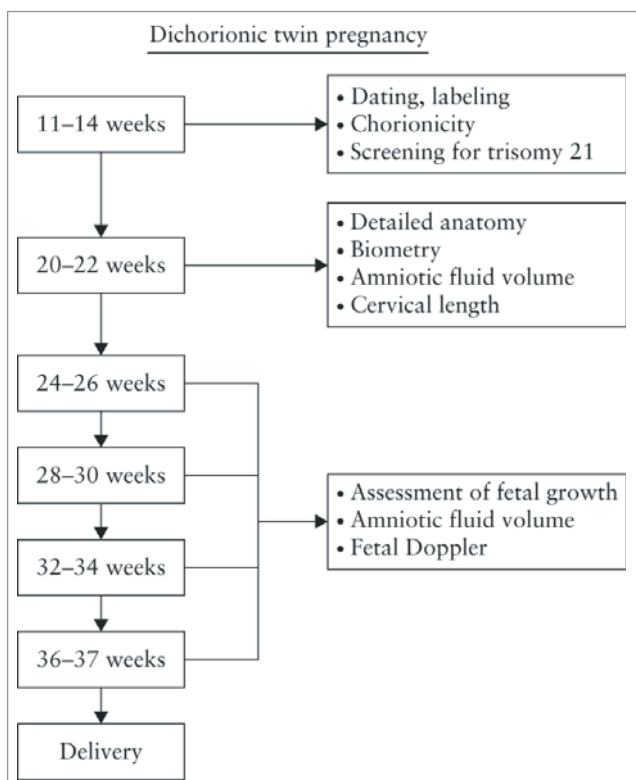
to ensure consistent labeling during follow-up scans [17]. It is advisable to describe each twin using as many features as possible so as to enable others to identify them accurately; e.g. «Twin A (female) is on the maternal right with a posterior placenta and marginal cord insertion». For pregnancies with discordance, the labeling should be accompanied by a description such as «Twin A, potential recipient». It is important to acknowledge that labeling is less accurate in MCMA twin pregnancy, particularly in the first trimester.

### The perinatal switch phenomenon

It should be borne in mind that the twins labeled as «Twin A» and «Twin B» during antenatal ultrasound scans may not necessarily be delivered in that order, in particular if the mode of delivery is Cesarean section [18]. It is important to alert parents and healthcare professionals attending the delivery to this fact, particularly in pregnancies in which the twins are discordant for structural abnormalities that are not obvious by external examination, e.g. congenital diaphragmatic hernia or cardiac defects. In such cases, an ultrasound scan should be performed just prior to delivery and also before instigating any specific neonatal intervention.

### Routine monitoring of twin pregnancy with ultrasound

- Women with an uncomplicated dichorionic twin pregnancy should have a first-trimester



**Figure 2.** Ultrasound monitoring pathway in uncomplicated dichorionic twin pregnancy

scan, a detailed second-trimester scan, and scans every 4 weeks thereafter. Complicated dichorionic twins should be scanned more frequently, depending on the condition and its severity (**Good practice point**).

- Uncomplicated monochorionic twins should have a first-trimester scan and be scanned every 2 weeks after 16 weeks in order to detect TTTS and TAPS in a timely manner. Complicated monochorionic twins should be scanned more frequently, depending on the condition and its severity (**Grade of recommendation: C**).

In uncomplicated dichorionic twin pregnancy, ultrasound imaging should be performed in the first trimester, again at around 20 weeks' gestation (second-trimester anomaly scan), and every 4 weeks thereafter (unless a complication is detected which might require more frequent scans) (Figure 2) [1]. In uncomplicated monochorionic twins, an ultrasound scan should be performed in the first trimester. There should then be scans every 2 weeks from 16 weeks onwards, as timely detection of TTTS and TAPS has been shown to improve perinatal outcome (Figure 3) [19,20] (**Evidence level: 4**).

At each ultrasound assessment, the following should be assessed: fetal biometry, amniotic fluid volume and umbilical artery Doppler (from 20 weeks' gestation) for both twins. Discordance in estimated fetal weight (EFW) should be calculated and documented at each scan from 20 weeks. In monochorionic twin pregnancy, middle cerebral artery (MCA) peak systolic velocity (PSV) should be recorded from 20 weeks, in order to screen for TAPS. In MCDA twins, the amniotic fluid volume (deepest vertical pocket) should be assessed and documented at each ultrasound scan to screen for TTTS. Cervical length assessment is performed ideally at the same visit as the anomaly scan in the second trimester, in order to identify women at risk of extreme preterm birth (**Evidence level: 2+, 2++**).

### Screening for chromosomal abnormalities in twin pregnancy

- Screening for trisomy 21 can be performed in the first trimester using the combined test (nuchal translucency thickness (NT), free beta-human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) level and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) level). An alternative is combination of maternal age and NT only (**Grade of recommendation: B**).
- In case of a vanished twin, if there is still a measurable fetal pole, NT alone, in combi-



nation with maternal age, should be used for risk estimation [21] (**Grade of recommendation: B**).

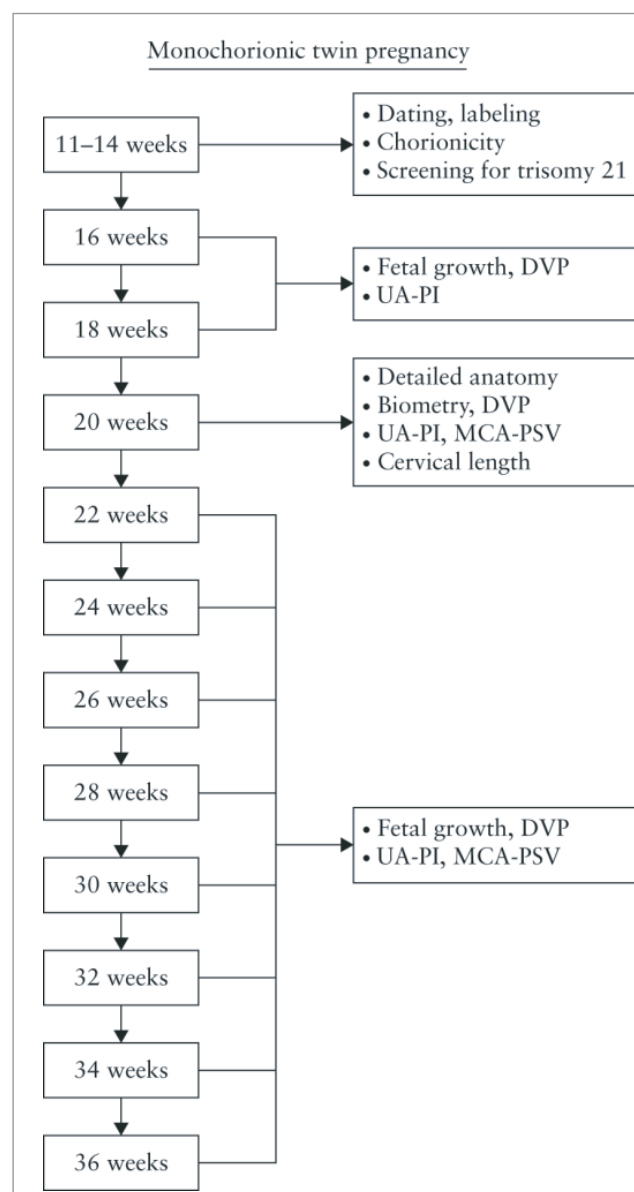
The detection rate (DR) of non-invasive prenatal testing for trisomy 21 may be lower in twins than in singletons, but data are still limited (**Grade of recommendation: B**).

In twin pregnancy, screening for trisomy 21 can be performed in the first trimester using the combined test, which includes maternal age, NT measurement and serum  $\beta$ -hCG and PAPP-A levels. An alternative is the combination of maternal age and the NT recorded between 11 + 0 and 13 + 6 weeks of gestation [1]. In case of a vanished twin, if there is still a measurable fetal pole,  $\beta$ -hCG and PAPP-A measurements are biased and NT alone should be used for risk estimation. The risk of trisomy 21 in monochorionic twin pregnancy is calculated per *pregnancy* based on the average risk of both fetuses (because the twins share the same karyotype), whereas in dichorionic twin pregnancy the risk is calculated *per fetus* (as around 90% are dizygotic so have different karyotypes).

The DR for Down syndrome may be lower in twin compared with singleton pregnancy [1]. However, a recent meta-analysis reported similar performance (89% for singletons, 86% for dichorionic twins and 87% for monochorionic twins, at a false-positive rate (FPR) of 5%) [22] (**Evidence level: 2++**).

The likelihood of being offered invasive testing on the basis of a combined screening result is greater in twin compared with singleton pregnancy [1]. Moreover, invasive testing carries greater risks in twins [23–35]. A meta-analysis showed that the overall pregnancy loss rate following chorionic villus sampling (CVS) in twin pregnancy was 3.8%, and following amniocentesis was 3.1% [23]. Other research has reported lower loss rates: 2% following CVS and 1.5–2% following amniocentesis [26]. The risk was found to be similar for transabdominal and transcervical approaches, use of a single-needle or double-needle system, and single or double uterine entry [23] (**Evidence level: 2++**).

Screening and diagnostic testing for trisomy is more complex in twin compared with singleton pregnancy. It is important, therefore, that counseling prior to testing is provided by healthcare professionals with expertise in this area [1]. It is important to inform women and their partners in advance of the potentially complex decisions that they will need to make on the basis of the results of combined screening, bearing in mind the incre-



**Figure 3.** Ultrasound monitoring pathway in uncomplicated monochorionic twin pregnancy. DVP, deepest vertical pocket; MCA, middle cerebral artery; PI, pulsatility index; PSV, peak systolic velocity; UA, umbilical artery

ased risk of invasive testing in twins, the possible discordance between dichorionic twins for fetal aneuploidy, and the risks of selective fetal reduction [1] (**Evidence level: 2+**).

Cell-free DNA (cfDNA) analysis of maternal blood for risk assessment for fetal trisomy 21 is used increasingly in clinical practice. It has the potential to overcome many of these complex issues, because it has a much higher DR and lower FPR than does the combined test [27]. In a recent meta-analysis, the weighted pooled DR for trisomy 21 in singleton pregnancy was 99% for a FPR of 0.1% [28]. The corresponding values in twin pregnancy were 94.4% and 0%. However, so far, the reported number of trisomy-21 cases in twin

pregnancy diagnosed using cfDNA testing is far smaller than that in singleton pregnancy (**Evidence level: 2++**).

#### **Invasive prenatal diagnosis in twin pregnancy**

- CVS is preferred in dichorionic twin pregnancy (**Grade of recommendation: D**).

Invasive testing for chromosomal or genetic analysis of twins should be carried out by a fetal medicine expert. CVS is preferred in dichorionic twin pregnancy because it can be performed earlier than can amniocentesis. Earlier diagnosis of any aneuploidy is particularly important in twin pregnancy, given the lower risk of selective termination in the first compared with the second trimester (7% risk of loss of the entire pregnancy, and 14% risk of delivery before 32 weeks) [29]. It is important to map carefully the position of the twins within the uterus. During amniocentesis in monochorionic twins, if monochorionicity has been confirmed before 14 weeks' gestation and the fetuses appear concordant for growth and anatomy, it is acceptable to sample only one amniotic sac. Otherwise, both amniotic sacs should be sampled because of the possibility of rare discordant chromosomal anomalies in monochorionic pregnancy. CVS in monochorionic pregnancy will sample only the single placenta so will miss these rare discordant chromosomal anomalies. Discordance for most of the common human aneuploidies (trisomies 13, 18 and 21, Turner syndrome and triploidy) has been reported in monochorionic twin pairs [30]. In the event of heterokaryotypic monochorionic pregnancy, selective reduction by umbilical cord occlusion can be offered from 16 weeks onwards, with a survival rate of more than 80% for the healthy twin [31,32]. When monochorionic twins are discordant for an abnormality, prior to invasive testing a discussion should take place regarding the complexity of selective termination, should it become necessary [32] (**Evidence level: 3**).

#### **Implications of discordance in NT or CRL in the first trimester**

- The management of twin pregnancy with CRL discordance  $\geq 10\%$  or of NT discordance  $\geq 20\%$  should be discussed with a fetal medicine expert (**Grade of recommendation: B**).

Although some studies have reported an association between first-trimester intertwin discordance in NT or CRL, or reversed a-wave in the ductus venosus (DV), and the development of TTTS, their predictive value is poor [17,33–35]. NT discordance of  $\geq 20\%$  had a sensitivity of 52–64% and

a specificity of 78–80%, a positive predictive value of 50% and a negative predictive value of 86% for the development of TTTS [36,37]. Discordance in NT of  $\geq 20\%$  is found in around 25% of monochorionic twins and the risk of early IUD or development of severe TTTS in this group is more than 30% [37]. The risk of complications is less than 10% if the NT discordance is  $<20\%$  [37]. An abnormal DV will pick up only 38% of all pregnancies that subsequently develop TTTS, and, of those predicted to be at high risk, only 30% will ultimately develop TTTS [35]. Similarly, although intertwin discordance in CRL at 11–13 weeks' gestation is significantly associated with the risk of pregnancy loss (area under the receiver-operating characteristics curve (AUC), 0.5), birth-weight discordance (AUC, 0.6), sFGR (AUC, 0.6) and preterm delivery prior to 34 weeks' gestation (AUC, 0.5), again the predictive value is poor (pooled predictive risk of 52%) [38,39]. Nevertheless, the management of twin pregnancy with CRL discordance  $\geq 10\%$  or NT discordance  $\geq 20\%$  should be discussed with a fetal medicine expert and in these pregnancies there should be detailed ultrasound assessment and testing for karyotype abnormalities. The risk of fetal abnormalities was found to be 25% in pregnancies with CRL discordance  $\geq 10\%$ , compared with 4% in pregnancies with CRL discordance  $<10\%$  [40]. However, CRL discordance at 7 + 0 to 9 + 6 weeks' gestation is a predictor of the risk of single fetal demise in the first trimester (DR of 74% for a FPR of 5%) [41] (**Evidence level: 2++**).

#### **Ultrasound screening for structural abnormalities in twin pregnancy**

- Twin fetuses should be assessed for the presence of any major anomalies at the first-trimester scan, and a routine second-trimester (anomaly) scan should be performed at around 20 (18–22) weeks' gestation (**Good practice point**).
- Cardiac screening assessment should be performed in monochorionic twins (**Good practice point**).

At the first-trimester scan (between 11 + 0 and 13 + 6 weeks' gestation) the fetuses should be assessed for the presence of any major anomalies [42]. Routine second-trimester ultrasound screening for anomalies in twins should be performed by an experienced operator at around 20 (18–22) weeks' gestation [1,43]. This scan may be more difficult than usual because of the presence of a second fetus, and it is important to allow adequ-

ate time (i.e. in the order of 45 min). The risk of fetal anomaly is greater in twin compared with singleton pregnancy [44]. The rate per fetus in dizygotic twins is probably the same as that in singletons, whereas it is two-to-three times higher in monozygotic twins. In around 1 in 25 dichorionic, 1 in 15 MCDA and 1 in 6 monoamniotic twin pregnancies, there is a major congenital anomaly that typically affects only one twin [45,46]. Therefore, screening for anomalies should be considered in monochorionic twin pregnancy, bearing in mind that brain and cardiac abnormalities might become more obvious in the third trimester. Abnormalities associated with twins include neural tube defects, anterior abdominal wall defects, facial clefts, brain abnormalities, cardiac defects and gastrointestinal anomalies. Therefore, screening cardiac assessment should be performed according to ISUOG guidance [47], including laterality, situs and four-chamber, ventricular outflow tract and aortic arch views. It is important to make the woman aware of the limitations of ultrasound screening, which vary according to the type of anomaly. The benefits of screening for fetal anomaly in the second trimester include giving parents the chance to prepare for the birth of a baby with a potential problem, offering them the option of termination, allowing transfer to a specialist center for the birth, and, potentially, facilitating intrauterine therapy [1] (**Evidence level: 3**).

#### **Managing twin pregnancy discordant for fetal anomaly**

- Twin pregnancies discordant for fetal anomaly should be referred to a regional fetal medicine center (**Good practice point**).

One to two percent of twin pregnancies will have an anomaly affecting only one fetus, leading to the challenging decision between expectant management and selective termination of the affected twin. Even in monozygotic twins, concordance for a structural anomaly is found in fewer than 20% of cases. Such pregnancies should be referred to a regional fetal medicine center for further management [1]. In monochorionic twins discordant for a structural abnormality, discordant aneuploidy is very rare (though not impossible). In these situations, expert ultrasound assessment in a tertiary center, with invasive fetal chromosomal or genetic testing if indicated, and a discussion of the likely prognosis for both the affected and the normal twin, are essential. For conditions that are lethal and carry a high risk of intrauterine demise, conservative management is preferred

in dichorionic twins, whereas in monochorionic twin pregnancy this would warrant intervention to protect the healthy cotwin against the adverse effects of spontaneous demise of the other.

#### **Selective feticide in twin pregnancy**

- In dichorionic twin pregnancy, selective feticide is performed by ultrasound-guided intracardiac or intrafunicular injection of potassium chloride or lignocaine, preferably in the first trimester (**Grade of recommendation: B**).
- When the diagnosis is made in the second trimester, women might opt for late selective termination in the third trimester, if the law permits (**Good practice point**).
- Selective feticide in monochorionic twins is performed by cord occlusion, intrafetal laser ablation or radiofrequency ablation (RFA) (**Grade of recommendation: B**).

The timing of selective termination in twin pregnancy influences the risk of miscarriage and/or preterm birth. This is particularly relevant in twin pregnancies discordant for anomalies, in which selective termination in the second trimester is associated with a higher risk of miscarriage and preterm birth, compared with that in the first trimester (7% risk of loss of the entire pregnancy, and 14% risk of delivery before 32 weeks) [29]. When the diagnosis is made in the second trimester, women might opt for a late selective termination in the third trimester, if the law permits, when the procedure is associated with a risk of preterm birth rather than fetal loss of the unaffected twin. The pros and cons of each option should be considered (prematurity, loss rate, parental stress, availability of a fetal medicine specialist to perform the procedure in the event of preterm labor, and risk of complications associated with the specific anomaly) (**Evidence level: 2++**).

Selective feticide in dichorionic twin pregnancy is performed by ultrasound-guided intracardiac or intrafunicular injection of 'strong' potassium chloride or 1% lignocaine. When selective termination of one twin of a monochorionic pair is the choice, injection of potassium chloride is not an option because of the risk to the healthy cotwin. Instead, cord occlusion, intrafetal laser ablation or RFA of the affected twin is necessary [48,49]. This leads to demise of the affected twin while protecting the healthy twin against losing part of its circulating blood volume into the terminated twin following its death. The survival rate of the cotwin is approximately 80% and the risk of premature rupture of the membranes and preterm



birth prior to 32 weeks is 20% [49]. The risk of adverse neurological sequelae in the surviving cotwin may also be increased compared with that in uncomplicated pregnancy [49–52] (**Evidence level: 2++**).

#### Screening for risk of preterm birth in twin pregnancy

- Cervical length measurement is the preferred method of screening for preterm birth in twins; 25 mm is the cut-off most commonly used in the second trimester (**Grade of recommendation: B**).

Both spontaneous and iatrogenic preterm births are more common in twin than in singleton pregnancy [2]. More than half of twins are born before 37 weeks of gestation (60% and 12% of twin births occur before 37 and 32 weeks of gestation, respectively; these rates are 5.4 and 7.6 times the equivalent rates for singleton pregnancy, respectively) [2]. Asymptomatic women found to have a short cervix at the second-trimester ultrasound scan are known to be at increased risk of spontaneous preterm birth [53,54]. However, the sensitivity of this finding is low, and the cut-off of the cervical length used to define increased risk of preterm birth is controversial. A cervical length <25 mm at 18–24 weeks' gestation in twin pregnancy is a moderate predictor of preterm birth before 34 weeks, but not before 37 weeks [53,54]. In asymptomatic women, a cervical length ≤20 mm at 20–24 weeks was the most accurate predictor of preterm birth before 32 and before 34 weeks (pooled sensitivities, specificities and positive and negative likelihood ratios were 39% and 29%; 96% and 97%; 10.1 and 9.0; and 0.64 and 0.74, respectively). A cervical length ≤25 mm at 20–24 weeks had a pooled positive likelihood ratio of 9.6 for the prediction of preterm birth before 28 weeks [53,54]. The predictive accuracy of cervical length for preterm birth was low in symptomatic women [53,54] (**Evidence level: 2++**).

Moreover, there is no effective strategy to prevent preterm birth in these women. Bed rest, progesterone therapy, Arabin cervical pessary or oral tocolytics do not reduce the risk of preterm delivery in these women [1,55–60]. However, progesterone therapy might reduce the risk of neonatal morbidity and mortality [55]. Ongoing research may clarify management in this area in due course (**Evidence level: 1+**).

#### Screening, diagnosis and management of fetal growth restriction (FGR)

##### *Diagnostic criteria and investigations for selective FGR (sFGR)*

- sFGR, conventionally, is defined as a condition in which one fetus has EFW < 10<sup>th</sup> centi-

le and the intertwin EFW discordance is >25% (**Good practice point**).

- A discordance cut-off of 20% seems acceptable to distinguish pregnancies at increased risk of adverse outcome (**Grade of recommendation: B**).

The definition, assessment and management of FGR are inconsistent among clinicians. If both twins have an EFW <10<sup>th</sup> centile, the fetuses should be termed small-for-gestational age. Conventionally, sFGR is a term applied to twin pregnancies in which one fetus has an EFW <10<sup>th</sup> centile and the intertwin EFW discordance is >25% [61,62]. The American College of Obstetricians and Gynecologists considers a difference of 15–25% in the EFW to constitute discordant fetal growth [63]. A cut-off of 18% for discordance in birth weight was found to predict adverse outcome optimally [64]. Some clinicians do not take into account the intertwin EFW discordance (and simply use instead EFW <10<sup>th</sup> centile in one twin). Furthermore, the discordance cut-off most predictive of adverse outcome is likely to vary with gestational age [65]. A discordance cut-off of 20% seems a pragmatic choice for distinguishing pregnancies at increased risk of adverse outcome (consensus of Guideline authors). EFW discordance is calculated by the following formula: ((weight of larger twin – weight of smaller twin) x 100)/weight of larger twin (**Evidence level: 2++**).

Once a diagnosis has been made, a cause should be sought [62]. This search should include a detailed anomaly scan and screening for viral infections (cytomegalovirus, rubella and toxoplasmosis). Amniocentesis may also be required to exclude chromosomal abnormalities as a cause of FGR [62]. sFGR in monochorionic twin pregnancy occurs mainly due to unequal sharing of the placental mass and vasculature [66] (**Evidence level: 3**).

##### *Screening for FGR in twin pregnancy*

- A combination of head, abdomen and femur measurements performs best in calculating EFW (**Grade of recommendation: B**).
- If intertwin discordance is ≥ 25%, a referral should be made to a tertiary fetal medicine center (**Good practice point**).

Assessing EFW using ultrasound is less accurate in twin than in singleton pregnancy [67]. EFW charts that include a combination of head, abdomen and femur measurements perform best in both singleton and twin pregnancy [67]. Currently, the charts used to monitor fetal growth in twin pregnancy are the same as those used for sin-

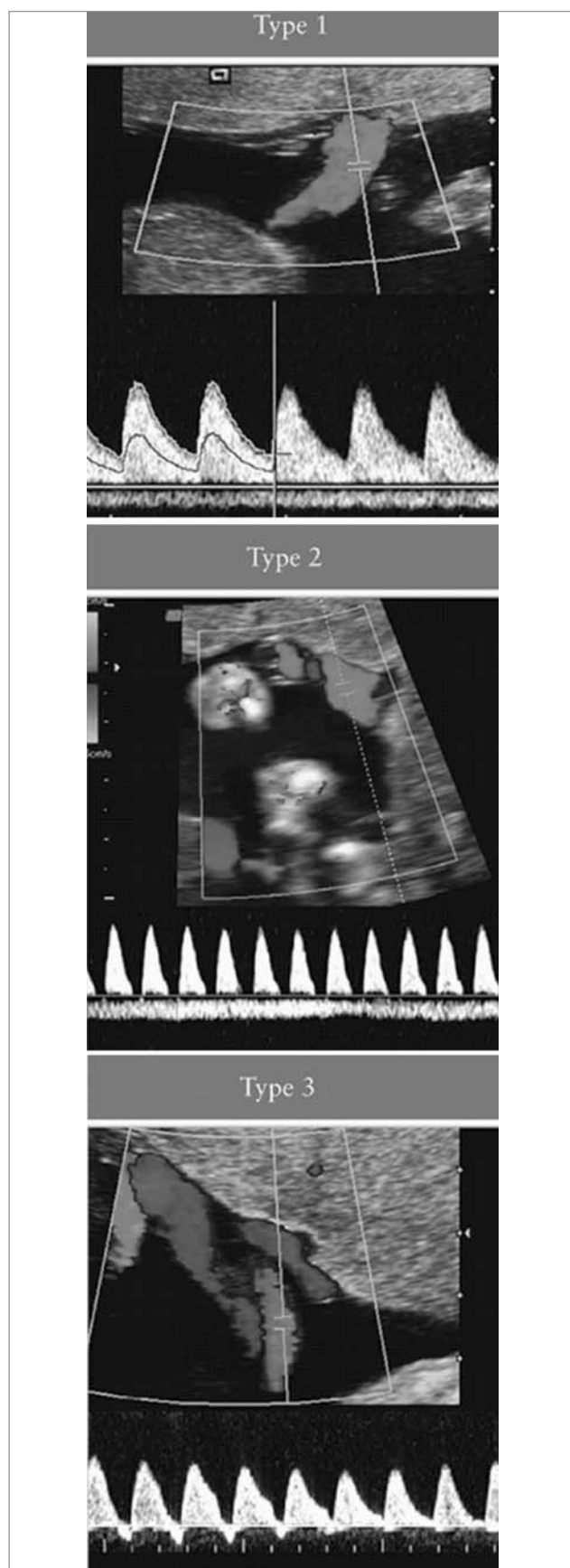
gletons. However, there is a reduction in fetal growth in twin compared with singleton pregnancy, particularly in the third trimester [68]. This is particularly marked in MCDA pregnancies. This suggests that specific twin growth charts should be used for documenting and monitoring growth in twin pregnancies. However, the use of specific twin growth charts is controversial due to the concern that the reduced growth in the third trimester observed in most twin pregnancies might be caused by some degree of placental insufficiency, warranting close observation (**Evidence level: 2++**).

EFW discordance between twins is significantly associated with the risk of perinatal loss [69]. The hazard ratio for the risk of total perinatal loss in twins with an EFW discordance  $\leq 25\%$  was found to be 7.3. According to the National Institute for Health and Care Excellence guidance, EFW discordance should be calculated and documented at every scan from 20 weeks onwards. If this discordance reaches 25% or more, a referral should be made to a tertiary-level fetal medicine unit for assessment, increased fetal surveillance, including fetal Doppler, and planning of delivery when appropriate [1] (**Evidence level: 2++**).

*Classification of monochorionic twin pregnancy complicated by sFGR*

- Classification of sFGR in monochorionic twins depends on the pattern of end-diastolic velocity at umbilical artery Doppler (**Good practice point**).

The classification of sFGR depends on the pattern of end-diastolic velocity in the umbilical artery (Figure 4) [70]. In Type I, the umbilical artery Doppler waveform has positive end-diastolic flow. In Type II, there is absent or reversed end-diastolic flow (AREDF). In Type III, there is a cyclical/intermittent pattern of AREDF. The survival rate in Type-I sFGR is greater than 90% (*in-utero* mortality rates of up to 4%). Type-II sFGR is associated with a high risk of IUD of the growth-restricted twin and/or very preterm delivery with associated risk of neurodevelopmental delay if the other twin survives (IUD of either twin in up to 29% and risk of neurological sequelae in up to 15% of cases born prior to 30 weeks). Type-III sFGR is associated with a 10–20% risk of sudden death of the growth-restricted fetus, which is unpredictable (even in cases in which ultrasound features have been stable). There is also a high (up to 20%) associated rate of neurological morbidity in the surviving larger twin [61,71] (**Evidence level: 2++**).



**Figure 4.** Classification of selective fetal growth restriction in monochorionic twin pregnancy. In Type I, the umbilical artery Doppler waveform has positive end-diastolic flow, while in Type II there is absent or reversed end-diastolic flow (AREDF). In Type III there is a cyclical/intermittent pattern of AREDF

***Managing twin pregnancy complicated by sFGR***

- In dichorionic pregnancies, sFGR should be followed as in growth-restricted singletons (**Good practice point**).
- There is limited evidence to guide the management of monochorionic twins affected by sFGR (**Good practice point**).

In dichorionic twin pregnancy complicated by sFGR, the timing of delivery should be determined based on a risk-benefit assessment and according to the wishes of the parents, guided by obstetric and neonatal counseling. As these twins have separate circulations, the pregnancy can be followed as in growth-restricted singleton pregnancy, monitoring for progressive deterioration of umbilical artery, MCA and DV Doppler, and of biophysical profile scores. These pregnancies should be managed in specialist centers with the relevant expertise. There is limited evidence to guide the management of monochorionic twins affected by sFGR. Options include: conservative management followed by early delivery; laser ablation; or cord occlusion of the growth-restricted twin (in order to protect the cotwin) [72] (**Evidence level: 2-**).

***Follow-up of twin pregnancy complicated by sFGR***

- In dichorionic twin pregnancy complicated by sFGR, fetal Doppler should be assessed approximately every 2 weeks, depending on the severity. In monochorionic twin pregnancy complicated by sFGR, fetal Doppler should be assessed at least weekly (**Good practice point**).

If there is a substantial risk of fetal demise of one cotwin before 26 weeks, selective termination may be considered (**Grade of recommendation: D**).

In monochorionic twin pregnancy complicated by sFGR, fetal growth should be assessed at least every 2 weeks, and fetal Doppler (umbilical artery and MCA) at least weekly. If the umbilical artery Doppler is abnormal, assessment of the DV blood flow should be undertaken. The aim in managing these pregnancies is to prolong the pregnancy at least until viability is achieved, while at the same time avoiding single IUD with its associated serious consequences for the surviving cotwin. In dichorionic twin pregnancy complicated by sFGR, follow-up visits could be less frequent, as delivery is usually not recommended before 32–34 weeks' gestation.

In cases in which Doppler assessment concludes that there is a real risk of fetal demise of one

twin before 26 weeks of gestation, the option of selective termination should be explored in order to protect the normally grown fetus from serious harm should the smaller twin die *in utero*. Management of these cases is complex and should be coordinated by a tertiary-level fetal medicine center [72] (**Evidence level: 2-**).

The timing of delivery should be decided based on assessment of fetal wellbeing, interval growth, biophysical profile, DV waveform and/or computerized cardiotocography (CTG), when available. However, as the risk of IUD in these pregnancies is increased, delivery might be indicated even before abnormalities in the DV Doppler or the computerized CTG become evident. Furthermore, the incidence of severe cerebral injury in monochorionic twins complicated by sFGR is approximately 10% and is associated with abnormal umbilical artery Doppler, single IUD and low gestational age at birth [73]. Interestingly, the risks of neonatal morbidity (38% *vs* 19%), particularly respiratory distress syndrome (32% *vs* 6%) and cerebral lesions, are higher in the larger than in the smaller cotwin [74] (**Evidence level: 2++**).

***Managing the surviving twin after demise of its cotwin***

- When single IUD occurs in a twin pregnancy, the woman should be referred to a tertiary-level center with relevant expertise (**Good practice point**).

Following single IUD, the following complications are found in monochorionic and dichorionic pregnancies, respectively [75–77]:

- Death of the cotwin: 15% and 3%.
- Preterm delivery: 68% and 54%.
- Abnormal postnatal cranial imaging of the surviving cotwin: 34% and 16%.
- Neurodevelopmental impairment of the surviving cotwin: 26% and 2% (**Evidence level: 2++**).

When one monochorionic twin dies in utero, the surviving twin may then lose part of its circulating volume to the dead twin, leading to potentially severe hypotension in the survivor. This can lead to hypoperfusion of the brain and other organs, which can cause brain damage or death (**Evidence level: 3**).

When single IUD occurs in a monochorionic twin pregnancy, the woman should be managed at a tertiary-level center with relevant expertise. This should include assessment of fetal Doppler, especially MCA-PSV, in order to look for signs of fetal anemia in the surviving twin. Conservative management (i.e. continuing the pregnancy)



is often the most appropriate course of action. Swift delivery is usually not indicated, because, if the surviving twin suffers any neurological harm, this has often already happened by the time the death has been diagnosed. If the pregnancy is at term, then it makes sense to deliver without delay, but if it is preterm, prolonging the pregnancy for the benefit of the surviving twin (in terms of increased maturity) is usually recommended. Detailed counseling of the parents is required. This should include an explanation of the risk that there might be significant long-term morbidity (neurological or otherwise) to the surviving twin but that this damage may have taken place already and urgent delivery may be too late to prevent such harm. In the short term, the surviving twin should be assessed for evidence of ongoing fetal compromise using CTG or MCA Doppler to assess for fetal anemia [78]. If conservative management is chosen, fetal biometry and assessment of umbilical and MCA Doppler should be scheduled every 2–4 weeks, and delivery should be considered at 34–36 weeks, after a course of maternal steroids. If the MCA-PSV is normal in the first few days, fetal anemia is unlikely to occur later. The fetal brain should be imaged around 4–6 weeks after the death of the cotwin to search for evidence of cerebral morbidity. In cases in which there is strong evidence that the surviving cotwin may have suffered serious neurological harm, late termination of pregnancy should be considered as an option. Neurodevelopmental assessment of the surviving twin at the age of 2 years should be recommended. There have been some reports of intrauterine transfusion of an anemic surviving cotwin, but whether this prevents long-term neurological morbidity is unknown [79–81] (**Evidence level: 3**).

### Complications unique to monochorionic twin pregnancy

Complications which occur only in monochorionic twin pregnancy include TTTS, TAPS, TRAP sequence, monoamniotic pregnancy and conjoined twinning.

#### Screening, diagnosis, staging and management of TTTS

Up to one third of twin pregnancies are monochorionic. In nearly all monochorionic twins, the placenta contains vascular anastomoses connecting the two fetal circulations. It is the angioarchitecture of these vascular anastomoses that determines the risk profile. Monochorionic twins are at risk of developing TTTS when there

is unequal hemodynamic and amniotic fluid balance [82–85]. The diagnosis of TTTS requires the presence of significant amniotic fluid imbalance. The «donor» twin has a DVP of <2 cm (oligohydramnios) and the «recipient» twin has a DVP >8 cm (polyhydramnios). In Europe, the diagnosis of polyhydramnios is made when DVP ≥8 cm at ≤20 weeks and ≥10 cm after 20 weeks' gestation. Size discordance is a common finding, but is not essential for the diagnosis. TTTS affects 10–15% of monochorionic twin pregnancies and is associated with increased perinatal mortality and morbidity; if untreated, it leads to fetal demise in up to 90% of cases, with morbidity rates in survivors of over 50% [84,85]. Early diagnosis, however, may allow intervention with fetoscopic laser ablation, which significantly improves the prognosis. Laser treatment in these pregnancies results in 60–70% double survival and 80–90% survival of at least one twin [85–87].

#### Staging of TTTS

- Although Quintero staging does not always predict accurately outcome or chronological evolution of TTTS, it remains the classification system of choice (**Good practice point**).

TTTS is currently classified using the Quintero staging system (Table 1) [82,83]. There is some debate about the validity of Quintero staging of TTTS. It has been noted that Stage-I disease is not necessarily associated with the best outcomes. For example, some recipient twins in pregnancies categorized as Quintero stage I TTTS may have a degree of cardiac dysfunction [88–90]. Another criticism is that it does not represent a chronological order of deterioration, e.g. Stage 1 can become Stage 5 without passing through Stages 2, 3 and 4, and it does not predict survival well after treatment. While incorporation of additional cardiovascular parameters stratifies additional disease features independent of Quintero staging, these do not improve prediction of outcome following treatment. Nevertheless, the Quintero staging system

Table 1

Quintero staging system [82]	
Stage	Classification
	DVP, deepest vertical pocket.
I	Polyhydramnios-oligohydramnios sequence: DVP >8 cm in recipient twin and DVP <2 cm in donor twin
II	Bladder in donor twin not visible on ultrasound
III	Absent or reversed umbilical artery diastolic flow, reversed ductus venosus a-wave flow, pulsatile umbilical venous flow in either twin
IV	Hydrops in one or both twins
V	Death of one or both twins

remains the most commonly used for the classification of twin pregnancy complicated by TTTS (**Evidence level: 2+**).

#### ***Screening for TTTS***

- In monochorionic twin pregnancy, screening for TTTS should start at 16 weeks, with scans repeated every 2 weeks thereafter (**Good practice point**).

Monitoring of monochorionic twin pregnancy for the development of TTTS should start with a scan at 16 weeks' gestation; scans should be repeated every 2 weeks thereafter. At every scan, the operator should note and record evidence of membrane folding and measure the DVP of amniotic fluid for each fetus. If significant inequality in DVP exists or there is membrane infolding, then more frequent ultrasound surveillance may be warranted. TTTS is far less common in MCMA, compared with MCDA, twin pregnancy; the ultrasound diagnostic features include polyhydramnios in the common amniotic sac and discordant bladder sizes.

#### ***Prognosis for monochorionic twin pregnancy with amniotic fluid discordance***

- Monochorionic twin pregnancies with uncomplicated amniotic fluid discordance can be followed up on a weekly basis to exclude progression to TTTS (**Good practice point**).

Monochorionic twin pregnancies with amniotic fluid discordance between the twins which does not fulfil the 8 cm/2 cm criterion (in other words, it falls within the 'normal' range), and normal umbilical artery Doppler measurements, are associated with a good outcome (93% overall survival) and a low risk (14%) of progression to severe TTTS [91–93]. However, it is common practice for these pregnancies to be followed on a weekly basis initially, to ensure that there is no progression to TTTS (**Evidence level: 2+**).

#### ***Treatment of TTTS***

- Laser ablation is the treatment of choice for TTTS at Quintero stages II and above (**Grade of recommendation: A**).
- Conservative management with close surveillance or laser ablation can be considered for Quintero stage I (**Grade of recommendation: B**).
- When laser treatment is not available, serial amnioreduction is an acceptable alternative after 26 weeks' gestation (**Grade of recommendation: A**).

TTTS diagnosed before 26 weeks of gestation is best treated by laser ablation, as the evidence sug-

gests that it leads to better outcomes compared with amnioreduction or septostomy [85] (**Evidence level: 1+**). It is generally accepted that Quintero stages II and above will require treatment, and many centers will manage Quintero stage I conservatively. However, if laser ablation expertise is not available, amnioreduction is an acceptable alternative in pregnancies diagnosed after 26 weeks of gestation [85]. There is, in fact, some evidence that laser ablation is still the best form of treatment for TTTS, regardless of whether it is diagnosed early (before 16 weeks) or late (after 26 weeks' gestation) [93,94]. Both conservative management with close surveillance and laser treatment are considered reasonable options in Stage 1 TTTS, pending the results of randomized trials comparing conservative management with laser therapy. If conservative management is chosen for Quintero stage I, worsening polyhydramnios, maternal discomfort and shortening of the cervical length are considered 'rescue' criteria signalling a need to proceed with fetoscopic laser treatment. In a systematic review of the management of Stage 1 TTTS pregnancy, overall survival appeared to be similar for those undergoing laser therapy or conservative management (85% and 86%, respectively), but was somewhat lower for those undergoing amnioreduction (77%) [95] (**Evidence level: 2-**).

Following laser treatment, the recurrence rate of TTTS is up to 14%, which is likely to be due to anastomoses missed at the time of the initial laser treatment [96] (**Evidence level: 2-**). The risk of recurrence of TTTS and occurrence of TAPS is reduced by use of the Solomon technique (equatorial laser dichorionization) compared with the highly-selective technique [86,87] (**Evidence level: 1+**).

Another option for the management of severe TTTS is selective termination of pregnancy using bipolar diathermy, laser coagulation or RFA of one of the umbilical cords. This means that this fetus is sacrificed in the hope of protecting the other twin from death or cerebral damage. Rarely, parents may opt for termination of the entire pregnancy.

#### ***Follow-up and optimal gestational age for delivery in twin pregnancy with TTTS***

- A common practice is weekly ultrasound assessment for the first 2 weeks after treatment, reducing to alternate weeks following clinical evidence of resolution (**Good practice point**).
- In case of demise of one fetus (post-laser), brain imaging of the surviving cotwin should

be considered 4–6 weeks later, and neurodevelopmental assessment should take place at 2 years of age (**Good practice point**).

There is no evidence to guide frequency of ultrasound follow-up after treatment of TTTS. However, treatment should result in normalization of amniotic fluid by 14 days [97]. Cardiac dysfunction generally normalizes in the recipient within 1 month, while the donor suffers a temporary impairment of cardiac function [98] (**Evidence level: 2+**). A common practice is weekly ultrasound assessment for the first 2 weeks after treatment, reducing to alternate weeks following clinical evidence of resolution. Each ultrasound scan should assess the DVP, biometry (every 2 weeks), and umbilical artery, MCA (PSV) and DV Doppler in both fetuses. Nevertheless, 8% of all twins, both recipients and donors, will have pulmonary artery stenosis at the age of 10 years [99] and 4% of survivors suffer antenatal brain damage [100] (**Evidence level: 3**). There should be a detailed assessment of the brain, heart and limbs (risk of amputation secondary to thrombi or amniotic bands) during these follow-up scans. Functional heart problems and antenatal cerebral lesions may become obvious only in the third trimester. Some fetal medicine centers offer fetal brain magnetic resonance imaging (MRI) at 30 weeks to all survivors after laser treatment, in order to detect brain anomalies such as migration and proliferation disorders. However, evidence to support this practice is limited and the specificity of diagnosis and how this translates into long-term neurological morbidity is unknown [101]. There is limited evidence on the optimal timing and route of delivery for monochorionic twins previously treated for TTTS, but the general consensus is that this should be at 34 weeks of gestation, after a course of steroids [102]. However, it is also reasonable to adopt a similar strategy as that for all monochorionic twins, with delivery at 34 weeks of gestation for persisting abnormalities and up to 37 weeks where there is complete resolution. The optimal route of delivery following laser therapy has not been determined.

Twin pregnancies treated by laser for TTTS should be considered as high risk for adverse outcomes, even if normalization of the amniotic fluid occurs (**Evidence level: 2-**). In pregnancies complicated by demise of one fetus (post-laser), brain imaging should be considered 4–6 weeks later, and neurodevelopmental assessment should take place at the age of 2–3 years.

### ***Risk of brain abnormalities and neurodevelopmental delay in twin pregnancy with TTTS***

Monochorionic twin pregnancies complicated by TTTS, single IUD, sFGR or TAPS are at increased risk of brain abnormalities and neurodevelopmental disability [73,103–105]. In pregnancies complicated by TTTS, cerebral abnormalities were reported in 5% of those undergoing laser coagulation, 14% following serial amnioreduction and 21% following expectant management [104] (**Evidence level: 2-**). Both donors and recipients are at risk of developing either ischemic or hemorrhagic lesions [104]. At a median age of 34 months following laser treatment for TTTS, 7% of the children had major neurological abnormalities [106,107] (**Evidence level: 2-**). The neurodevelopmental outcome at 6 years of age was similar to that at the age of 2 years and 10 months, with 9% of the children experiencing major neurodevelopmental delay [108] (**Evidence level: 2-**).

### **Screening, diagnosis and management of twin anemia-polycythemia sequence (TAPS)**

- The prenatal diagnosis of TAPS is based on the finding of discordant MCA Doppler abnormalities (**Grade of recommendation: D**).
- There is little evidence about the outcome and optimal management of TAPS; therefore treatment options should be individualized and discussed with parents (**Good practice point**).

Understanding of the natural history and fetal and neonatal implications of TAPS in monochorionic pregnancies is still evolving. Moreover, the optimal treatment and frequency and mode of surveillance have yet to be established. The incidence of TAPS occurring spontaneously in MCDA twins is up to 5%. However, it may complicate up to 13% of cases of TTTS following laser ablation [96]. TAPS is believed to be due to the presence of miniscule arteriovenous anastomoses (<1 mm) which allow slow transfusion of blood from the donor to the recipient, leading to highly discordant hemoglobin concentrations at birth (**Evidence level: 3**). The postnatal diagnosis of TAPS is made based on the finding of chronic anemia (including reticulocytosis) in the donor and polycythemia in the recipient. The criteria for diagnosis include a difference in hemoglobin concentration between the twins of more than 8 g/dL and at least one of either reticulocyte count ratio greater than 1.7 or small vascular anastomoses (<1 mm in diameter) in the placenta [109,110]. The prenatal diagnosis of TAPS is based on the finding of discordant MCA Doppler abnormalities, including MCA-PSV >1.5 multiples of the median (MoM)



Table 2

**Antenatal and postnatal staging of twin anemia-polycythemia sequence (TAPS) [109–110]**

Stage	Antenatal staging	Postnatal staging: intertwin Hb diff (g/dL)
AREDF, absent or reversed end-diastolic flow; DV, ductus venosus; Hb, hemoglobin; MCA, middle cerebral artery; MoM, multiples of median; PI, pulsatility index; PSV, peak systolic velocity; UA, umbilical artery; UV, umbilical vein.		
1	Donor MCA-PSV >1.5 MoM and recipient MCA-PSV <1.0 MoM, without other signs of fetal compromise	>8.0
2	Donor MCA-PSV >1.7 MoM and recipient MCA-PSV <0.8 MoM, without other signs of fetal compromise	>11.0
3	Stage 1 or 2 and cardiac compromise in donor (UA-AREDF, UV pulsatile flow, or DV increased or reversed flow)	>14.0
4	Hydrops of donor twin	>17.0
5	Death of one or both fetuses, preceded by TAPS	>20.0

in the donor, suggesting fetal anemia, and MCA-PSV <1.0 MoM in the recipient, suggesting polycythemia. Additional ultrasound findings in TAPS include differences in placental echogenicity and thickness, with a bright, thickened section associated with the donor and an echolucent thin section associated with the recipient. The polycythemic twin might have a «starry sky» appearance of the liver pattern due to diminished echogenicity of the liver parenchyma and increased brightness of the portal venule walls. The antenatal and postnatal severity-based staging classifications are shown in Table 2 [109,110] (**Evidence level: 3**).

The outcome of twin pregnancies complicated by TAPS is variable. Severe TAPS may result in IUD of both twins. At the other end of the spectrum, mild TAPS may still allow the birth of two healthy neonates (apart from having a significant difference in hemoglobin level between the two). It appears that the main neonatal morbidity is anemia (requiring transfusion) and polycythemia (possibly requiring partial exchange transfusion) [111]. However, cases of severe cerebral damage have been reported in TAPS neonates [112]. Recent evidence suggests that, in monozygotic twins complicated by TAPS, the risk of neurodevelopmental delay is increased (20%) [113]. Therefore, brain imaging during the third trimester and neurodevelopmental assessment at the age of 2 years are recommended (**Evidence level: 3**).



**Figure 5.** (a) Mid-sagittal ultrasound image of pump twin in a pregnancy affected by twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. (b,c) Sagittal views of TRAP mass. (d) Intrafetal laser treatment as a means to arrest the flow in the TRAP mass. The needle is positioned, under ultrasound guidance, in the TRAP mass near the cord insertion

The management options depend on the gestational age at diagnosis, parental choice, severity of the disease and technical feasibility of intrauterine therapy. Therefore, the management of twin pregnancies complicated by TAPS should be individualized. The commonest options include conservative management, early delivery, laser ablation or intrauterine blood transfusion (IUT) for the anemic twin, combined IUT for the anemic twin and partial exchange transfusion to dilute the blood of the polycythemic twin [114]. In order to screen for TAPS, the MCA-PSV should be measured from 20 weeks onwards in both fetuses, and during the follow-up of cases treated for TTTS. Prevention of TAPS by modification of the fetoscopic laser ablation technique remains the best way to prevent morbidity [87,115] (**Evidence level: 3**).

#### **Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence**

- The chances of survival of the pump twin are increased by the use of minimally invasive techniques (e.g. cord coagulation, cord ligation and photocoagulation of the anastomoses, as well as intrafetal methods), preferably before 16 weeks of gestation (**Grade of recommendation: D**).

TRAP sequence is a rare complication of monochorionic twin pregnancy (1% of monochorionic twin pregnancies and 1 in 35 000 pregnancies overall). It is characterized by the presence of a TRAP or acardiac mass perfused by an apparently normal (pump) twin (Figure 5) [116]. The perfusion occurs in a retrograde fashion through arterioarterial anastomoses, usually through a common cord insertion site [117]. This characteristic vascular arrangement predisposes to a hyperdynamic circulation and progressive high-output cardiac failure in the pump twin [117]. The risk of demise of the pump fetus in TRAP sequence managed conservatively is up to 30% by 18 weeks' gestation [118] (**Evidence level: 3**).

Different minimally invasive techniques, such as cord coagulation, cord ligation and photocoagulation of the anastomoses, as well as intrafetal methods, such as RFA and intrafetal laser therapy, are performed as a means of preventing the demise of the pump twin (Figure 5) [119]. The survival rate of the pump twin using these treatment modalities is approximately 80%. TRAP sequence pregnancies are usually monitored serially, with the aim of undertaking intrauterine therapy if cardiac strain becomes evident in the pump twin or there is increased perfusion (including the occurrence of polyhydramnios) and growth of the

TRAP mass [119]. Therefore, careful monitoring and ultrasound follow-up in a tertiary fetal medicine center is indicated. However, close monitoring with ultrasound and Doppler does not prevent sudden demise. When treatment is necessary, it appears to be preferable before 16 weeks' gestation [120]. The rate of preterm birth before 32 weeks' gestation is approximately 10% [120]. Recent evidence suggests an inverse relationship between gestational age at treatment and gestational age at birth. Therefore, survival might be improved by elective intervention at 12–14 weeks' gestation [121]. However, it is important to acknowledge the observational nature of this evidence and the small size of the case series, which does not allow for the assessment of fetal loss rates compared with those following later intervention (**Evidence level: 3**).

#### **Monochorionic monoamniotic (MCMA) twins**

- Umbilical cord entanglement is almost always present in MCMA twins and does not appear to contribute to their morbidity and mortality (**Grade of recommendation: D**).
- Delivery by Cesarean section is recommended at 32–34 weeks (**Grade of recommendation: D**).

MCMA twin pregnancies constitute approximately 5% of monochorionic twin pregnancies [122]. The reported perinatal loss rate before 16 weeks' gestation is as high as 50% [123] (**Evidence level: 3**). Most losses are attributable to fetal abnormalities and spontaneous miscarriage [123] (**Evidence level: 3**). The management of these pregnancies may be complex and should take place in centers with the relevant expertise. The loss rate has improved, from 40% in the older literature [124–126] to 10–15% in recent studies [127] (**Evidence level: 2**). In a cohort study including 98 MCMA twin pregnancies, the perinatal mortality rate (from 20 weeks of gestation until 28 days of age) was 19% [128]. However, the rate was 17% after exclusion of fetuses with a lethal anomaly. After 32 weeks of gestation, only two pregnancies were complicated by perinatal mortality (4%). The incidence of TTTS and cerebral injury was 6% and 5%, respectively [128] (**Evidence level: 3**). The recommended timing of delivery varies from 32 to 36 weeks' gestation. Recent evidence suggests that MCMA twin pregnancies are at increased risk of IUD compared with other types of twin pregnancy and should be delivered by Cesarean section between 32 and 34 weeks of gestation (**Evidence level: 3**). This is based on the finding

that, after 32 + 4 weeks' gestation, the risk of IUD is greater in ongoing MCMA pregnancy compared with the risk of non-respiratory neonatal complications when the twins are delivered [129]. Therefore, individualized assessment of these pregnancies should inform the timing of delivery.

It is important to realize that umbilical cord entanglement is present in almost all monoamniotic twins evaluated systematically by ultrasound and color Doppler [130]. A systematic review including a total of 114 monoamniotic twin sets (228 fetuses) with cord entanglement concluded that cord entanglement does not contribute to prenatal morbidity and mortality in monoamniotic twin pregnancy [127]. Moreover, the presence of an umbilical artery notch, without other signs of fetal deterioration, is not indicative of an adverse perinatal outcome [131] (**Evidence level: 2-**).

In MCMA twin pregnancies undergoing selective reduction (because of discordant anomaly, TRAP sequence, severe TTTS or sFGR), cord occlusion and transection are recommended to prevent fetal demise of the other twin due to cord accidents [132–135]. The perinatal outcomes are similar to those of discordant MCDA twins treated with cord occlusion. However, the rate of preterm prelabor rupture of the membranes is higher and gestational age at delivery is lower in MCMA than in MCDA pregnancy (**Evidence level: 3**).

#### Conjoined twins

Conjoined twins are very rare, occurring in approximately 1 in 100 000 pregnancies (1% of monochorionic twin pregnancies). Conjoined twins are always MCMA twin pregnancies. Diagnosis with ultrasound in the first trimester is now the norm (on visualizing close and fixed apposition of the fetal bodies, with fusion of the skin lines at some point). A recent series of 14 cases from a single referral center reported that, following diagnosis, 20% of parents opted for termination and 10% of fetuses died *in utero*. Among those opting to continue the pregnancy, survival to discharge was only around 25%, and the majority of these had significant morbidity [136].

The classification of conjoined twins depends on the site of the union. The most common form is thoracopagus, in which the twins face each other and have junctions between chest and abdomen, often with conjoined livers, hearts and intestinal structures [136].

In ongoing pregnancies, detailed expert ultrasound imaging (with or without MRI) is important in order to detail the cardiovascular

(and other) anatomy of the twins as far as possible prior to delivery. Although vaginal delivery of conjoined twins has been reported, there is a significant risk of obstructed labor, dystocia and uterine rupture, so delivery by elective Cesarean section is now the rule [137]. Such pregnancies should be assessed at a fetal medicine referral center, with multidisciplinary assessment and counseling. The pregnancy must be delivered at a center with expertise in the postnatal medical and surgical management of such cases. There are associated high rates of postnatal mortality and there is almost always morbidity.

#### Guideline authors

**A. Khalil**, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

**M. Rodgers**, Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK

**A. Baschat**, The Johns Hopkins Center for Fetal Therapy, Baltimore, MD, USA

**A. Bhide**, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

**E. Gratacos**, Fetal Medicine Units and Departments of Obstetrics, Hospital Clinic-IDI-BAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

**K. Hecher**, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

**M. D. Kilby**, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, UK

**L. Lewi**, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

**K. H. Nicolaides**, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK

**D. Oepkes**, Division of Fetal Medicine, Department of Obstetrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

**N. Raine-Fenning**, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK

**K. Reed**, Twin and Multiple Births Association (TAMBA)

**L. J. Salomon**, Hopital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France

**A. Sotiriadis**, Department of Obstetrics and Gynaecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece



**B. Thilaganathan**, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

**Y. Ville**, Hospital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France

### Citation

These Guidelines should be cited as: 'Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47** : 247-263.'

### Appendix 1

#### Grades of recommendations and levels of evidence used in these guidelines

Classification of evidence levels	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with very low risk of confounding, bias or chance and high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with low risk of confounding, bias or chance and moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with high risk of confounding, bias or chance and significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion
Grades of recommendations	
A	At least one meta-analysis, systematic review or randomized controlled trial rated as 1++ and applicable directly to the target population; or systematic review of randomized controlled trials or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Body of evidence including studies rated as 2++ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	Body of evidence including studies rated as 2+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence of level 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+
Good practice point	Recommendation

### References was published

[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15821/full?campaign=HSBestof16\\_Medicine#publication-history](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15821/full?campaign=HSBestof16_Medicine#publication-history)

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

## Преждевременные роды: влияние на состояние здоровья женщин и детей

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017. 1(69):26-32; doi 10.15574/PP.2017.69.26

Рассмотрены современные подходы к проблеме преждевременных родов и их влияние на здоровье женщин и детей. На основании результатов когортных и рандомизированных исследований, проведенных в последние годы, доказано немедленное и отсроченное негативное влияние преждевременных родов на состояние здоровья не только плода, новорожденного, но и на будущее здоровье женщины, особенно на ее сердечно-сосудистую систему.

Доказана общность этиологических и патогенетических механизмов возникновения преждевременных родов и формирования изменений в сердечно-сосудистой системе, особенно атеросклероза.

Представлены данные об эффективности современных фармакологических препаратов (микронизированный прогестерон) в профилактике преждевременных родов в группе беременных высокого риска их развития.

Сделаны выводы о необходимости включения обследования сердечно-сосудистой системы и проведения профилактики развития раннего атеросклероза в алгоритм преемственной консультации и преемственной подготовки женщин с преждевременными родами в анамнезе. В преемственной консультации данной группы женщин должна быть включена мультидисциплинарная команда (акушер-гинеколог, педиатр, кардиолог).

**Ключевые слова:** преждевременные роды, сердечно-сосудистые заболевания, микронизированный прогестерон, преемственная консультация.

### Preterm birth: the impact on the health of women and children

Yu. Davydova, N. Bondarenko, A. Limanskaya

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

This article covers the modern approaches to the issue of preterm birth and their impact on the health of women and children. Based on the results of cohort and randomized studies conducted in recent years, it has been confirmed the immediate and delayed negative impact of preterm birth on the health not only of fetus, and of newborn, but also women's health in future, particularly on her cardiovascular system.

Also common etiologic and pathogenetic mechanisms of preterm birth and formation of lesions in the cardiovascular system, including atherosclerosis, has been shown.

The article presents data on the efficiency of modern pharmaceutical drugs (micronized progesterone) regarding the prevention of preterm birth in a high-risk group of pregnant women.

The authors draw conclusions about the need of including the detailed cardiovascular examination and atherosclerosis prevention into the algorithm of pre-conception counseling and pregravid support for women with miscarriage previous history. The multidisciplinary team should be engaged (obstetrician, pediatrician, cardiologist) pre-conception counseling of such group of women.

**Key words:** preterm birth, heart diseases, micronized progesterone, pre-conception counseling.

### Передчасні пологи: вплив на стан здоров'я жінок та дітей

Ю.В. Давидова, Н.Ю. Бондаренко, А.Ю. Лиманська

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Розглянуто сучасні підходи до проблеми передчасних пологів та їх вплив на стан здоров'я жінок і дітей. На підставі результатів когортних і рандомізованих досліджень, проведених останніми роками, доведено негайний та відтермінований негативний вплив передчасних пологів на стан здоров'я не лише плода, новонародженого, але й на майбутнє здоров'я жінки, зокрема, на її серцево-судинну систему. Також доведено спільність етіологічних і патогенетичних механізмів виникнення передчасних пологів і формування змін у серцево-судинній системі, зокрема, атеросклерозу.

Наведено дані про ефективність сучасних фармакологічних препаратів (мікронізований прогестерон) у профілактиці передчасних пологів у групі вагітних високого ризику їх розвитку.

Зроблено висновки про необхідність включення обстеження серцево-судинної системи і проведення профілактики розвитку раннього атеросклерозу до алгоритму преемственной консультації та преемственной підготовки жінок із передчасними пологами в анамнезі. До преемственной консультації даної групи жінок повинна бути включена мультидисциплінарна команда (акушер-гінеколог, педіатр, кардіолог).

**Ключові слова:** передчасні пологи, серцево-судинні захворювання, мікронізований прогестерон, преемственная консультація.

### Введение

В XXI веке проблема преждевременных родов рассматривается не только и не столько в аспекте непосредственных и отсроченных осложнений для недоношенного новорожденного, но и в аспекте возможного влияния на будущее состояние здоровья женщин, имеющих в анамнезе одни и более родов в сроке до 37 недель гестации [14, 15].

В 2013 г. опубликован второй доклад Born Too Soon, в котором представлен обзор эпидемиологии преждевременных родов и анализ тяжести их последствий на глобальном уровне, а также установлены приоритеты действий по улучшению имеющейся ситуации [1].

Во всем мире в 2010 г. преждевременные роды составили 11,1% (14,9 млн детей, родив-

шихся до 37 недель беременности), причем в большинстве стран отмечена тенденция к их повышению.

Прямые осложнения преждевременных родов составляют 1 млн смертей детей ежегодно, а преждевременные роды являются фактором риска в более чем 50% случаев смерти новорожденных. Необходимо подчеркнуть, что преждевременные роды могут приводить к ряду долгосрочных осложнений у выживших детей, а частота и тяжесть неблагоприятных исходов возрастают с уменьшением гестационного возраста при рождении и снижением качества и объема предоставленной медицинской помощи [1, 14, 15].

Необходимо отметить и медико-социальную составляющую преждевременных родов — эко-

номические расходы на немедленную неонатальную интенсивную терапию, постоянные долгосрочные сложные потребности в области здравоохранения очень велики, нельзя не отметить также и потери экономической производительности вследствие выключения матерей по уходу за недоношенными детьми из производительной сферы, снижения (потери) трудоспособности детьми, родившимися преждевременно [1, 3].

На сегодня общепризнано, что преждевременные роды — это синдром, этиология и патогенез которого связаны с различными причинами и основными факторами риска. Учитывая весь спектр негативного влияния преждевременных родов на медико-социальную сферу, необходимы срочные конкретные инновационные решения для сокращения частоты преждевременных родов во всем мире, направленные на совершенствование дорожной, акушерской и неонатальной помощи, с целью увеличения выживаемости и уменьшения инвалидности среди тех, кто родился слишком рано [3, 7].

Необходимо остановиться на таком важном факторе риска, как перерастяжение матки вследствие многоплодной беременности, что в 10 раз увеличивает риск преждевременных родов по сравнению с беременностью одним плодом. Безусловно, имеют место этнические различия, к примеру, частота преждевременных родов в Западной Африке составляет 1 на 40, против 1 на 200 в Японии, но в последнее время появляется все больше данных о влиянии увеличения возраста матери при рождении ребенка, а также о доступности методов вспомогательной репродукции в странах с высоким уровнем доходов населения.

Так, например, в Великобритании, Уэльсе, Франции и США зафиксировано увеличение на 50–60% частоты рождения близнецов с середины 1970-х годов к 1998 г. Высказано предположение, что в ряде стран, где лимитировано число переносимых эмбрионов, есть возможность сделать эту ситуацию обратимой, но в странах, где такого ограничения нет, частота многоплодной беременности продолжает увеличиваться.

Как отмечено в систематическом обзоре Romero R. et al. (2017), в 2014 г. коэффициент рождения двоен в США был равен 33,9 на 1000 родившихся живыми, что является самым высоким показателем за всю историю. При этом авторы отмечают повышенный риск

материнской, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности, а также длительных последствий инвалидизации нервной системы, что приводит к увеличению затрат на здравоохранение и снижает качество жизни как для родителей, так и для детей [7, 14, 15].

С целью минимизации этих последствий при многоплодной беременности предложен ряд вмешательств: постельный режим, профилактический токолиз, рекомендации по питанию, введение 17 $\alpha$ -гидроксипрогестеронакапроната, применение вагинального прогестерона (капсулы, свечи, пессарии), церкляжа и цервикального пессария. Однако эти вмешательства не приводят к уменьшению риска преждевременных родов в неселектированных группах женщин с двойней [7, 14].

Необходимо подчеркнуть, что в США, Великобритании, Канаде не применяются пероральные и сублингвальные формы прогестерона при беременности, они не разрешены FDA и не внесены в регламентирующие документы ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании по профилактике и лечению преждевременных родов нет указания на применение какого-либо иного препарата, кроме 17-оксипрогестерон капроната или вагинальных форм прогестерона [14].

В систематическом обзоре Romero R. et al. (2017) у беременных с двойней, получавших вагинальный прогестерон, выявлен значительно меньший риск преждевременных родов <33 недель (31,4% против 43,1%, ОР=0,69 (95% ДИ, 0,51–0,93), P=0,01, I<sup>2</sup>=0%, 303 женщины, умеренное качество доказательств) по сравнению с теми, которые были назначены на лечение плацебо / без лечения [14, 15].

Применение вагинального прогестерона связано со значительным снижением риска преждевременных родов <35 недель беременности (ОР, 0,83 (95% ДИ, 0,69–0,99), умеренное качество доказательств), <34 недель гестации (ОР, 0,71 (95% доверительный интервал, 0,56–0,91), среднее качество доказательств), <32 недель гестации (ОР, 0,51 (95% ДИ, 0,34–0,77), умеренное качество доказательств), <30 недель гестации (ОР, 0,47 (95% ДИ, 0,25–0,86), умеренное качество доказательств) и спонтанных преждевременных родов при гестации <33 недель (ОР=0,67 (95% ДИ 0,48–0,93) [14].

Для того чтобы предотвратить один случай преждевременных родов, происходящих от <30



до <35 гестационных недель при двойне, необходимо пролечить от 6 до 12 пациенток. Учитывая колоссальные расходы на преодоление последствий недоношенности для матери и новорожденного, применение вагинальных форм прогестерона в группе беременных с двойней, что в 8–9 раз повышает риск преждевременных родов, имеет экономическое и медико-социальное обоснование.

В 2013 г. Serra et al. проведено плацебо-контролируемое исследование с двумя различными ежедневными дозами вагинального прогестерона (200 и 400 мг) и выявлена некоторая дозозависимая, незначимая тенденция риска внутрипеченочного холестаза беременности (0% — в группе плацебо, 1% — в группе, получавшей 200 мг, и 5% — в группе, получавшей 400 мг). Однако в более крупном исследовании El-Rafaie W. et al. не выявлено существенной разницы в частоте внутрипеченочного холестаза беременности между группой, получавшей 400 мг ежедневного вагинального прогестерона (1%) и группой без лечения (0%) [7, 15].

Необходимо отметить, что в исследовании El-Rafaie W. et al. в группах исследования не выявлено различий частоты вагинального зуда, выделений из влагалища, головной боли, кожной сыпи и желудочно-кишечных симптомов. Авторами сделан вывод о том, что 400 мг суточной дозы вагинальной формы прогестерона не связано с повышенным риском неблагоприятных последствий для матери по сравнению с ежедневной дозой 200 мг вагинального прогестерона или плацебо / без лечения [7].

С повышенным риском преждевременных родов связаны инфекции мочевых путей, малярия, бактериальный вагиноз, ВИЧ и сифилис. В последнее время доказано, что и другие состояния ассоциированы с инфекцией, например, «цервикальной недостаточностью», возникающей в результате восходящей внутриутробной инфекции и воспаления, приводящего к вторичному преждевременному укорочению шейки матки [1, 3, 7].

Следует остановиться и на такой важной проблеме, как досрочное родоразрешение, инициированное по медицинским показаниям. Так, в недавнем исследовании, проведенном в США, более половины всех родов, индуцированных досрочно, на сроках от 34 до 36 недель проведены в отсутствие веского медицинского показания. Клинические ситуации, в которых показано досрочное родоразрешение, подразделяются на материнские и/или плодовые, такие,

как тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, разрыв матки, внутрипеченочный холестаз, дистресс плода и задержка роста плода с аномальными тестами [1, 3].

Необходимо учитывать характер и степень тяжести предрасполагающей патологии матери (заболевания сердца и сосудов, почек, гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет), которые повышают риск акушерских осложнений у матери (например, преэклампсии) и увеличивают вероятность досрочного родоразрешения [1, 3].

Взвешенный подход к досрочному родоразрешению необходим в странах с высокой частотой абдоминального родоразрешения. Так, во Франции и США в 2000 г. 40% преждевременных родов пришлось именно на ятрогенные причины (для сравнения: в Шотландии и Голландии — 20%). Наиболее часто абдоминальное родоразрешение проводится при задержке роста плода, что частично повышает частоту преждевременных родов и способствует снижению перинатальной смертности.

Во всех странах, где проводится надлежащее документирование родов и качественный статистический анализ, наблюдается увеличение показателей преждевременных родов, что связано с усовершенствованием оценки гестационного возраста, улучшением регистрации глубоко недоношенных новорожденных и повышением их жизнеспособности, а также с практически универсальным применением ультразвуковой диагностики для датирования беременности и предполагаемого срока родов. Кроме того, в этих странах исследователи объясняют рост частоты преждевременных родов увеличением возраста матери (и увеличением частоты соматической патологии, связанным с этим), доступностью вспомогательных репродуктивных технологий, увеличением частоты многоплодной беременности, изменениями акушерской тактики при ранних и поздних преждевременных родах [1, 3].

Необходимо остановиться на гипотезе Д. Баркера «Взрослые заболевания и их фетальное происхождение» (FOAD), когда впервые выявлена связь между нарушением роста внутриутробного плода и повышением риска смерти взрослых от сердечно-сосудистых заболеваний. С тех пор многочисленные клинические и экспериментальные исследования подтверждают, что ранние изменения в развитии плода могут приводить к сердечно-сосудистым,

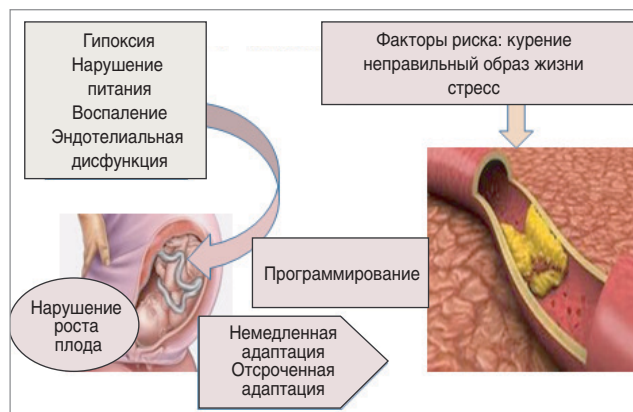
легочным, метаболическим и психологическим заболеваниям в зрелом возрасте, что может быть связано с низким весом при рождении, но и наблюдается без него [7]. Это так называемое «программирование плода» включает в себя нарушение развития, немедленную адаптацию или прогностическую адаптацию и может приводить к эпигенетическим изменениям, влияющим на конкретный орган или общее состояние здоровья в последующей жизни (рис.).

Внутриутробное развитие плода значительно зависит от общего состояния здоровья матери. Как преждевременные роды, так и низкий вес при рождении могут возникать из-за различных материнских состояний, включая недоедание, метаболические заболевания, хронический стресс, воспаление, инфекционные процессы, а также гиперхолестеринемию и курение [1, 5, 9, 11].

Ряд авторов указывают на то, что развитие сердца у людей, родившихся от ранних преждевременных родов, можно существенно изменить. В когорте из 234 человек в возрасте 20–39 лет без значительных изменений состояния здоровья при МРТ у людей, родившихся от ранних преждевременных родов, выявлена повышенная масса левого желудочка, более короткие левые желудочки с меньшими внутренними диаметрами и с апикальными смещениями. Даже после поправки на преэклампсию у матери, задержку внутриутробного развития и повышенное артериальное давление матери во время беременности, эти изменения показателей эхокардиографии остаются достоверными по сравнению с показателями родившихся в срок. Кроме того, наблюдается корреляция увеличения массы левого желудочка с низким гестационным возрастом, а морфометрические изменения сопровождаются уменьшением систолической и диастолической функции левого желудочка [1, 8, 12].

Особое внимание следует уделить данным, полученным на протяжении последних 5 лет, свидетельствующим о высоком риске развития сердечно-сосудистой патологии у женщин, имеющих в анамнезе преждевременные роды, а также о связи повторных преждевременных родов и усугублении кардиальных рисков в этой группе женщин [1, 6, 9].

На сегодня наличие преждевременных родов является реальным маркером риска их развития при последующих беременностях, а риск рецидива преждевременных родов ассоциируется с уменьшением гестационного срока их развития.



**Рис.** Заболевания взрослых и фетальное происхождение этих болезней

Кроме того, женщина, родившаяся от преждевременных родов или является сестрой, которую родили в сроке до 37 недель, находится в группе повышенного риска преждевременных родов при собственной беременности, то есть роль генетических факторов в генезе преждевременных родов является одной из ведущих.

В исследовании, проведенном в Дании у 427 765 женщин, родивших в 1973–1983 гг., обнаружена связь между преждевременными родами и заболеваемостью тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы. Анализ проведен в 2006 г. Результаты исследования свидетельствуют, что у женщин с одними преждевременными родами в анамнезе риск развития патологии сердечно-сосудистой системы увеличивается на 40% (ОШ 1,36, 95% ДИ 1,31, 1,41). Степень риска уменьшается, но является повышенной после исключения женщин, у которых выявлена преэклампсия или задержка роста плода, а риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний даже выше после исключения преэклампсии (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,73, 2,26) [1, 6, 9, 12].

Результаты датского наблюдения согласуются с результатами других исследований, в которых сообщается об увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний в 1,9–3,0 раза у женщин с преждевременными родами в анамнезе. Кроме того, в данном исследовании впервые показан риск развития патологии сердечно-сосудистых через три года после преждевременных родов.

В систематическом анализе Robbins C. et al. суммированы результаты 10 исследований, в которых оценена связь между наличием преждевременных родов в анамнезе и заболева-

емостью или смертью от сердечно-сосудистых заболеваний. По сравнению с женщинами, имевшими срочные роды, у женщин с любой историей преждевременных родов наблюдается повышенный риск заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями (скорректированный коэффициент риска [aHR] варьирует 1,2–2,9; 2 исследования), ишемической болезнью сердца (aHR, 1,3–2,1; 3 исследования), инсульта (aHR, 1,7; 1 исследование) и атеросклероза (aHR, 4,1; 1 исследование). Четыре из пяти исследований, в которых изучена смертность при заболеваниях сердца, свидетельствуют, что у женщин с историей преждевременных родов риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний вдвое выше, чем у женщин, у которых роды состоялись в сроке более 37 недель. В двух исследованиях сообщается о статистически значимом более высоком риске сердечнососудистых заболеваний и смертности (по-разному определяемых) от сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин с 2 беременностями, закончившимися преждевременными родами, по сравнению с женщинами, у которых было, по крайней мере, 2 ребенка, из них только одни преждевременные роды [8].

До сих пор не установлен механизм, объясняющий взаимосвязь преждевременных родов и развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, имевших хотя бы одни роды в сроке до 37 недель. Одним из предположений является то, что в данном случае имеют место общие биологические предшественники или воспалительные изменения, приводящие к образованию атеросклероза, в том числе инфекционные и воспалительные процессы, характеризующиеся повышенным выбросом провоспалительных цитокинов, изменением каскада простагландинов и матричных металлопротеиназ [6, 9, 11, 13]. Эти составляющие являются не только идентифицируемыми маркерами преждевременных родов, но и эндотелиальной дисфункции, разрыва атеросклеротической бляшки, что приводит к последующему сердечно-сосудистому заболеванию.

Другая гипотеза связана с характером нарушений васкуляризации плаценты, что стимулирует сокращения гладкой мускулатуры и способствует деградации плодных оболочек, то есть активирует два ключевых элемента развития спонтанных преждевременных родов. Данные нарушения васкуляризации активируют тромбин, являющийся ведущим компонентом формирования атеросклеротического процесса [1, 9, 12].

На сегодня необходимо не только определить стратегию мониторинга факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с преждевременными родами в анамнезе, но и предпринять ряд последовательных шагов для предупреждения повторных преждевременных родов.

С этой целью необходимо проводить тщательное преемственное консультирование в составе мультидисциплинарной команды (акушер-гинеколог, педиатр, кардиолог), для того чтобы выявить возможные причины предыдущих преждевременных родов, оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, выявить возможности реализации последующей беременности в соответствии с «лучшим сценарием», предпринять ряд профилактических мер на этапе преемственной подготовки, в том числе с включением микронизированного прогестерона (Утрожестан), L-аргинина (Тивортин), оценкой количества прогениторов эндотелиоцитов, как маркера эффективности профилактики эндотелиальной дисфункции.

Терапия сопровождения Тивортином способствует профилактике эндотелиальной дисфункции (ЭД) — одной из важнейших составляющих в патогенезе преждевременных родов, преэклампсии, задержки роста плода, при этом наиболее эффективным представляется применение данного препарата в группах высокого риска развития данной патологии.

Стоит отметить, что ЭД также является ключевым механизмом возникновения нарушений формирования и развития головного мозга ишемического или нейродегенеративного происхождения, при этом степень нарушений варьируема, с различным дисбалансом процессов метаболизма, транспорта, продукции регуляторных молекул, морфологии и функции гематоэнцефалического барьера, гибелью эндотелиоцитов, поэтому профилактика ЭД должна начинаться до наступления беременности и раннем эмбриогенезе [16].

Применение Тивортина в комплексной профилактике акушерских осложнений в группах риска является обоснованным и эффективным, так как благоприятствует физиологическому ангиогенезу структур плацентарного барьера, что оптимизирует процесс гестации и формирование органов и систем плода.

Использование микронизированного прогестерона в преемственном периоде и в ранней гестации способствует расслаблению миометрии и развитию адекватного ангиогенеза,



что является одним из важнейших условий благоприятного завершения беременности.

### Выводы

Частота преждевременных родов не имеет стойкой тенденции к снижению, а последствия спонтанных преждевременных родов и вынужденного досрочного родоразрешения представляют значительную нагрузку в экономической, медицинской и социальной сферах жизни общества.

За последние декады предложен ряд подходов для профилактики преждевременных родов, а также преодоления последствий недоношенности для ребенка. Однако только после убедительных данных о необходимости выделения групп высокого риска по возможно-му развитию преждевременных родов и применению в этих группах углубленного клинико-инструментального обследования, включая динамическую цервикометрию, тщательно обоснованных стратегий медикаментозного сопровождения вагинальными формами прогестерона удалось добиться значительного снижения частоты преждевременных родов в группах риска.

Применение высокоэффективного вагинального прогестерона в мягких капсулах (Утрожестан, Besin's Health care) с целью профилактики преждевременных родов в группах риска является абсолютно обоснованным, а безопасность (отсутствие долгосрочных негативных эффектов для здоровья матери и новорожденного) подтверждается крупными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями, проведенными в различных регионах мира.

Женщины, имеющие в анамнезе хотя бы одни преждевременные роды, находятся в группе высокого риска раннего и тяжелого развития сердечно-сосудистых заболеваний (ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз). Это требует особого режима преемупернатального консультирования и разработки индивидуального плана преемупернатальной подготовки, антенатального наблюдения с целью недопущения повторных

преждевременных родов, что еще многократно увеличит риски сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у таких женщин.

Преемупернатальное консультирование женщин с преждевременными родами в анамнезе необходимо проводить специалистами в области экстрагенитальной патологии, которые могут оценить акушерские и кардиальные риски такой пациентки, так как раннее развитие патологии сердечно-сосудистой системы будет иметь прямое влияние на реализацию репродуктивных планов таких женщин.

Терапия сопровождения Тивортином способствует профилактике ЭД — одной из важнейших составляющих в патогенезе преждевременных родов, преэклампсии, задержки роста плода, при этом наиболее эффективным представляется применение данного препарата в группах высокого риска развития данной патологии.

Стоит отметить, что ЭД также является ключевым механизмом возникновения нарушений формирования и развития головного мозга ишемического или нейродегенеративного происхождения, при этом степень нарушений варьируема, с различным дисбалансом процессов метаболизма, транспорта, продукции регуляторных молекул, морфологии и функции гематоэнцефалического барьера, гибелью эндотелиоцитов, поэтому профилактика ЭД должна начинаться до наступления беременности и раннем эмбриогенезе.

Применение Тивортина в комплексной профилактике акушерских осложнений в группах риска является обоснованным и эффективным, так как благоприятствует физиологическому ангиогенезу структур плацентарного барьера, что оптимизирует процесс гестации и формирование органов и систем плода.

Использование микронизированного прогестерона в преемупернатальном периоде и в ранней гестации способствует расслаблению миометрия и развитию адекватного ангиогенеза, что является одним из важнейших условий благоприятного завершения беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. An association between preterm delivery and long-term maternal cardiovascular morbidity / R. Kessous, I. Shoham-Vardi, G. Pariente [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 209 (4). — P. e361—8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.041.
2. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: Effects of gestational age and fetal growth / A.K.E. Bonamy, N.I. Parikh, S. Cnattingius [et al.] // *Circulation.* — 2011. — Vol. 124 (25). — P. 2839—2846. doi: 10.1161
3. Born Too Soon: Preterm birth matters / C.P. Howson, M.V. Kimmey, L. McDougall, J.E. Lawn // *Reprod. Health.* — 2013. — Vol. 10 (Suppl. 1). — S1.
4. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // *Reprod. Health.* — 2013. — Vol. 10, Suppl. 1. — S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
5. Early or recurrent preterm birth and maternal cardiovascular disease risk / J.M. Catov, C.S. Wu, K. Sutton-Tyrrell [et al.] // *Ann Epidemiol.* — 2010. — Aug; Vol. 20 (8). — P. 604—609. doi: 10.1016/j.annepidem.2010.05.007.
6. Gestational age at birth and mortality in young adulthood / C. Crump, K. Sundquist, J. Sundquist, M.A. Winkleby // *JAMA.* — 2011. — Vol. 306. — P. 1233—1240.
7. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort / D.J.P. Barker, C. Osmond, E. Kajantie, J. Eriksson // *Ann. Hum. Biol.* — 2009. — Vol. 36. — P. 445—458.
8. History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review / C. Robbins, Y. Hutchings, P. Dietz [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 2014. — Vol. 210, Issue 4, April. — P. 285—297.
9. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial / V. Serra, A. Perales, J. Meseguer [et al.] // *BJOG.* — 2013. — Vol. 120. — P. 50—57.
10. Maternal risk of ischaemic heart disease following elective and spontaneous pre-term delivery: retrospective cohort study of 750 350 singleton pregnancies / C.E. Hastie, G.C. Smith, D.F. Mackay, J.P. Pell // *Int. J. Epidemiol.* — 2011. — Vol. 40 (4). — P. 914—919. doi: 10.1093/ije/dyq270.
11. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* / M. Kaijser, A.K. Bonamy, O. Akre [et al.]. — 2008. — Vol. 117. — P. 405—410.
12. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother / J.A. Lykke, M.J. Paidas, P. Damm [et al.] // *BJOG.* — 2010. — Vol. 117 (3). — P. 274—281. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02448.
13. Rogers L. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: Insights into adult cardiovascular disease / L. Rogers, M. Velten // *Life Sciences.* — 2011. — Vol. 89, Issues 13—14, 26 September. — P. 417—42.
14. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data / R. Romero, A. Conde-Agudelo, W. El-Refaie [et al.] // *Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* — 2017. — March, Vol. 49, Issue 3. — P. 303—314.
15. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety / W. El-Refaie, M.S. Abdelhafez, A. Badawy // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2016. — Vol. 293. — P. 61—67.

## Сведения об авторах:

**Давыдова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.  
**Бондаренко Наталья Юрьевна** — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей младшего возраста ИПАГ ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», ассистент каф. педиатрии №5 НМУ им. О.О.Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
**Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 14.02.2017 г.

УДК 618.15+612.3:615.15-002:615.33:615.37

А.Ю. Лиманська<sup>1</sup>, Т.В. Волошина<sup>2</sup>, А.К. Байдер<sup>1</sup>, Ю.В. Давидова<sup>1</sup>

## Відновлення рівноваги піхвового та кишкового біотопу в преко́нцепційний період після антибіотикотерапії

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>ВМУ СБУ, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):33-38; doi 10.15574/PP.2017.69.33

**Актуальність.** Клінічні наслідки антибіотикотерапії підтверджують виникнення багатьох патологічних станів, алергій, діареї, СПК, запальних захворювань кишечника, раку ободової і прямої кишки. Значне поширення бактеріального вагінозу та інших інфекційних захворювань піхви, що супроводжуються значними порушеннями мікробіоценозу (головним чином зниженням загальної кількості лактобактерій), зумовило необхідність альтернативних методів їх лікування. Найбільш фізіологічними лікарськими засобами за своїми властивостями щодо впливу на мікрофлору та механізм терапевтичної активності є препарати з живих бактерій нормального біоценозу, вільні від побічної дії хімічних еубіотиків.

**Мета** — визначити ефективність використання синбіотика «Лактіале» з метою корекції порушень мікробіоти кишечника і піхви після антибіотикотерапії, як складової преко́нцепційної підготовки жінок.

**Пацієнти та методи.** Нами було обстежено 43 жінки з аутоімунною патологією, які потребували призначення антибіотиків преко́нцепційно. Здебільшого жінки отримували цефтріаксон та амоксицилін з клавулановою кислотою в середніх терапевтичних дозах. Обстеження проводилось одразу після закінчення антибіотикотерапії та з інтервалом в один тиждень.

**Результати.** Відновлення лактофлори в преко́нцепційному періоді має суттєве значення у профілактиці бактеріального вагінозу, як однієї з причин передчасних пологів, зокрема якщо бактеріальний вагіноз реєструється в перші 16 тижнів вагітності. Фізіологічний баланс сукупної діяльності мікрофлори кишечника матері сприяє фізіологічному формуванню імунної системи плода, що значно збільшує його здатність протистояти впливу патогенних чинників.

**Висновки.** Використання синбіотика значно зменшує частоту виникнення симптомів і тривалість діареї. Даний ефект пояснюється нормалізацією мікробіоценозу кишечника у жінок, які отримують «Лактіале», у результаті збереження функціональної мікробіоти кишечника (наявність лактобактерій у відповідній кількості та відсутність контамінації кишечника).

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, дисбіоз, антибіотикотерапія, пробіотики, діарея, мікрофлора, імунітет, Clostridium difficile.

## Restoring the balance of vaginal and intestinal biotopes in preconceptional period after antibiotic therapy

A.Yu. Limanskaya<sup>1</sup>, T.V. Voloshyna<sup>2</sup>, A.K. Baider<sup>1</sup>, I.V. Davydova<sup>1</sup><sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv<sup>2</sup>Military Medical Directorate of the Security Service of Ukraine, Kyiv

**Actuality.** Clinical effects of antibiotic therapy are confirmed by the emergence of many pathological conditions, allergies, diarrhea, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, colorectal cancer. Widespread bacterial vaginosis and other vaginal infectious diseases, accompanied by significant violations microbiocenosis (mainly a decrease in the total lactobacilli number) have necessitated alternative methods of treatment. Regarding the properties of influence on the microflora and mechanism of therapeutic action, the most physiological medicines are considered to be living bacteria of normal biocenosis, with no observable adverse events by contrast to chemical eubiotics.

**Objective** — to determine the efficiency of symbiotic «Laktiale» to normalize the intestine and vaginal microbiocenosis after antibiotic therapy as part of pre-conception preparation of women.

**Materials and methods.** We examined 43 women with autoimmune disorders requiring antibiotics preconception administration. In general, women received Ceftriaxone and Amoxicillin with Clavulanic acid in therapeutic doses. The survey was conducted immediately after the end of antibiotic therapy and with one week interval.

**Results.** Normalization of lactoflora during the preconception period is essential in the prevention of bacterial vaginosis, which causes the preterm birth, especially if bacterial vaginosis is recorded in the first 16 weeks of pregnancy. Physiological balance of mother's intestinal microflora influences on the physiological development of immune system of the fetus, which greatly increases, in its turn, the ability to resist pathogens.

**Conclusions.** Administration of symbiotic significantly reduces the incidence rate of symptoms and duration of diarrhea. This effect is explained by the normalization of intestinal microbiota in women who are treated with "Laktiale" due to the maintenance of functional intestinal microbiota (the presence of lactobacilli in the appropriate quantity and no contamination of intestine).

**Key words:** bacterial vaginosis, dysbiosis, antibiotics, probiotics, diarrhea, microflora, immunity, Clostridium difficile.

## Возобновление равновесия влагалищного и кишечного биотопа в преко́нцепционный период после антибиотикотерапии

А.Ю. Лиманская<sup>1</sup>, Т.В. Волошина<sup>2</sup>, А.К. Байдер<sup>1</sup>, Ю.В. Давидова<sup>1</sup><sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев<sup>2</sup>ВМУ СБУ, г. Киев, Украина

**Актуальность.** Клинические последствия антибиотикотерапии подтверждают возникновением многих патологических состояний, аллергии, диарей, СПК, воспалительных заболеваний кишечника, рака ободочной и прямой кишки. Широкое распространение бактериального вагиноза и других инфекционных заболеваний влагалища, сопровождающиеся значительными нарушениями микробиоценоза (главным образом снижением общего количества лактобактерий), обусловило необходимость альтернативных методов их лечения. Наиболее физиологическими лекарственными средствами по своим свойствам, по влиянию на микрофлору и механизм терапевтической активности являются препараты из живых бактерий нормального биоценоза, свободные от побочных эффектов химических эубиотиков.

**Цель** — определить эффективность использования синбиотика «Лактиале» с целью коррекции нарушений микробиоценоза кишечника и влагалища после антибиотикотерапии, как составляющей преко́нцепционной подготовки женщин.

**Пациенты и методы.** Нами было обследовано 43 женщины с аутоиммунной патологией, нуждающихся в назначении антибиотиков преко́нцепционно. В основном, женщины получали цефтриаксон и амоксициллин с клавулановой кислотой в средних терапевтических дозах. Обследование проводилось сразу после окончания антибиотикотерапии и с интервалом в одну неделю.

**Результаты.** Восстановление лактофлоры в преко́нцепционном периоде имеет существенное значение в профилактике бактериального вагиноза, как одной из причин преждевременных родов, особенно если бактериальный вагиноз регистрируется в первые 16 недель беременности. Физиологический баланс совокупной деятельности микрофлоры кишечника матери способствует физиологическому формированию иммунной системы плода, что значительно увеличивает его способность противостоять воздействию патогенных факторов.

**Выводы.** Использование синбиотика значительно уменьшает частоту возникновения симптомов и длительность диареи. Данный эффект объясняется нормализацией микробиоценоза кишечника у женщин, которые получают «Лактиале», в результате сохранения функциональной микробіоти кишечника (наличие лактобактерий в соответствующем количестве и отсутствие контаминации кишечника).

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, дисбиоз, антибиотикотерапия, пробиотики, диарея, микрофлора, иммунитет, Clostridium difficile.

**Вступ**

У зв'язку із впровадженням у медичну практику антибіотиків широкого спектра дії різко зросло число позалікарняних інфекцій, спричинених опортуністичними мікроорганізмами ендегенного походження або тих, що виявляються в лікарняному оточенні. Цей факт дає змогу припустити, що антибактеріальні препарати пошкоджують мікробну екологію організму-господаря, впливаючи не лише на збудник у місці локалізації інфекції, але й на нормальну мікрофлору кишечника [2]. Значна кількість спостережень свідчить про здатність різних антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів навіть при використанні в терапевтичних дозах викликати істотні зміни в мікроекології людини [5].

Викликані антибіотиком порушення в біоценозі кишечника можуть призводити до серйозних функціональних змін у мікробному метаболізмі, що стає причиною зменшення колонізаційної резистентності кишечника і зниження імунної реактивності організму людини в умовах дисбіозу [11]. Клінічні наслідки антибіотикотерапії підтверджують виникнення багатьох патологічних станів, алергій, діареї, запальних захворювань кишечника, раку ободової та прямої кишки [1, 9, 14, 15, 17]. Порушення в мікробіоценозі кишечника унаслідок застосування антибіотиків пов'язане зі змінами в імунній системі організму людини [10, 14].

Одним із побічних ефектів від використання антибіотиків є антибіотик-асоційована діарея (ААД), яка може виникнути відразу після застосування антибіотиків або протягом наступних 8 тижнів після неї [12, 13]. Частота виникнення ААД становить 5–39% і залежить від виду антибіотика, способу застосування та стану організму людини [12].

За даними багатьох досліджень, пробіотики достовірно зменшують тривалість ААД [16]. У 8 дослідженнях у 52% випадків пробіотики знижували відносний ризик розвитку діареї [6]. Отримані результати підтверджують те, що мультивидові пробіотики ефективніші за препарати з моновидовим складом.

Розлади діяльності нормальної мікрофлори в жінок при дисбактеріозах гальмують ряд ферментативних каскадів (розщеплення і реабсорбція ентерокінази та лужної фосфатази), призводять до виражених порушень вітаміноутворення, особливо вітамінів групи В і К, сприяють пригніченню факторів місцевого імунітету, а це негативно впливає на перебіг фізіологічних процесів.

Значне поширення бактеріального вагінозу та інших інфекційних захворювань піхви, що супроводжуються значними порушеннями мікробіоценозу (головним чином зниженням загальної кількості лактобактерій), зумовило необхідність альтернативних методів їх лікування. Найбільш фізіологічними лікарськими засобами за своїми властивостями щодо впливу на мікрофлору та механізм терапевтичної активності є препарати із живих бактерій нормального біоценозу, вільні від побічної дії хімічних еубіотиків [7, 8].

З цих позицій проблема боротьби з дисбактеріозом набуває більшої актуальності для прекоцепційної підготовки жінок, а розробка і впровадження раціональних засобів відновлення нормальної мікрофлори розглядаються як один зі шляхів підвищення ефективності специфічного лікування і є запорукою здорового старту вагітності.

Таким чином, слід визнати, що антибіотики, які найчастіше застосовуються в клінічній практиці, незалежно від групової приналежності впливають на стан кишкового мікробіоценозу універсально-несприятливо. Як правило, знижується представництво облігатної біфідо-і лактофлори кишечника і піхви, тоді як представництво умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, навпаки, значно зростає, тобто спостерігається антибіотико-опосередкована індукція дисбіозу кишечника. Навіть при призначенні індивідуально підібраного препарату (з урахуванням чутливості до нього збудника) при правильній дозі і короткотривалому лікуванні повне відновлення кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника відбувається не раніше ніж через 1 міс., а досить часто (у 5–25% випадків) розвивається ААД на тлі застосування антибактеріальних засобів [3, 4].

Пробіотики, пребіотики, еубіотики, симбіотики мають антагоністичну активність щодо багатьох патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, сприяють відновленню нормального мікробіоценозу піхви, порожнини рота, кишечника, піхви.

Важливо, що ці препарати, крім корекції дисбіотичних змін кишкової мікрофлори, забезпечують ряд додаткових позитивних ефектів: метаболічних (позитивний вплив на обмінні процеси, нормалізація ліпідограми, рівня цукру крові та ін.), імунологічних (поліпшення показників гуморального та клітинного імунітету, зниження алергізації організму); а також стимуляцію місцевого імунологічного захисту: наприклад, зміцнення захисного сли-



зового бар'єру і зниження вираженості запалення слизової оболонки шлунка [7]. Таким чином, можна говорити про сумарний позитивний ефект пробіотиків. На підставі багатьох досліджень показано, що додаткове використання пробіотиків у жінок, які отримують антибіотики, позитивно впливає на стан кишкової мікрофлори і поліпшує переносимість антибіотикотерапії [7, 8].

Колонізація піхви безпосередньо пов'язана з мікрофлорою кишечника жінки і з мікрофлорою урогенітального тракту її статевих партнерів. Отже, доречним є використання не тільки вагінальних, але й пероральних пробіотиків.

Сукупність корисних мікроорганізмів, які населяють піхву, є важливим чинником, що забезпечує фізіологічну діяльність організму. Нормальна мікрофлора бере участь у різноманітних функціях обміну речовин і вітамінного балансу, стимуляції імуногенезу, забезпеченні резистентності, клітинного бар'єру проти проникнення патогенних мікроорганізмів та ін. У цілому бактеріоценоз жіночих статевих органів — складова частина системи, всі чинники якої у стані рівноваги і симбіозу забезпечують так званий стан еубіозу.

У здорових жінок репродуктивного віку загальна кількість мікроорганізмів у піхвовому виділенні становить 6–8,5 lg КУО/мл (або 1 г) і складається з різноманітних видів, число яких може сягати 40 і більше. Домінуючими бактеріями піхвової середовища є *Lactobacillus spp.* (95–98%).

Крім того, встановлено, що у здорових жінок лактобацили є домінуючою мікрофлорою не тільки піхви, але й уретри, що захищає нижні відділи сечостатевого тракту від колонізації уропатогенними мікроорганізмами та їх висхідної транслокації.

Сучасні пробіотики є результатом селекції і комбінації різних складових, головними серед яких є лактобактерії, що мають протективні властивості. Основні критерії, яким мають відповідати пробіотики: в момент використання бактерії повинні бути живими; бактерії мають здатність виживати в соляній кислоті шлунка; потенційне зростання цих бактерій в поєднанні зі змінами рН є несприятливим для патогенних штамів; продукція молочної кислоти — це головна характеристика піхвових пробіотиків; продукція бактерицидів дуже важлива щодо якості неспецифічної резистентності; пробіотичні штами лактобактерій можуть стати постійними мешканцями піхви.

Лактіале — сучасний синбіотик (пробіотик + пребіотик), який складається з комплексу семи найважливіших корисних бактерій — біфідобактерій, лактобактерій та ентерокока, які в нормі присутні в мікрофлорі кишечника здорової людини. Ці бактерії допомагають відновити мікрофлору кишечника і усунути не тільки симптоми кишкових розладів, але й їх причину, допомагають підтримати в здоровому стані нервову та імунну системи.

Синбіотик «Лактіале» містить ліофілізовані (ліофільно висушені) живі ослаблені штами нормальної мікрофлори кишечника, які після прийому всередину через 1–3 год. (час, необхідний для виходу бактерій з анабіозу) заселяють кишечник і починають проявляти свою дію (адгезію, антагонізм). Корисні бактерії, що знаходяться в препараті, містяться в мікрокапсулах, які дають змогу підвищити виживання бактерій і спрямовані на їх доставку безпосередньо в кишечник.

**Мета** роботи — визначити ефективність використання синбіотика «Лактіале», як складової прекоцепційної підготовки жінок, для корекції порушень мікробіоти кишечника і піхви після антибіотикотерапії.

## Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 43 жінки з аутоімунною патологією, які потребували призначення антибіотиків прекоцепційно. Здебільшого жінки отримували цефтріаксон та амоксицилін із клавулановою кислотою в середніх терапевтичних дозах. Жінки були розподілені на дві групи. До першої групи увійшло 28 (65,1%) пацієнток, які отримували додаткову корекцію мікрофлори кишечника та піхви синбіотиком «Лактіале»; до другої — 15 (34,9%) жінок, які під час антибіотикотерапії не отримували синбіотик як терапію супроводу. Для проведення бактеріоскопічного та бактеріологічного обстеження об'єктом дослідження слугували біоптат і біотоп прямої кишки та піхви. Обстеження проведено відразу після закінчення антибіотикотерапії та з інтервалом в один тиждень.

## Результати дослідження та їх обговорення

Під впливом антибіотиків порушується нормальний мікробний біоценоз піхви, різко зменшується кількість або зникають лактобацили, відбувається зсув рН у бік лужної реакції, що обумовлює зростання умовно-патогенної, особливо анаеробної флори.

За результатами бактеріоскопії біотопу піхви (табл. 1) в обстеженого контингенту жінок вия-

Таблиця 1

## Показники бактеріоскопії біотопу піхви в обстежених жінок після закінчення антибіотикотерапії

Показник	Оцінка показників за групами	
	перша група (n=28)	друга група (n=15)
Епітеліальні клітини	**	****
Кількість лейкоцитів	10-15	≥ 25
Лактобацили	***/*	
Коки (внутрішньо- та позаклітинні)	*	***
Корінебактерії	—	**
Фузіформні бактерії	-	-
Гарднерели	—	****
Міцелій та спори дріжджових грибів	-	***/*
Мобілукус	-	*

Примітки: \* — поодинокі; \*\* — у незначній кількості; \*\*\* — у помірній кількості; \*\*\*\* — у значній кількості.

Таблиця 2

## Показники бактеріальної засіменіння піхви в обстежених жінок після антибіотикотерапії

Показник	Оцінка показників першої групи	Оцінка показників другої групи
<i>Lactobacillus</i>	10 <sup>5</sup> –10 <sup>6</sup>	<10 <sup>2</sup> / --
<i>Klebsiella</i>	--	--
<i>Enterobacter</i>	--	+
<i>Citrobacter</i>	--	+ / ++
<i>Enterobacteriaceae</i>	--	++
<i>Acinetobacter</i>	--	+
<i>St. saprophyticus</i>	+	--
<i>St. epidermidis</i>	+	--
<i>St. epidermidis</i> (haem )	-	+ / ++
<i>Candida</i> (у тому числі спори та міцелій)	--	++ / +++

Примітки: «--» — колонії відсутні; «+» — поодинокі; «++» — у невеликій кількості; «+++» — у помірній кількості.

влено, що зміни, характерні для дисбіозу піхви після антибіотикотерапії, спостерігалися в другій групі досліджуваних вагітних. Слід зазначити, що до початку використання антибіотиків жінки не мали суттєвих порушень у мікробному біоценозі піхви. Так, у жінок, які використовували синбіотик «Лактіале», на відміну від жінок другої групи, за результатами бактеріоскопічного дослідження виявлено лактобацили у значній кількості та не встановлено спор і міцелій дріжджових грибів.

Антибіотикотерапія призводить до надмірного росту умовно-патогенної флори і депресії симбіотичних мікроорганізмів (табл. 2).

Так, за даними таблиці 2, у другій групі жінок, які не отримували синбіотик, спостерігалася суттєве зменшення кількості лактобацил і зростання грибів роду *Candida*. З іншого боку, у жінок першої групи, які приймали синбіотик «Лактіале», показник лактобацил у піхві підтримувався на належному рівні.

Виявлено взаємний вплив між зниженням рівня імунологічної реактивності в жінок, які приймають антибіотики, та послаблюючою дією на систему імунітету дисбіотичних порушень у кишечнику. Це слід враховувати при лікуванні жінок у період їх підготовки до майбутньої вагітності.

За даними таблиці 3, у першій групі жінок спостерігався достовірно нижчий показник

АДД (три або більше неоформлених і рідких випорожнень протягом доби), що обумовлено використанням синбіотика.

Отримані результати засвідчили прямий взаємозв'язок між порушенням кишкової мікрофлори і розвитком діареї. Встановлено, що використання синбіотика значно зменшує частоту виникнення симптомів і тривалість діареї. Даний ефект пояснюється нормалізацією мікробіоценозу кишечника в жінок, які отримують «Лактіале», у результаті збереження функціональної мікробіоти кишечника (наявність лактобактерій у відповідній кількості та відсутність контамінації кишечника).

## Висновки

Таким чином, слід визнати, що антибіотики, незалежно від групової приналежності, універсально-несприятливо впливають на стан кишкового мікробіоценозу. Як правило, знижується представництво облигатної біфідо- і лактофлори кишечника, тоді як представництво умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, навпаки, значно збільшується, тобто відзначається антибіотико-опосередкована індукція дисбіозу кишечника.

Мультипробіотики та синбіотики за рахунок значної кількості штамів пробіотичної флори в їх складі мають більше шансів порівняно

# МІКРОФЛОРА В ПОРЯДКУ, МІЦНИЙ ІМУНІТЕТ!

## **7** КОЛЕКЦІЙНИХ ШТАМІВ ЛАКТО- ТА БІФІДОБАКТЕРІЙ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ БАЛАНСУ МІКРОФЛОРИ КИШКІВНИКА

- Для зміцнення імунітету після перенесених захворювань
- Під час та після застосування антибіотиків
- При кишкових розладах
- Застосовується 1 раз на добу



Не є лікарським засобом. Перед споживанням рекомендована консультація з лікарем.

Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-04/89610 від 19.11.2010 р., №05.03.02-04/50784 від 11.06.2013 р.



Таблиця 3

## Показники контамінації кишечника та наявності антибіотик-асоційованої діареї в обстежених жінок після антибіотикотерапії

Група жінок	Показники		
	ААД, абс. (%)	контамінація кишечника	наявність лактобактерій у калі
Перша	5 (17,8%)	відсутня / слабо виражена	++ (+++)
Друга	9 (60%)	значно виражена	-- (+)

Примітки: «--» — колонії відсутні; «+» — поодинокі; «+++» — у незначній кількості; «++++» — у помірній кількості.

з монокультурами у відновленні рівноваги піхвового та кишкового біотопу. Крім того, значна сукупна маса їх біомаси дає змогу мінімізувати втрати при пасажі зі шлунково-кишкового тракту і створити достатньо високу концентрацію в дистальних відділах кишечника і піхви.

Спільне використання антибіотиків і пробіотиків істотно підвищує ефективність і безпечність терапії.

Нормалізація мікробіоценозу кишечника та піхви в прекоцепційному періоді сприяє гармонізації імунного статусу жінки, що має позитивний вплив у період раннього розвитку вагітності, за умови певного переважання прозапальних цитокінів над протизапальними. Дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у даному періоді може спричинити порушення нидатії плідного яйця, ускладнити ремоделю-

вання спіральних артерій, що може позначитись на розвитку вагітності та плода.

Тому відновлення лактофлори в прекоцепційному періоді має суттєве значення у профілактиці бактеріального вагінозу як однієї з причин передчасних пологів, зокрема, якщо бактеріальний вагіноз реєструється в перші 16 тижнів вагітності.

На окрему вагу заслуговує нормалізація мікробіоценозу кишечника та піхви в період до настання вагітності, враховуючи зростання частоти реалізації внутрішньоутробного інфікування плодів і новонароджених у позаутробному житті. В даному аспекті фізіологічний баланс сукупної діяльності мікрофлори кишечника матері сприяє фізіологічному формуванню імунної системи плода, що значно підвищує його здатність протистояти впливу патогенних чинників.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Assembly of the human intestinal microbiota / L. Dethlefsen, P.B. Eckburg, E.M. Bik, D.A. Relman // Trends Ecol. — 2006. — Vol. 21, № 9. — P. 517—523.
2. Blum S. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implication for probiotic bacteria? / S. Blum, E. Schiffrin // Curr. Issues. Intest. Microbiol. — 2003. — Vol. 4 (2). — P. 53—60.
3. Caramia G. Probiotics from Mechnikoff to the current preventive and therapeutic possibilities / G. Caramia // Pediatr. Med. Chir. — 2004. — Vol. 26 (1). — P. 19—33.
4. Fuller R. Probiotics and prebiotics: microflora management for improved gut health / R. Fuller, G. Gibson // Clin. Microbial. Infect. — 1998. — Vol. 4. — P. 477—480.
5. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infection / M. Hickson // Therap. Adv. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 4 (3). — P. 185—197.
6. Koning C.J.M. Multispecies probiotics and antibiotic-associated side effects — a pathophysiological and clinical evidence / C.J.M. Koning. — University Maastricht, the Netherlands, 2010.
7. Larsson P.G. Bacterial vaginosis — a disturbed bacterial flora and treatment enigma / P.G. Larsson, U. Forsum // APMIS. — 2005. — Vol. 113. — P. 305—316.
8. Oral use of Lactobacillus rhamnosum GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: Randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women / G. Reid, D. Charbonneau, J. Erb [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 2003. — Vol. 35 (1). — P. 131—134.
9. Othman M. Alterations in intestinal microbial flora and human disease / M. Othman, R. Aguerro, H.C. Lin // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 24, № 1. — P. 11—16.
10. Preidis G.A. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era / G.A. Preidis, J. Versalovic // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136, № 6. — P. 2015—2031.
11. Probiotics during and after antibiotics. Designer probiotics are capable of more than reducing AAD // Nutracos. — 2010. — Suppl. Probiotics/Probiotics. — P. 8—12.
12. Probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea: A systematic review / I. Scheike, M. Connock, R. Taylor [et al.]; Department of Public Health and Epidemiology. — University of Birmingham, 2006. — Report No. 56.
13. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / B.C. Johnston, A.L. Supina, M. Ospina, S. Vohra // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — № 2. — CD004827.
14. Shida K. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff / K. Shida, M. Nanno // Trends Immunol. — 2008. — Vol. 29, № 11. — P. 565—573.
15. Shreiner A. The «Microflora Hypothesis» of allergic disease / A. Shreiner, G.B. Huffnagle, M.C. Noverr // Adv. Exp. Med. Biol. — 2008. — Vol. 635. — P. 113—134.
16. The effect of a multi species probiotic on the composition of the faecal microbiota and bowel habits in chronic obstructive pulmonary disease patients treated with antibiotics / C.J. Koning, D. Jonkers, H. Smidt [et al.] // Br. J. Nutr. — 2010. — Vol. 103, № 10. — P. 1452—1460.
17. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders / J. Penders, E.E. Stobberingh, P.A. van den Brandt, C. Thijs // Allergy. — 2007. — Vol. 62, № 11. — P. 1223—1236.

## Сведения об авторах:

Лиманская Алиса Юрьевна — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.  
 Волошина Татьяна Васильевна — к.мед.н., начальник гинекологического отделения Центральной поликлиники ВМУ СБУ. Адрес: г. Киев, ул. Липская, 11.  
 Байдер Антон Константинович — клинический ординатор, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
 Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 24.02.2017 г.



УДК 618.3:616-022.6:612.014+612.017.1

# В.П. Чернышов, Т.В. Радиш, С.М. Толкач, С.П. Писарева

## Серологический статус, лимфоцитарные субпопуляции и система ФНО-рецепторы у ЦМВ-инфицированных беременных женщин

ДУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины», м. Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):39-45; doi 10.15574/PP.2017.69.39

**Мета** — вивчити стан імунної системи у вагітних жінок залежно від їхнього деталізованого ЦМВ-серологічного статусу.**Пацієнти та методи.** Метод серологічної діагностики використано для визначення наявності IgM, рівня та авідності IgG антитіл до ЦМВ. Імуноферментний аналіз використано для вимірювання рівня ФНО і його розчинних рецепторів I і II типу. Аналіз субпопуляцій лімфоцитів здійснено проточною цитометрією. У цілому 279 ЦМВ-серопозитивних жінок обстежено в терміні 6–12 тижнів вагітності.**Результати.** Більшість (18%) випадків низької авідності ЦМВ IgG виявлено серед жінок із наявністю IgM і низьким рівнем IgG. У 7% жінок із наявним IgM і середнім рівнем IgG та лише в 1% жінок із відсутнім IgM і високим рівнем IgG також визначено низькоавідні антитіла. Авідність IgG антитіл зворотно корелювала з IgM позитивністю ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ) і прямо — з рівнем IgG ( $r=0,75$ ;  $p<0,05$ ). В IgM-позитивних жінок із низькою авідністю і низьким рівнем IgG відмічено знижений рівень CD3+, CD3+CD4+ лімфоцитів, високий рівень ПК, CD8 позитивних ПК і CD3+CD56+ лімфоцитів, у них також виявлено підвищену концентрацію ФНО та зниження рівня його розчинних рецепторів обох типів. В IgM-позитивних жінок із середнім індексом авідності і середнім рівнем IgG також знайдено підвищення ПК, CD8-позитивних ПК, CD3+CD56+ клітин і підвищений рівень ФНО. В IgM-негативних жінок із високою авідністю і високим рівнем IgG встановлено лише високу кількість CD3+CD56+ клітин.**Висновки.** Серологічний статус недавнього ЦМВ-інфікування (низька IgG авідність + низький рівень IgG + IgM позитивність) і серостатус ЦМВ-реактивації (середня IgG авідність + середній рівень IgG + IgM позитивність) у вагітних жінок асоційований з активацією ПК, ПКТ-клітин і ФНО. За первинної інфекції і вірусної реактивації вагітні жінки мають імунний статус, який загрожує вагітності.**Ключові слова:** цитомегаловірусна інфекція, вагітність, серологічний статус, авідність, субпопуляції лімфоцитів, природні кілери, ПК-подібні Т-лімфоцити, фактор некрозу пухлин.

## Serologic status, lymphocyte subsets and the system of TNF-receptors in CMV-infected pregnant women

V.P. Chernyshov, T.V. Radysh, S.M. Tolkach, S.P. Pisareva

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to study immune status in CMV-infected pregnant women according to their detailed serologic status.**Materials and methods.** Serologic diagnostic method was used to determine IgM, level and avidity of IgG antibodies to CMV. ELISA was used for measurement level of TNF and TNF soluble receptors I and II. Lymphocyte subset analysis was carried out with flow cytometry. A total of 279 CMV seropositive women were examined at 6-12 weeks gestation.**Results.** The majority of cases (18%) of low avidity CMV IgG were found among women with positive IgM and low IgG level. The low avidity antibodies were also detected in 7 % of women with positive IgM and medium IgG level, and only 1 % of patients with negative IgM and high IgG level. Avidity of IgG antibodies inversely correlated with IgM positivity ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ) and directly correlated with IgG level ( $r=0,75$ ;  $p<0,05$ ). IgM positive women with low avidity and low IgG level had low level of CD3+, CD3+CD4+ lymphocyte, high level of NK, CD8 positive NK and CD3+CD56+ lymphocytes. They also showed increased TNF concentration and decreased level of TNF soluble receptors of both types. High numbers of NK, CD8 positive NK, CD3+CD56+ cells and increased TNF level were found in IgM positive women with medium avidity and medium IgG level. IgM negative women with high avidity and high IgG level showed high level of CD3+CD56+ cells only.**Conclusions.** Serologic status of newly CMV infection (low IgG avidity plus low IgG level plus IgM positivity) and serologic status of CMV reactivation (medium IgG avidity plus medium IgG level plus IgM positivity) in pregnant women associate with NK, NKT-cells and TNF activation. Newly CMV infection and virus reactivation pregnant women causes immune status that put a pregnancy at risk.**Key words:** cytomegalovirus infection, pregnancy, serologic status, avidity, lymphocytes subsets, natural killer, NK-like T-cells, tumours necrosis factor.

## Серологический статус, лимфоцитарные субпопуляции и система ФНО-рецепторы у ЦМВ-инфицированных беременных женщин

В.П. Чернышов, Т.В. Радиш, С.М. Толкач, С.П. Писарева

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Цель** — изучить состояние иммунной системы беременных женщин в зависимости от их детализированного ЦМВ-серологического статуса.**Пациенты и методы.** Метод серологической диагностики использован для определения наличия IgM, уровня и авидности IgG антител к ЦМВ. Имуноферментный анализ использован для измерения уровня ФНО и его растворимых рецепторов I и II типа. Анализ субпопуляций лимфоцитов осуществлен проточной цитометрией. В общей сложности 279 ЦМВ-серопозитивных женщин обследованы в сроке 6–12 недель беременности.**Результаты.** Большинство (18%) случаев низкой авидности ЦМВ IgG обнаружены среди женщин с наличием IgM и низким уровнем IgG. У 7% женщин с наличием IgM и средним уровнем IgG и только у 1% женщин с отсутствием IgM и высоким уровнем IgG отмечены низкоавидные антитела. Авидность IgG антител обратно коррелировала с IgM позитивностью ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ) и прямо — с уровнем IgG ( $r=0,75$ ;  $p<0,05$ ). У IgM-позитивных женщин с низкой авидностью и низким уровнем IgG определен сниженный уровень CD3+, CD3+CD4+ лимфоцитов, высокий уровень НК, CD8 позитивных НК и CD3+CD56+ лимфоцитов, а также повышенная концентрация ФНО и снижение уровня его растворимых рецепторов обоих типов. У IgM-позитивных женщин со средним уровнем авидности и средним уровнем IgG выявлено повышение НК, CD8-позитивных НК, CD3+CD56+ клеток и повышенный уровень ФНО. У IgM-негативных женщин с высокой авидностью и высоким уровнем IgG отмечен только высокий уровень CD3+CD56+ клеток.**Выводы.** Серологический статус недавнего ЦМВ-инфицирования (низкая IgG авидность + низкий уровень IgG + IgM позитивность) и серостатус ЦМВ реактивации (средняя IgG авидность + средний уровень IgG + IgM позитивность) у беременных женщин ассоциированы с активацией НК, НКТ-клеток и ФНО. При первичном инфицировании и вирусной реактивации беременные женщины имеют иммунный статус, угрожающий беременности.**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, беременность, серологический статус, авидность, субпопуляции лимфоцитов, натуральные киллеры, НК-подобные Т-лимфоциты, фактор некроза опухолей.

**Вступ**

Цитомегаловірус (ЦМВ) є однією з найпоширеніших і одночасно найзагадковіших інфекцій людини. Особливість ЦМВ полягає в тому, що в імункомпетентних осіб він найчастіше має безсимптомний перебіг як за первинного зараження, так і в подальшому в разі реактивації інфекційного процесу. Проте за певних умов може набувати тяжких генералізованих форм з ураженням органів і центральної нервової системи. Результати досліджень останніх років змушують поглянути на ЦМВ під новим кутом: вважають, що ЦМВ-інфекція в молодому віці має позитивні наслідки, оскільки викликає генерацію високодиференційованих поліфункціональних CD4+, CD8+ і CD56+ Т-лімфоцитів, які за рахунок перехресного реагування і високої ефекторної активності не тільки контролюють ЦМВ-інфекцію, але й захищають проти інших інфекцій та пухлин [4, 12].

Особливу увагу ЦМВ набуває під час вагітності. Його відносять до найбільш частих чинників конгенітального інфікування, яке призводить до розвитку тяжких захворювань новонародженого. Вроджену ЦМВ-інфекцію вважають провідною інфекційною причиною розумової відсталості, нейросенсорної глухоти і порушень зору в дітей [21]. Інша акушерська проблема, яка виникає у зв'язку з ЦМВ-інфікуванням, полягає в тому, що активна фаза інфекції і вірусна персистенція може провокувати розвиток загрози викидня, тобто є небезпечною для збереження вагітності [2]. Проте таку думку поділяють не всі дослідники, зокрема, отримано переконливі дані про відсутність зв'язку між викиднем і ЦМВ-інфікуванням вагітної жінки [9]. Враховуючи важливу роль у підтримці вагітності імунної системи матері і те, що можливість конгенітального інфікування дитини значною мірою залежить від імунітету матері, постає питання про актуальність вивчення стану імунної системи у вагітних ЦМВ-серопозитивних жінок як у разі первинної інфекції, так і за її реактивації.

**Мета** роботи — вивчити стан імунної системи у вагітних жінок залежно від їхнього деталізованого ЦМВ-серологічного статусу.

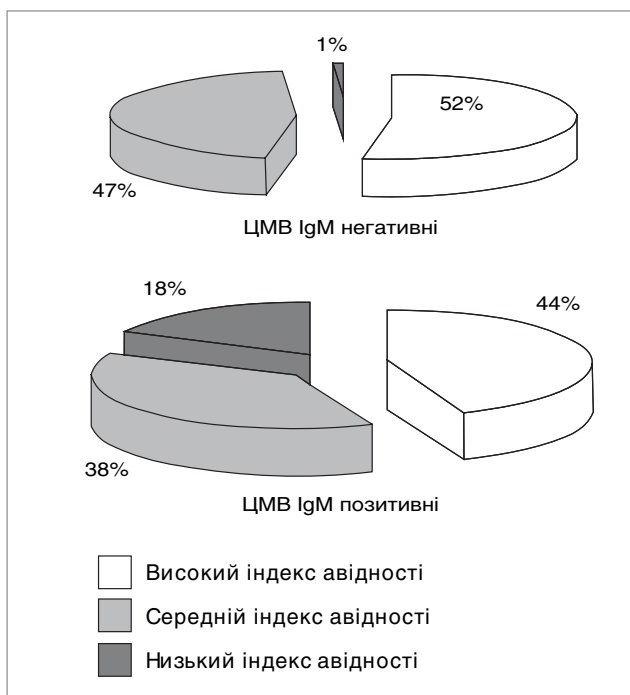
**Матеріали та методи дослідження**

Імунологічне дослідження проведено у 279 вагітних жінок, які за попередніми результатами скринінгу на TORCH-інфекції виявилися інфікованими ЦМВ: 196 жінок були

ЦМВ IgM позитивні, решта 83 — ЦМВ IgM негативні; серед останніх у 12 виявлено IgG сероконверсію, у 33 — зареєстровано підвищення рівня IgG у двох послідовних дослідженнях, у 38 — рівень IgG значно перевищував верхню межу чутливості методу визначення. За акушерським анамнезом група обстежених була однорідною. 36 ЦМВ-серонегативних жінок із нормальним перебігом вагітності і необтяженим акушерським анамнезом становили контрольну групу. Усі жінки обстежені в терміні вагітності від 6 до 12 тижнів. Лікування, обстеження, використання даних і результатів здійснено із суворим дотриманням принципу поінформованої згоди.

Якісна детекція IgM та кількісне визначення IgG антитіл до ЦМВ у сироватках крові обстежених жінок проведено методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів реагентів ВектоЦМВ-IgM і ЦМВ-IgG-Iфа-БЕСТ (Вектор-Бест) відповідно. Аналіз здійснено згідно з протоколом, що додається до набору реагентів, із застосуванням планшетного промивача та фотометру Multiscan (Labsystems, Фінляндія). Залежно від вимірюваних значень, рівень IgG антитіл трактувався як низький, середній або високий.

Визначення авідності IgG антитіл до ЦМВ у сироватках крові обстежених жінок здійснено методом імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору реагентів Век-



**Рис. 1.** Частота виявлення високо-, середньо- і низькоавідних ЦМВ IgG антитіл у IgM-негативних та IgM-позитивних вагітних жінок

тоЦМВ-IgG-авідність (Вектор-Бест) згідно з протоколом проведення аналізу, що додається до набору реагентів, та із застосуванням планшетного промивача і фотометру Multiscan (Labsystems). Оцінку авідності IgG антитіл проведено шляхом обробки комплексів антиген-антитіло розчином сечовини, який призводить до денатурації білка, у результаті чого зв'язок низькоавідних антитіл з антигеном руйнується. Співвідношення результатів детекції IgG антитіл в пробі, яка була оброблена сечовиною, до тої, що не була оброблена дисоціюючим агентом, розцінено як індекс авідності. Залежно від значення індексу антитіла класифіковано як низько-, середньо- або високоавідні. За сучасними підходами до тлумачення серологічних даних, низькоавідні IgG засвідчують, що первинне інфікування ЦМВ сталося протягом 3–4 місяців перед обстеженням; високоавідні вказують, що зараження відбулося понад 4 місяці тому; середньоавідні IgG не дають змоги визначити термін інфікування.

Визначення лімфоцитарних субпопуляцій у крові обстежених жінок проведено методом двокольорової проточної цитофлуориметрії. Для цього дослідні зразки крові інкубовано з моноклональними антитілами відповідних специфічностей і проаналізовано на лазерному проточному цитофлуориметрі FACScan (Becton Dickinson, США) з процедурою накладання лейкоцитарного гейту.

Концентрацію фактора некрозу пухлин (ФНП) та його розчинних рецепторів типу 1 (pp55) та 2 (pp75) у крові обстежених жінок визначено із застосуванням імуноферментного аналізу за оригінальною методикою [1]. Для оцінки стану системи ФНП-розчинні рецепто-

ри обчислено молярні співвідношення pp55/ФНП та pp75/ФНП.

Статистичну обробку проведено з використанням програми In Stat для Windows (версія 3.0, Graph Pad Software Inc., Сан-Дієго, США). Вірогідність різниці встановлено за тестом Манна–Уїтні (непарний, непараметричний, двоххвостовий). Використано кореляційний аналіз за Спірменом і Пірсоном. Відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Відібраним для обстеження ЦМВ-серопозитивним жінкам проводилося повторне серологічне дослідження з визначенням наявності IgM антитіл, рівня та індексу авідності IgG антитіл до ЦМВ. Дослідження ЦМВ IgG авідності показало, що серед IgM негативних вагітних частота виявлення високо- і середньоавідних IgG антитіл була практично однаковою: 52% і 47% відповідно;  $p > 0,05$  (рис. 1). Низькоавідні антитіла у цій групі виявлені лише в 1 випадку, що становило менше 1%. Серед IgM позитивних вагітних частки жінок, що мали високо- і середньоавідні IgG антитіла, становили 44% і 38% і були подібними між собою і до групи IgM негативних вагітних ( $p > 0,05$ ). Водночас, IgG антитіла з низьким індексом авідності відмічалися у 35 IgM позитивних жінок, тобто у 18%, що було значно вище ( $p < 0,01$ ), ніж серед IgM негативних (рис. 1).

Розподіл ЦМВ-серопозитивних жінок за рівнем IgG виявився дуже подібним до такого за індексом авідності: частки жінок із високим, середнім і низьким рівнем IgG становили відповідно 49%, 36% і 15%. Сукупний аналіз рівня і індексу авідності (рис. 2) показав, що у крові вагітних із високим рівнем IgG високоавідні антитіла визначалися частіше за середньоавідні (64% проти 35%;  $p < 0,05$ ), а низькоавідні — лише в 1 випадку. За середнього рівня IgG частота визначення антитіл із високим і середнім індексом авідності була приблизно однаковою (40% і 53% відповідно;  $p > 0,05$ ), при цьому низькоавідні антитіла виявлялися у 7% випадків. У разі низького рівня IgG у жодному випадку не спостерігалось антитіл із високим індексом авідності, а частки зразків із середньо- та низькоавідними антитілами не відрізнялися між собою (42% і 58% відповідно;  $p > 0,05$ ). Високі індекси авідності в жінок із високим рівнем IgG визначалися частіше, ніж із середнім і низьким рівнем ( $p < 0,05$ ), а відсоток виявлення IgG з низькою авідністю серед жінок із

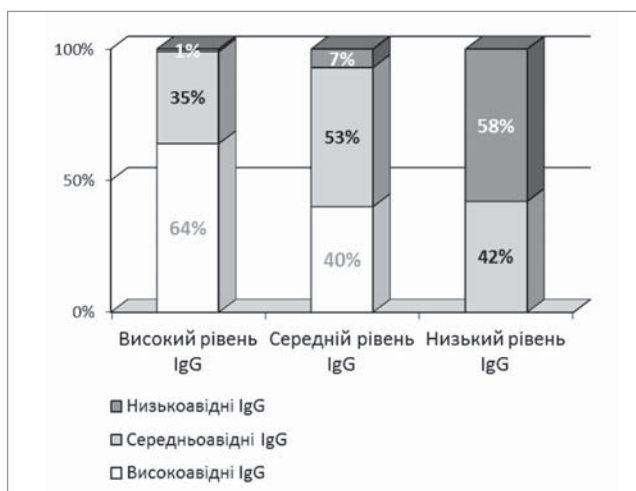


Рис. 2. Частота виявлення анти-ЦМВ IgG із високим, середнім і низьким індексом авідності залежно від рівня IgG антитіл

низьким рівнем IgG був значно вищим ( $p<0,01$ ), ніж із середнім та високим.

У результаті кореляційного аналізу виявлено, що вірогідний зворотний зв'язок існує між наявністю ЦМВ IgM антитіл та індексом авідності IgG ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ), а також високим рівнем IgG ( $r=-0,36$ ;  $p<0,01$ ); сильний прямий кореляційний зв'язок — між наявністю ЦМВ IgM антитіл і низьким рівнем IgG ( $r=0,82$ ;  $p<0,01$ ) та між рівнем і авідністю IgG ( $p=0,75$ ;  $p<0,05$ ).

Результатами численних досліджень продемонстровано, що ризик внутрішньоутробної передачі ЦМВ набагато вищий у жінок, первинно інфікованих під час вагітності, ніж у інфікованих задовго до зачаття, які мають анти-ЦМВ імунітет [20]. Тому провідним завданням діагностики ЦМВ-інфекції під час вагітності стала детекція випадків нещодавнього інфікування. Вирішити це завдання за традиційного підходу до тлумачення результатів серологічної діагностики виявилось неможливим, оскільки ЦМВ-інфекція має атиповий серологічний профіль [9, 20, 23].

У дослідженнях, проведених протягом останніх 20 років, доведено, що вимір ЦМВ IgG авідності є одночасно чутливим і специфічним методом для виявлення вагітних жінок із нещодавною первинною інфекцією і, відповідно, підвищеним ризиком вертикальної передачі ЦМВ. Значення визначення ЦМВ IgG авідності підтверджено тим, що за вродженої інфекції новонароджених вона значно знижена у крові матері [16]. IgG авідність визначається як сила, з якою IgG зв'язується з антигенними епітопами, вона «дозріває» поступово протягом 6 місяців після первинного інфікування. Низька ЦМВ IgG авідність є індикатором первинного інфікування протягом попередніх 3–4 місяців, тоді як висока авідність виключає первинне інфікування протягом 4 місяців [20]. Вважають, що ЦМВ-специфічні нейтралізуючі антитіла з високою авідністю з крові матері потрапляють до ембріонального кровообігу і запобігають розвитку вродженого інфікування [8].

Показано, що виявлення IgM антитіл є чутливим маркером первинного ЦМВ-інфіку-

вання, проте його специфічність невисока, оскільки IgM також виявляється за вірусної реактивації, доволі довго «зберігається» після первинного інфікування в деяких людей [20], а також стабільно продукується під час хронічної інфекції [23]. Лише чверть ЦМВ IgM серопозитивних пацієнтів мають гостру інфекцію, підтверджену високою авідністю IgG, в інших випадках термін інфікування становить понад три місяці або його неможливо визначити [19]. Вважають, що за позитивних або граничних результатів тестування ЦМВ IgM імовірність вродженої ЦМВ-інфекції зростає в разі низької авідності IgG або ультразвукових ознак аномалій у плода [16]. Показано, що високий рівень ЦМВ IgG серопозитивності спостерігається за відсутності вірусної ДНК (за результатами полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу [9], тому не може бути ознакою реплікації вірусу. Вміст IgG антитіл після первинного інфікування ЦМВ зростає поступово протягом довгого часу, саме тоді розвиваються ЦМВ-специфічні антитіла, нейтралізуюча дія яких, вочевидь, підсилюється внаслідок реінфекції і реактивації [23]. Однак у ході скринінгу вагітних на TORCH-інфекції застосовується традиційне визначення анти-ЦМВ IgG і IgM антитіл, тому є важливим за цими показниками відібрати для подальшого визначення авідності жінок із підозрою на первинне інфікування. За отриманими нами даними, ЦМВ IgM серопозитивні жінки з низьким і середнім рівнем IgG потребують обов'язкового визначення індексу авідності антитіл, оскільки саме в них найчастіше підтверджується недавнє первинне інфікування.

Отримані нами результати в сукупності з наведеними даними інших сучасних досліджень дають змогу сформулювати три типи серологічного статусу, які відповідають різним формам інфекційного процесу і, відповідно, ризику внутрішньоутробного ЦМВ-інфікування плода (табл. 1). Високий індекс авідності і високий рівень IgG за відсутності IgM антитіл характеризує інфекцію як давню, латентну й контрольовану з боку імунної системи і виз-

Таблиця 1

Основні типи серологічного статусу ЦМВ-інфікованих вагітних жінок

Серологічний показник	Ризик інфікування плода/форма ЦМВ		
	низький / давня латентна	не визначений / реактивація	високий / первинна
Індекс авідності ЦМВ IgG	високий	середній	низький
ЦМВ IgM антитіла	відсутні	наявні	наявні
Рівень ЦМВ IgG	високий	середній	низький або середній



Таблиця 2

**Концентрація фактора некрозу пухлин, його розчинних рецепторів та молярні співвідношення ( $M \pm m$ ) у ЦМВ інфікованих вагітних жінок залежно від типу серологічного статусу**

Серологічний статус	n	ФНП, пг/мл	Pp55, нг/мл	Pp75, нг/мл	Pp55/ФНП	Pp75/ФНП
Низький ризик / латентна інфекція	28	2,56 $\pm$ 0,27	2,98 $\pm$ 0,18	4,53 $\pm$ 0,22	0,68 $\pm$ 0,11	1,04 $\pm$ 0,13
Невизначений ризик / реактивація	51	3,76 $\pm$ 0,29*	2,65 $\pm$ 0,31	3,52 $\pm$ 0,25	0,44 $\pm$ 0,09*	0,73 $\pm$ 0,12*
Високий ризик / первинна інфекція	35	4,02 $\pm$ 0,32*	2,36 $\pm$ 0,27*	2,81 $\pm$ 0,14*	0,39 $\pm$ 0,04*	0,51 $\pm$ 0,09*
Негативний (контроль)	36	2,39 $\pm$ 0,12	3,25 $\pm$ 0,09	4,83 $\pm$ 0,19	0,76 $\pm$ 0,04	1,13 $\pm$ 0,05

Примітка: \* — вірогідність різниці  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3

**Лімфоцитарні субпопуляції ( $M \pm m$ ) у ЦМВ-інфікованих вагітних жінок залежно від типу серологічного статусу**

Серологічний статус	n	Показник, %			
		CD3+	CD19+	CD3+CD4+	CD3+CD8+
Низький ризик / латентна інфекція	28	70,3 $\pm$ 1,1	11,2 $\pm$ 0,9	39,7 $\pm$ 1,6	26,1 $\pm$ 1,3
Невизначений ризик / реактивація	51	66,9 $\pm$ 1,3	12,4 $\pm$ 0,7	40,2 $\pm$ 1,2	28,1 $\pm$ 1,4
Високий ризик / первинна інфекція	35	62,6 $\pm$ 1,8*	13,6 $\pm$ 0,9	32,5 $\pm$ 1,7*	26,6 $\pm$ 0,9
Негативний (контроль)	36	70,6 $\pm$ 1,7	12,8 $\pm$ 0,8	41,6 $\pm$ 1,1	28,2 $\pm$ 1,2

Примітка: к — вірогідність різниці  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою

начає ризик вертикальної передачі вірусу як низький. Середні індекс авідності та рівень IgG за наявності IgM вказують на високу імовірність реактивації ЦМВ-інфекції, але не надають потрібної діагностичної інформації щодо ризику інфікування плода. Низькоавідні IgG антитіла в сукупності з їхнім низьким або середнім рівнем та наявністю IgM відповідають недавньому (щонайбільше 4 місяці) первинному ЦМВ-інфікуванню в жінки, неспроможності специфічного імунітету і, відповідно, високому ризику інфікування плаценти і плода (табл. 1). Серостатуси, інакші від описаних, є проміжними, визначення ризиків внутрішньоутробного інфікування в таких випадках можливе після додаткового обстеження або неможливе взагалі.

Наші висновки щодо серологічної діагностики відповідають сучасній діагностичній тактиці за ЦМВ-інфекції, яку на теперішній час слід вважати визначеною. Однак щодо лікувальної стратегії досі залишається багато питань, які можна вирішити лише з урахуванням ступеня ураження органів, імунного статусу і супутніх захворювань [18]. У цьому контексті особливого значення набуває дослі-

дження імунного статусу вагітної жінки залежно від її ЦМВ-серостатусу, на що вказують роботи попередніх років [6]. Тому в нашій роботі результати дослідження лімфоцитарних субпопуляцій, ФНП і його розчинних рецепторів у ЦМВ-інфікованих вагітних жінок проаналізовано залежно від типу серологічного статусу.

За дослідження ФНП та його рецепторів з'ясовано, що в жінок із серостатусом, який відповідає латентній інфекції і низькому ризику внутрішньоутробного інфікування, продукція ФНП та його розчинних рецепторів 55 і 75 і, відповідно, молярні співвідношення відповідали таким у контрольній групі (табл. 2). За серостатусу «невизначений ризик / реактивація» концентрація ФНП була підвищеною, рівень pp55 і pp75 не відрізнявся від контрольного, проте обидва молярні співвідношення виявилися зниженими. За серологічного статусу високого ризику / первинної інфекції спостерігалось як підвищення рівня ФНП, так і зниження концентрації обох його розчинних рецепторів і молярних співвідношень (табл. 2).

Дослідження основних лімфоцитарних популяцій у крові ЦМВ-інфікованих вагітних показало, що за серологічного статусу, який

Таблиця 4

**Вміст природних кілерів і ПК-подібних лімфоцитів ( $M \pm m$ ) у ЦМВ-інфікованих вагітних жінок залежно від типу серологічного статусу**

Серологічний статус	n	Показник, %		
		CD3-CD16/56+	CD3+CD56+	CD3-CD8+
Низький ризик / латентна інфекція	28	14,4 1,7	12,6 1,4*	43,9 3,7
Невизначений ризик / реактивація	51	19,6 1,5*	10,5 1,0*	64,1 3,3*
Високий ризик / первинна інфекція	35	20,2 1,9*	14,0 1,1*	57,2 4,0*
Негативний (контроль)	36	11,7 0,8	2,8 0,9	48,4 2,9

Примітка: к — вірогідність різниці  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

відповідає низькому та невизначному ризику внутрішньоутробного інфікування, у стані субпопуляцій зміни не спостерігалися. Водночас, серостатус високого ризику супроводжувався зниженням кількості CD3+

Т-лімфоцитів і CD3+CD4+ Т-хелперів (табл. 3). Такі зміни є типовими для періоду реконвалесценції за інфекційного процесу і опосередковано засвідчують нещодавнє первинне ЦМВ-інфікування.

Окремо ми проаналізували вміст CD3-CD16/56+ природних кілерів (ПК), CD8 позитивних ПК, які визначали як CD3-CD8+, та ПК-подібних Т-лімфоцитів із фенотипом CD3+CD56+ (табл. 4). Кількість ПК виявилася підвищеною порівняно з контролем у крові жінок із реактивацією та первинним інфікуванням, але не з латентною інфекцією. Вміст CD3+CD56+ клітин у ЦМВ-інфікованих жінок усіх трьох визначених серологічних типів значно перевищував такий у контролі. Кількість CD8 позитивних ПК була вищою, ніж у контрольній групі, в жінок із серотипами «невизначений ризик / реактивація» і «високий ризик / первинна інфекція» (табл. 4).

Відомо, що в імунокомпетентних осіб ЦМВ-інфекція викликає розвиток активної специфічної імунної відповіді, до якої залучені усі типи ефекторних Т-лімфоцитів, включаючи ПК-подібні клітини, а також ПК [4, 6, 12, 17]. ЦМВ-індуковані ефекторні Т-клітини спроможні підсилювати або провокувати системне і локальне запалення, вони продукують переважно прозапальні цитокіни, зокрема ФНП- $\alpha$  і інтерферон- $\gamma$ , накопичуються поблизу ендотелію судин і здатні до його ураження [5, 7]. Це є важливим моментом, оскільки патогенетичні механізми викидня реалізуються через запалення в ендотелії судин плаценти. До того, регуляція материнської імунної функції через компоненти запалення має першорядне значення для успішної вагітності, а дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів та хемокінів може спричинити аномальне запалення і призвести до ускладнення або втрати вагітності [14]. Таким чином, активна ЦМВ-інфекція призводить до такого стану імунної системи, який створює загрозу для збереження вагітності.

Отримані нами дані підтверджують це припущення. У жінок із первинним інфікуванням і реактивацією знайдено порушення в системі ФНП-розчинні рецептори: підвищення концентрації самого фактора і послаблення

нейтралізації його системної дії розчинними рецепторами обох типів. ФНП є надважливим компонентом розвитку запалення, він відіграє суттєву роль у процесі вагітності та у формуванні її ускладнень [13]. Водночас, втрата вагітності асоційована не стільки зі змінами в продукції самого ФНП, скільки з недостатнім синтезом його розчинних рецепторів pp55 і pp75 та, відповідно, нестачею нейтралізації цими рецепторами прозапальної дії ФНП [3]. Тобто, за нашими даними, недавнє первинне інфікування і реактивація ЦМВ створюють загрозу для вагітності.

Це підтверджують отримані нами результати про підвищення кількості ПК і підсилення на них експресії CD8 у жінок із серологічними типами, які відповідають первинному інфікуванню і реактивації ЦМВ. Відомо, що підвищення вмісту натуральних кілерів у крові і особливо підсилення їхньої цитотоксичної активності є типовим для невиношування вагітності [15]. Показано, що як зниження, так і підвищення експресії CD8 на ПК-клітинах супроводжує суттєві зміни в цитотоксичності останніх та асоційоване з репродуктивними невдачами [10]. Тобто зміни кількості і поверхневого фенотипу ПК, знайдені у нашому дослідженні, засвідчують, що в жінок із реактивацією та первинним ЦМВ-інфікуванням вагітність перебігає на несприятливому імунному фоні.

У всіх ЦМВ-інфікованих жінок незалежно від їхнього деталізованого серологічного статусу відмічається суттєве підвищення кількості CD56 позитивних Т-лімфоцитів. Так звані ПК-подібні Т-клітини з фенотипом CD3+CD56+ є основною складовою популяції цитокін-індукованих кілерів [22], які здійснюють протипухлинний захист, а також контролюють вірусні інфекції, зокрема, відіграють суттєву роль у специфічній анти-ЦМВ імунній відповіді [11]. На нашу думку, підвищення вмісту ПК-подібних Т-лімфоцитів у ЦМВ-інфікованих жінок не пов'язане з перебігом вагітності, а є характерним для будь-якої форми ЦМВ-інфекції.

## Висновки

Низькоавідні антитіла, які засвідчують нещодавнє первинне ЦМВ-інфікування, найчастіше (18%) визначаються в разі, коли за первинного скринінгу виявлено сполучення наявності IgM з низьким рівнем IgG антитіл до ЦМВ. Частота визначення низькоавідних антитіл найнижча (<1%) серед жінок із відсутністю IgM і високим рівнем IgG.

За результатами серологічного аналізу, у ЦМВ-інфікованих жінок визначаються щонайменше три серостатуси. Відсутність IgM, високий рівень і високий індекс авідності IgG антитіл засвідчують латентну ЦМВ-інфекцію в жінки і низький ризик інфікування плода. Наявність IgM, низький або середній рівень і низький індекс авідності IgG дають змогу визначити недавнє первинне ЦМВ-інфікування жінки та високий ризик вертикальної передачі вірусу. Наявність IgM, середній рівень і середній індекс авідності IgG вказують на високу імовірність реактивації ЦМВ-інфекції і не дають змоги визначити

ризик інфікування плода без додаткових досліджень.

Серологічний статус ЦМВ-інфікованих вагітних жінок має безпосередній зв'язок з їхнім імунним статусом. Найбільш численні і глибокі порушення відмічаються в жінок із серостатусом первинного інфікування, незначні — у жінок із серостатусом латентної інфекції. Характер змін у продукції ФНП і його розчинних рецепторів, а також у кількості ПК і експресії на них CD8 засвідчує, що за недавнього первинного інфікування та в разі реактивації ЦМВ формується імунний статус, який є небезпечним для вагітності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Применение кооперативных моноклональных антител в иммуоферментном анализе для определения фактора некроза опухолей человека / М.А. Водяник, В.П. Чернишов, Л.И. Омельченко, Е.В. Куценко // Украинский биохимический журнал. — 2001. — Т. 73, № 6. — С. 77—83.
2. Чешик С.Г. Цитомегаловирусная инфекция и спонтанные аборт у женщин в I и II триместрах беременности / С.Г. Чешик, Л.Б. Кистенева // Вопросы вирусологии. — 2016. — Т. 61, № 2. — С. 74—78.
3. Chernyshov V.P. Lack of soluble TNF-receptors in women with recurrent spontaneous abortion and possibility for its correction / V.P. Chernyshov, M.A. Vodyanik, S.P. Pisareva // Am. J. Reprod. Immunol. — 2005. — Vol. 54 (5). — P. 284—291.
4. CMV induces expansion of highly polyfunctional CD4+ T cell subset coexpressing CD57 and CD154 / A. Pera, A. Vasudev, C. Tan [et al.] // J. Leukoc. Biol. — 2016. — Aug 26. — Pii: jlb.4A0316—112R.
5. Cytomegalovirus Infection Leads to Development of High Frequencies of Cytotoxic Virus-Specific CD4+ T Cells Targeted to Vascular Endothelium / A. Pachnio, M. Ciauriz, J. Begum [et al.] // PLoS Pathog. — 2016. — Vol. 8; № 12 (9). — e1005832.
6. Cytomegalovirus sero positivity dramatically alters the maternal CD8+ T cell repertoire and leads to the accumulation of highly differentiated memory cells during human pregnancy / D. Lissauer, M. Choudhary, A. Pachnio [et al.] // Hum. Reprod. — 2011. — Vol. 26 (12). — P. 3355—3365.
7. Cytomegalovirus-induced effector T cells cause endothelial cell damage / P.J. Van de Berg, S.L. Yong, E.B. Remmerswaal [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. — 2012. — № 19. — P. 772—779.
8. Cytomegalovirus-specific, high-avidity IgG with neutralizing activity in maternal circulation enriched in the fetal bloodstream / N. Nozawa, J. Fang-Hoover, T. Tabata [et al.] // J. Clin. Virol. — 2009. — Vol. 46, Suppl. 4. — S58—63.
9. Detection of cytomegalovirus, human parvovirus B19, and herpes simplex virus-1/2 in women with first-trimester spontaneous abortions / Y. Zhou, G. Bian, Q. Zhou [et al.] // J. Med. Virol. — 2015. — Vol. 87 (10). — P. 1749—1753.
10. Dons'koi BV. Accentuated hypo- and hyper-NK lymphocyte CD8 expression is a marker of NK subsets' misbalance and is predictive for reproductive failures / B.V. Dons'koi // Immunobiology. — 2015. — Vol. 220 (5). — P. 649—655.
11. Dual-functional capability of CD3+CD56+ CIK cells, a T-cell subset that acquires NK function and retains TCR-mediated specific cytotoxicity / A. Pievani, G. Borleri, D. Pende [et al.] // Blood. — 2011. — Vol. 118 (12). — P. 3301—3310.
12. Effect of age and latent CMV infection on CD8+ CD56+ T cells (NKT-like) frequency and functionality / F. Hassoun, C. Campos, N. Lopez-Sejas [et al.] // Mech. Ageing. Dev. — 2016. — Vol. 158 (2). — P. 38—45.
13. Golic M. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Uterine Natural Killer Cells, and Pregnancy / M. Golic, F.C. Luft, R. Dechend // Hypertension. — 2016. — Vol. 68 (5). — P. 1108—1109.
14. Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome / R.R. Kalagiri, T. Carder, S. Choudhury [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2016. — Vol. 33 (14). — P. 1337—1356.
15. Intravenous Immunoglobulin G Improves Pregnancy Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses with Cellular Immune Abnormalities / S.K. Lee, J.Y. Kim, A.R. Han [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 2016. — Vol. 75 (1). — P. 59—68.
16. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection / A. Sonoyama, Y. Ebina, I. Morioka [et al.] // J. Med. Virol. — 2012. — Vol. 84, № 12. — P. 1928—1933.
17. Molecular characterization of HCMV-specific immune responses: Parallels between CD8(+) T cells, CD4(+) T cells, and NK cells / F.A. Vieira Braga, K.M. Hertoghs, R.A. van Lier, K.P. van Gisbergen // Eur. J. Immunol. — 2015. — Vol. 45 (9). — P. 2433—2445.
18. Nakase H. Cytomegalovirus Colitis, Cytomegalovirus Hepatitis and Systemic Cytomegalovirus Infection: Common Features and Differences / H. Nakase, H. Herfarth // Inflamm. Intest. Dis. — 2016. — № 1 (1). — P. 15—23.
19. Pregnancy outcomes of mothers with detectable CMV-specific IgM antibodies: a three-year review in a large Irish tertiary referral maternity hospital / R.J. Drew, P. Stapleton, H. Abu [et al.] // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. — 2015. — Vol. 2015 (2015). — Art. ID 218080. — 5 p.
20. Prince H.E. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV-infection during pregnancy / H.E. Prince, M. Lape-Nixon // Clin. Vaccine Immunol. — 2014. — Vol. 21 (10). — P. 1377—1384.
21. Pusztai R. Mother-to-fetus transmission of cytomegalovirus. A review / R. Pusztai, A. Lukacs, I. Kovacs // Acta Microbiol Immunol Hung. — 2004. — Vol. 51 (4). — P. 385—401.
22. The dual-functional capability of cytokine-induced killer cells and application in tumor immunology / Q. Zhang, X.Y. Liu, T. Zhang [et al.] // Hum. Immunol. — 2015. — Vol. 76 (5). — P. 385—391.
23. Viral Persistence Induces Antibody Inflation without Altering Antibody Avidity / S.P. Welten, A. Redeker, R.E. Toes, R.V. Arens // J. Virol. — 2016. — Vol. 90 (9). — P. 4402—4411.

## Сведения об авторах:

**Чернишов Виктор Павлович** — д.мед.н., проф., зав. лабораторией иммунологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-90-61.

**Радиш Татьяна Владимировна** — к.биол.н., н.с. лаборатории иммунологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-63.

**Толкач Сергей Николаевич** — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-64.

**Писарева Светлана Петровна** — д.мед.н., проф., пл.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-64.

Статья поступила в редакцию 12.01.2017 г.

О.В. Булашенко, О.В. Василь

## Плазмові концентрації ендотеліну-1 та С-натрійуретичного пептиду у вагітних із гестаційною гіпертензією

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017. 1(69):46-50; doi 10.15574/PP.2017.69.46

**Мета** — оцінити особливості вазорегуляторних властивостей ендотеліну у вагітних із гестаційною гіпертензією шляхом визначення сироваткових концентрацій ендотеліну-1 та С-натрійуретичного пептиду та їх співвідношення.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 61 вагітну жінку: I група — вагітні з гестаційною гіпертензією (n=22), II група — жінки з преєклампсією (n=20), III група — група контролю (n=19). Для визначення концентрацій ендотеліну-1 та С-натрійуретичного пептиду у сироватці крові обстежуваних застосовано метод імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми «BIOMEDICA» (Німеччина).

**Результати.** Сироваткові рівні ендотеліну-1 та С-натрійуретичного пептиду достовірно вищі у жінок із гестаційною гіпертензією ( $29,1 \pm 2,84$  пг/мл та  $12,2 \pm 1,24$  нг/мл відповідно) та з преєклампсією ( $38,1 \pm 2,82$  пг/мл та  $9,1 \pm 0,90$  нг/мл відповідно), порівняно з показниками у групі вагітних жінок із фізіологічним перебігом вагітності ( $15,86 \pm 2,10$  пг/мл та  $6,95 \pm 0,68$  нг/мл відповідно). У жінок із преєклампсією виявлено дисбаланс у системі «конструктор/вазодилататор» у вигляді переважання концентрації в сироватці крові ендотеліну-1 над рівнем С-натрійуретичного пептиду, про що свідчать результати співвідношення концентрацій ендотеліну-1 до С-натрійуретичного пептиду. Зокрема, їх співвідношення достовірно вище у вагітних із преєклампсією, ніж у групі контролю ( $p < 0,05$ ). У вагітних із гестаційною гіпертензією дане співвідношення дещо вище порівняно з контрольною групою, що може бути проявом компенсаторної адаптації за рахунок зростання концентрації С-натрійуретичного пептиду у відповідь на збільшення вироблення ендотеліну-1.

**Висновки.** Для вагітних із гіпертензивними розладами, за даними дослідження, характерна ендотеліальна дисфункція, про що свідчить дисбаланс вазорегулюючих факторів, а саме, переважання вазоконстрикторного компонента над вазодилатуючим.

**Ключові слова:** гестаційна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1, С-натрійуретичний пептид.

## Plasma concentrations of endothelin-1 and C-natriuretic peptide of pregnant women with gestational hypertension

O.V. Bulavenko, O.V. Vaskiv

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

**Purpose** — to evaluate the peculiarities of endothelial vasoregulation properties in pregnant women with gestational hypertension, by detecting the serum concentrations of endothelin-1 and C-natriuretic peptide and their ratio.

**Materials and methods.** Total 61 pregnant women were examined and subdivided into three groups. The first group comprised pregnant women with gestational hypertension (n=22), the second group included women with preeclampsia (n=20), and women with normal pregnancy belonged to group III, which was a control group (n=19). The method of enzyme-linked immunoassay by means of reagents of the company «Biomedica» (Germany) was applied to detect the concentration of endothelin-1 and C-natriuretic peptide in the serum of patients.

**Results.** Serum levels of endothelin-1 and C-natriuretic peptide was significantly higher in women with gestational hypertension ( $29.1 \pm 2.84$  pg/ml and  $12.2 \pm 1.24$  ng/ml, respectively) and in the second group of women with preeclampsia ( $38.1 \pm 2.82$  pg/ml and  $9.1 \pm 0.90$  ng/ml, respectively) compared with the rates in the control group ( $15.86 \pm 2.10$  pg/ml and  $6.95 \pm 0.68$  ng/ml, respectively). There was observed imbalance in the constructor/vasodilator system in patients with preeclampsia resulted in the higher endothelin-1 concentration in blood serum than the C-natriuretic peptide, which is evidenced by the results of their ratio. In particular, their ratio was significantly higher in pregnant women with preeclampsia than in the control group ( $p < 0.05$ ). Pregnant women with gestational hypertension had this ratio slightly higher in comparison with the control group, which can be viewed as a compensatory adaptation due to the increase of C-natriuretic peptide concentration in response to increased production of endothelin-1.

**Conclusions.** Our analysis suggests that endothelial dysfunction is a characteristic feature of the pregnant women with hypertensive disorders evidenced by the imbalance of vasoregulatory factors, namely by prevailing of the vasoconstrictor component over the vasodilation one.

**Key words:** gestational hypertension, endothelial dysfunction, endothelin-1, C-natriuretic peptide.

## Плазменные концентрации эндотелина-1 и С-натрийуретического пептида у беременных с гестационной гипертензией

О.В. Булашенко, О.В. Василь

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

**Цель** — оценить особенности вазорегуляторных свойств эндотелия у беременных с гестационной гипертензией путем определения сывороточных концентраций эндотелина-1 и С-натрийуретического пептида и их соотношение.

**Пациенты и методы.** Обследовано 61 беременную женщину: I группа — беременные с гестационной гипертензией (n=22), II группа — женщины с преєклампсией (n=20), III группа — группа контроля (n=19). Для определения концентраций эндотелина-1 и С-натрийуретического пептида в сыворотке крови обследуемых применен метод иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «BIOMEDICA» (Германия).

**Результаты.** Сывороточные уровни эндотелина-1 и С-натрийуретического пептида достоверно выше у женщин с гестационной гипертензией ( $29,1 \pm 2,84$  пг/мл и  $12,2 \pm 1,24$  нг/мл соответственно) и с преєклампсией ( $38,1 \pm 2,82$  пг/мл и  $9,1 \pm 0,90$  нг/мл соответственно) по сравнению с показателями в группе беременных женщин с физиологическим течением беременности ( $15,86 \pm 2,10$  пг/мл и  $6,95 \pm 0,68$  нг/мл соответственно). У женщин с преєклампсией обнаружен дисбаланс в системе «конструктор/вазодилататор» в виде преобладания концентрации в сыворотке крови эндотелина-1 над уровнем С-натрийуретического пептида, о чем свидетельствуют результаты соотношения концентраций эндотелина-1 к С-натрийуретическому пептиду. В частности, их соотношение достоверно выше у беременных с преєклампсией, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). У беременных с гестационной гипертензией данное соотношение несколько выше по сравнению с контрольной группой, что может быть проявлением компенсаторной адаптации за счет роста концентрации С-натрийуретического пептида в ответ на увеличенное выработки эндотелина-1.

**Выводы.** Для беременных с гипертензивными расстройствами, по данным исследования, характерна эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствует дисбаланс вазорегулирующих факторов, а именно, преобладание вазоконстрикторного компонента над вазодилатирующим.

**Ключевые слова:** гестационная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, С-натрийуретический пептид.



**Вступ**

Гіпертензивні розлади у вагітних залишаються однією з найбільш актуальних проблем перинатальної медицини [7, 13]. Гіпертензивні розлади під час вагітності в різних країнах світу зустрічаються від 7% до 30% [1, 6], а за даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, ускладнюють перебіг до 20% вагітностей. Гестаційні гіпертензивні розлади (ГГР) супроводжуються високою частотою розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, ризик яких зростає не тільки зі збільшенням рівня артеріального тиску (АТ), але й з проміжком часу, протягом якого вони існували, та ефективності лікування [7, 8]. У структурі гіпертензивних розладів під час вагітності найбільша роль належить гестаційній гіпертензії. За результатами досліджень В.І. Медведя [10] та В.В. Камінського [4], до структури гіпертензивних розладів при вагітності входять: гестаційна гіпертензія — 43%, преєклампсія — 27%, есенціальна гіпертензія — 19%, преєклампсія, нашарована на попередню гіпертензію — 7%, вторинна (симптоматична) гіпертензія — 4% [3, 10].

На сьогоднішній день доведено зв'язок ГГР та ендотеліальної дисфункції (ЕД), однак і досі відсутня єдина думка про первинність ЕД при ГГР [5, 17]. Головну роль у патогенезі гестаційної гіпертензії та преєклампсії, за даними останніх років, відіграє дисбаланс між вазодилатуючими і вазопресорними субстанціями, що синтезує ендотелій [2, 5, 9].

Роль ендотеліну-1 (ЕТ-1) як визнаного маркера ЕД показана у багатьох дослідженнях [4, 11, 12]. ЕТ-1 — біологічно активний пептид, який є одним із найпотужніших вазоконстрикторних медіаторів. У реалізації вазоконстрикторного ефекту ендотеліну при перинатальній патології є безпосереднє ушкодження ендотелію та підвищена чутливість судинної стінки до норадреналіну і серотоніну [4]. Існують дані про вплив ендотеліну на коронарні та церебральні судини, центральну регуляцію артеріального тиску. Ендотеліни відіграють важливу роль у регуляції тону судин матково-плацентарного басейну. Вони мають констрикторний вплив на плацентарні судини й судини пуповини [15]. Крім констрикторної дії на судини матково-плацентарного басейну, ендотеліни можуть зумовлювати порушення кровотоку в них, викликаючи гіпертонус матки, оскільки міометрій чутливий до ендотеліну. Висока чутливість до ендотеліну прита-

манна для ниркових артерій. Для підтримання балансу вазодилататорів-вазоконстрикторів ендотелій синтезує контррегулюючі сполуки, з-поміж яких значне місце посідає С-натрій-уретичний пептид (СНП). Саме СНП вважається основним пептидом, який здійснює локальну регуляцію гомеостазу судинної стінки і є прямим антагоністом ЕТ-1. Він пригнічує потенційоване ангіотензином II (АП) вивільнення ЕТ-1 [4, 11, 14].

Проте визначення сироваткового рівня СНП і коливання його концентрації залежно від концентрації вазоконстрикторів, зокрема ЕТ-1, при гестаційних гіпертензивних розладах зустрічається в поодиноких роботах [4, 16].

Систематизація вітчизняних і закордонних наукових джерел вказує на необхідність детального аналізу ролі маркерів ендотеліальної дисфункції у формуванні генезу фізіологічного та патологічного перебігу вагітності, зокрема, гестаційної гіпертензії [4].

**Мета** роботи — оцінити особливості вазорегуляторних властивостей ендотелію у вагітних із гестаційною гіпертензією шляхом дослідження сироваткових концентрацій сигнальних пептидів регуляції судинного тону.

**Матеріали та методи їх дослідження**

Обстежено 61 вагітну жінку, що мешкає в Хмельницькій області. Серед обстежених виділено три групи: основна група — вагітні з гестаційною гіпертензією (n=22), група порівняння — жінки з преєклампсією (n=20) та контрольна група, яка складалася із здорових вагітних жінок (n=19). Відбір осіб для включення в дослідження проведено на підставі детального збору анамнезу, скарг вагітних та обстеження з використанням стандартних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Діагноз гестаційної гіпертензії вагітних виставлено при підвищенні систолічного АТ до 140 мм рт. ст. й вище та/або діастолічного АТ до 90 мм рт. ст. й вище при двох вимірюваннях у стані спокою з інтервалом не менше 4 год. або одноразове підвищення АТ до 160/110 мм рт. ст. після 20 тижнів, що не супроводжувалося протеїнурією. Діагноз преєклампсії виставлено при підвищенні систолічного АТ до 140 мм рт. ст. й вище та/або діастолічного АТ до 90 мм рт. ст. й вище при двох вимірюваннях у стані спокою з інтервалом не менше 4 годин або одноразове підвищення АТ до 160/110 мм рт. ст. після 20 тижнів із протеїнурією ( $\geq 0,3$  г/добу).

Таблиця 1

## Результати дослідження рівня ендотеліну-1 у сироватці крові вагітних, n=61 (M±m)

Клінічна група	ЕТ-1, пг/мл	p<0,05
Вагітні з гестаційною гіпертензією (n=22)	29,1±2,84	p <sub>1-3</sub>
Вагітні з преєклампсією (n=19)	38,1±2,82	p <sub>2-3</sub>
Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=20)	15,86±2,10	p <sub>3-1</sub> , p <sub>3-2</sub>

Для визначення концентрацій ЕТ-1 та СНП у сироватці крові обстежуваних застосовано метод імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми «BIOMEDICA» (Німеччина). Імуноферментний аналіз (ELISA) виконано на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм і диференційним фільтром 630 нм. Межовий рівень СНП та ЕТ-1 визначено способом запропонованим М.Ю. Антамоновим. При визначенні межового рівня та проведенні дискримінантного аналізу встановлено чутливість, специфічність і точність запропонованих методик.

Отримані дані оброблено на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету Statistica 6,0.

## Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні сироваткового рівня ЕТ-1 встановлено, що його рівень у жінок із гестаційною гіпертензією та преєклампсією був вищим порівняно з групою контролю (табл. 1). Причому найвищі рівні ЕТ-1 спостерігались у жінок із преєклампсією (p<0,05).

Рівень сироваткового ЕТ-1 у вагітних із преєклампсією був статистично достовірно (p<0,05) вищим і становив 38,1±2,82 пг/мл порівняно з аналогічним у жінок із фізіологічним перебігом вагітності (15,86±2,10 пг/мл).

У групі вагітних із гестаційною гіпертензією концентрація ЕТ-1, хоча й була меншою (29,1±2,84 пг/мл), ніж при преєклампсії, проте зберігала статистичну відмінність щодо фізіологічної вагітності (p<0,05).

Таку зміну концентрації ЕТ-1 можна пояснити тим, що при гестаційних гіпертензивних розладах виявляється дисбаланс регуляторних систем ендотелію у вигляді переважання в сироватці крові вазоконстрикторних компонентів, зокрема ЕТ-1.

При дослідженні сироваткового рівня СНП у вагітних із гестаційною гіпертензією та преєклампсією встановлено підвищений рівень показників порівняно з аналогічним у жінок із фізіологічним перебігом вагітності (табл. 2).

Найвищий показник СНП спостерігався у вагітних із гестаційною гіпертензією (12,2±1,24 нг/мл) і мав статистично-вірогідну відмінність (p<0,05) порівняно з аналогічним показником у жінок із фізіологічним перебігом вагітності (6,95±0,68 нг/мл).

Показники сироваткової концентрації СНП у вагітних із преєклампсією були нижчими за результати при гестаційній гіпертензії (9,1±0,90 нг/мл), але також були статистично значущими. Статистичну достовірність результатів СНП при гестаційній гіпертензії можна пояснити як прояв компенсаторної адаптації, спричинений активацією ендотеліальної системи у відповідь на підвищення концентрації вазоконстрикторних факторів, зокрема ЕТ-1.

Отримані результати стосовно сироваткової концентрації СНП у групі вагітних із преєклампсією можуть вказувати на поглиблення дисбалансу вазорегуляції в бік вазоконстрикції.

З огляду на зазначені дані та антагоністичний вплив ЕТ-1 та СНП на судинну стінку розраховано співвідношення сироваткових концентрацій ЕТ-1/СНП у кожній із досліджуваних груп (табл. 3).

При обчисленні співвідношення концентрацій отримані дані вказували на те, що показники достовірно не різнилися між вагітними із фізіологічним перебігом і з гестаційною гіпертензією, на відміну від вагітних із преєклампсією.

У сироватці крові вагітних із преєклампсією співвідношення концентрацій між досліджуваними речовинами мали тенденцію до збільшення (4,26±0,5), (p<0,05) порівняно з жінками групи фізіологічної вагітності (2,29±0,8).

Таблиця 2

## Концентрація С-натрійуретичного пептиду в сироватці крові у вагітних, n=61 (M±m)

Клінічна група	СНП, нг/мл	p<0,05
Вагітні з гестаційною гіпертензією (n=22)	12,2±1,24	p <sub>1-3</sub>
Вагітні з преєклампсією (n=19)	9,1±0,90	p <sub>2-3</sub>
Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=20)	6,95±0,68	p <sub>3-1</sub> , p <sub>3-2</sub>

Таблиця 3

**Співвідношення концентрацій ендотеліну-1/С-натрійуретичного пептиду в сироватці крові вагітних, n=61 (M±m)**

Клінічна група	(ЕТ-1)/СНП	p<0,05
Вагітні з гестаційною гіпертензією (n=22)	2,4±0,11	
Вагітні з преєклампсією (n=19)	4,26±0,5	p <sub>2-3</sub>
Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=20)	2,29±0,8	p <sub>3-2</sub>

Співвідношення ЕТ-1/СНП у групі з гестаційною гіпертензією істотно не відрізнялися від аналогічного рівня у вагітних, які мали фізіологічний перебіг гестації (2,4±0,11).

Показники співвідношення ЕТ-1/СНП при гестаційній гіпертензії можуть свідчити про відносний баланс між вазоактивними речовинами (продукція ЕТ-1 супроводжувалася компенсаторним виробленням СНП).

У групі вагітних із преєклампсією отримані результати вказували на переважання вазоконстрикторного компоненту над вазодилатуючим, що зумовлено недостатнім виробленням СНП у відповідь на подальше зростання концентрації ЕТ-1, зокрема, за рахунок існування гуанілат-циклазного механізму елімінації СНП, індукованого ЕТ-1.

**Висновки**

Сироваткові рівні ЕТ-1 та СНП достовірно вищі в жінок із гестаційною гіпертензією

(29,1±2,84 пг/мл та 12,2±1,24 нг/мл відповідно) та з преєклампсією (38,1±2,82 пг/мл

і 9,1±0,90 нг/мл відповідно) порівняно з показниками у групі вагітних жінок із фізіологічним перебігом вагітності (15,86±2,10 пг/мл та 6,95±0,68 нг/мл відповідно).

У жінок із преєклампсією виявлено дисбаланс у системі «конструктор/вазодилататор» при впливі вазоактивних речовин на ендотелій у вигляді переважання концентрації в сироватці крові ЕТ-1 над рівнем СНП, про що свідчать результати співвідношення концентрацій ЕТ-1 до СНП. Зокрема, їх співвідношення достовірно вище у вагітних із преєклампсією, ніж у вагітних із фізіологічним перебігом гестації (p<0,05). У вагітних із гестаційною гіпертензією дане співвідношення дещо вище порівняно з контрольною групою, що може бути проявом компенсаторної адаптації за рахунок зростання концентрації СНП у відповідь на збільшене вироблення ЕТ-1.

**ЛІТЕРАТУРА**

- Геряк С.М. Вагітність і артеріальна гіпертензія: підходи до патогенетичних механізмів забезпечення функціонального резерву системи матково-плацентарної гемодинаміки (огляд літератури) / С.М. Геряк, І.Є. Гуменна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2014. — № 2. — С. 166—170.
- Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность энalapрила у пациентов с артериальной гипертензией / В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, С.Е. Соколов [и др.] // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 6. — С. 31—33.
- Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветян, Е.В. Акатова [и др.] // Кардиология. — 2005. — № 10. — С. 101—104.
- Камінський В.В. Проблеми материнської смертності в Україні: екстрагенітальна патологія як ключовий елемент для зниження материнської смертності / В.В. Камінський // Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції «Внутрішня патологія в акушерстві та гінекології». — Тернопіль, 2013. — С. 3—5.
- Коньков Д.Г. Роль сигнальних пептидів регуляції судинного тону в генезі гестаційної ендотеліопатії / Д.Г. Коньков // Тавричеський медико-біологічний вестник. — 2013. — Т. 16, № 2, Ч. 1. — С. 142—147.
- Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д.Г. Коньков, А.А. Процепко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. — 2009. — Т. 145, Ч. II. — С. 157—160.
- Корчинська О.О. Особливості розродження жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності / О.О. Корчинська, Р.М. Федько, Ю.Р. Федько // Проблеми клінічної педіатрії. — 2013. — № 1 (19). — С. 30—35.
- Лоскутова Т.О. Профілактика та тактика ведення вагітних групи ризику розвитку преєклампсії / Т.О. Лоскутова // Актуальні проблеми транспортної медицини. — 2013. — № 3. — С. 103—110.
- Медведь В.І. Вибрані лекції з екстрагенітальної патології вагітних / В.І. Медведь. — Київ, 2010. — 240 с.
- Предиктори, профілактика, діагностика та лікування гіпертензивних розладів вагітності: локальний клінічний протокол з акушерської допомоги / Д.Г. Коньков, О.В. Булаченко, С.Р. Галич [та ін.]. — Вінниця, 2012. — 96 с.
- Старжинська О.Л. Роль С-натрійуретичного пептиду у функціонуванні серцево-судинної системи // Вісник проблем біології і медицини. — 2013. — Вип. 1, Т. 2 (99). — С. 31—34.
- Степанець С.О. Плазмові концентрації С-натрійуретичного пептиду та ендотеліну-1 у чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу з різними генотипами піроксисом проліфератор-активуючих рецепторів гамма / С.О. Степанець // Biomedical and biosocial anthropology. — 2013. — № 21. — С. 180—184.

13. Степанківська Г. К. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології / Г. К. Степанківська, Б. М. Вецківський, Л. В. Тимошенко. — Київ : Здоров'я, 2000. — 672 с.
14. Cabiati M. Role of C-type natriuretic peptide (CNP) in disease characterized by endothelial dysfunction / M. Cabiati, S. Del Ry // SciTopics. — Retrieved Dec. 10, 2010. — Access mode : <http://www.scitopics.com>. — Title from screen.
15. Endothelin-dependent vasoconstriction in human uterine artery: application to preeclampsia / Clotilde Dechanet, Aure'lie Fort, Elisabet Barbero-Camps [et al.] // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6. — Iss. 1: e16540. — P. 1—8.
16. Gao Z. Changes of plasma levels of type C natriuretic peptide in patients with pregnancy induced hypertension / Z. Gao, Y. Zhang, Z. Li // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2000. — № 35 (3). — P. 139—141.
17. Willerson J.T. Endothelial dysfunction / J.T. Willerson, D.J. Kereiakes // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2060—2061.

#### Сведения об авторах:

**Булаченко Ольга Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова.  
Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.  
**Васьків Оксана Владимировна** — аспірант каф. акушерства и гинекологии ФПО Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова.  
Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.  
Статья поступила в редакцию 04.01.2017 г.

## ДО УВАГИ АВТОРІВ!

### АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



УДК 618.36-02:618.393

І.М. Нікітіна

## Досвід використання розвантажувального акушерського пессарію у профілактиці невиношування при багатоплідній вагітності

Сумський державний університет, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):51-58; doi 10.15574/PP.2017.69.51

**Мета** — оцінити ефективність застосування розвантажувальних акушерських пессаріїв у жінок із багатоплідною вагітністю з високим ризиком невиношування.

**Пацієнти та методи.** Проаналізовано 40 випадків застосування розвантажувальних акушерських пессаріїв у вагітних із двійнями з ознаками невиношування у термінах 18–28 тижнів вагітності, які становили першу групу обстежуваних. Друга група — 12 вагітних із двійнятами, яким накладено шов на шийку матки з приводу істміко-цервікальної недостатності. Контрольна група — 18 вагітних із двійнею, яким призначено консервативну терапію. Проведено аналіз перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану неонатальної адаптації в обстежуваних групах.

**Результати.** Динаміка вкорочення шийки матки була значно повільнішою у пацієнток I групи, яким встановлено розвантажувальний акушерський пессарій. Це ефективний метод профілактики та лікування невиношування в жінок із багатоплідною вагітністю, зниження частоти пізнього абортів та передчасних пологів, перинатальних втрат. Передчасний розрив плодових оболонок відмічався у 7 (17,5%) пацієнток I групи, у 3 (25,0%) — II групи та у 5 (27,7%) — контрольної групи. У I групі обстежуваних термінові пологи відбулися у 34 (85,0%) випадках, у II групі — у 9 (75,0%) випадків, у контрольній — у 12 (66,6%) випадках. У контрольній групі перинатальні втрати становили 2,7%. У I групі перинатальних втрат не було. При оцінці стану неонатальної адаптації новонароджених обстежуваних груп відмічалася зниження росто-вагових показників у дітей II та контрольної групи, також зниження показників оцінки стану новонароджених за шкалою Апгар у II та контрольній групі.

**Висновки.** Методика застосування розвантажувального акушерського пессарію є патогенетично обґрунтованою у вагітних із багатопліддям і дає змогу пролонгувати вагітність до доношеного терміну у 85% жінок досліджуваної групи, знизити медикаментозне навантаження на вагітну та плід.

**Ключові слова:** багатоплідна вагітність, невиношування вагітності, розвантажувальний акушерський пессарій.

## Experience of using load-carrying cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy

I.M. Nikitina

Sumy State University, Ukraine

**Purpose** — to estimate efficiency of using load-carrying cervical pessaries in women with a multiple pregnancy and a high risk of preterm birth.

**Materials and methods.** The first group of the study consisted of 40 participants with twin pregnancies, whom were inserted load-carrying cervical pessaries considering the signs of preterm birth at 18–28 weeks of gestation. The 12 pregnant women with twin gestations of the second group were treated by applying cervical cerclage because of cervical insufficiency. The control group of 18 pregnant women with twin gestations received conservative treatment. The analysis of pregnancy follow-up, childbirth, postpartum period and neonatal adaptation in the survey groups were performed.

**Results.** The follow-up control revealed more slowly effacement of the uterine cervix in patients of the inserted pessaries group. It is the efficient method of prevention and treatment of miscarriage in women with multiple pregnancy that decrease the rates of late miscarriage and a loss, and preterm birth, and perinatal loss. The premature rupture of the foetal membrane was observed in 7 patients (17.5 %) of the first group, in 3 cases (25.0 %) of the II group and in 5 women (27.7%) of the control group. The full term delivery was observed in 34 patients (85.0 %) of the first group, in 9 cases (75.0 %) of the II group, and in 12 of patients (66.6%) in control group. The perinatal losses in the control group make up 2.7 %. While in the first group, no perinatal losses were noticed. In making an assessment of postnatal adaptation of neonates of all survey groups, the reducing body mass index was reported in the second and control groups, as well as the decrease of Apgar score was recorded in the same groups.

**Conclusions.** Treatment with a load-carrying cervical pessary is a pathogenetic therapy in pregnant women with multiple pregnancy and allowed to prevent pre-time birth in women with twin gestations in 85 % of women according to our study, reduce the administration of medications and its harm on pregnant woman and foetus.

**Key words:** multiple pregnancy, miscarriage, load-carrying cervical pessary.

## Опыт применения разгружающего акушерского пессария в профилактике невынашивания при многоплодной беременности

И.Н. Никитина

Сумской государственной университет, Украина

**Цель** — оценить эффективность применения разгрузочных акушерских пессариев у женщин с многоплодной беременностью с высоким риском невынашивания.

**Пациенты и методы.** Проанализированы 40 случаев применения разгрузочных акушерских пессариев у беременных с двойней с признаками невынашивания в сроках 18–28 недель беременности, которые составили первую группу обследуемых. Вторая группа — 12 беременных с двойней, которым был наложен шов на шейку матки по поводу истмико-цервикальной недостаточности. Контрольная группа — 18 беременных с двойней, которым назначалась консервативная терапия. Проведен анализ течения беременности, родов, послеродового периода и состояния неонатальной адаптации в обследуемых группах.

**Результаты.** Динамика укорочения шейки матки была значительно медленнее у пациенток I группы, которым установлен разгрузочный акушерский пессарий. Это является эффективным методом профилактики и лечения невынашивания у женщин с многоплодной беременностью, снижения частоты позднего аборта и преждевременных родов, перинатальных потерь. Преждевременный разрыв околоплодных оболочек наблюдался у 7 (17,5%) пациенток I группы, у 3 (25,0%) — II группы и у 5 (27,7%) — контрольной группы. В I группе обследуемых срочные роды произошли в 34 (85%) случаях, во II группе — у 9 (75,0%) случаях, в контрольній — у 12 (66,6%) случаях. В контрольній групі перинатальні втрати становили 2,7%. В першій групі перинатальних втрат не було. При оцінці стану неонатальної адаптації новонароджених досліджуваних груп прослідковувалося зниження росто-вагових показників у дітей II і контрольної груп, а також показників оцінки стану новонароджених по шкалі Апгар во II і контрольній групах.

**Выводы.** Методика применения разгрузочного акушерского пессария является патогенетически обоснованной у беременных с многоплодием и позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока у 85% женщин обследуемой группы, снизить медикаментозную нагрузку на беременную и плод.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность, невынашивание беременности, разгружающий акушерский пессарий.

**Вступ**

Останнім часом у світі спостерігається значний приріст кількості багатоплідних вагітностей. Це зумовлено широким впровадженням у практику охорони здоров'я різноманітних методик лікування неплідності різного генезу, у тому числі застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), вживанням гормональної контрацепції, збільшенням середнього віку вагітних. За останні 5 років відмічається збільшення питокої ваги багатоплідних пологів на 21,5%. Водночас, виникають нові наукові питання щодо особливостей клінічного перебігу гестаційного періоду в жінок із багатоплідною вагітністю. Зростання кількості багатоплідних пологів приводить до значного збільшення числа гестаційних ускладнень, підвищення питокої ваги кесаревих розтинів, ускладнень у пологах та післяпологовому періоді, підвищення показника перинатальної смертності, порушення процесів неонатальної адаптації новонароджених [1, 2, 10]. Тому пацієнтки з багатоплідною вагітністю відносяться до групи високого ризику перинатальних ускладнень. При багатоплідній вагітності показник перинатальної смертності у п'ять разів вищий за відповідне значення при одноплідній, антенатальна загибель плода у чотири рази вища, а неонатальна смертність — у шість разів [7, 9].

Основною причиною перинатальної смертності при багатоплідній вагітності є недоношеність. У більшості випадків самовільне переривання вагітності має повторюваний характер, що свідчить про наявність факторів, які провокують такий розвиток подій [1, 2, 7]. Частота передчасних пологів при багатоплідді становить 54,3% порівняно з 9,7% при одноплідній вагітності [6, 9]. Втрачені вагітності складають майже 17% від усіх бажаних вагітностей, при цьому 75–80% викиднів трапляються на ранніх термінах, і, на жаль, відсутня тенденція до зниження цих показників [2, 10, 11]. Близько половини вагітностей двійнею перериваються до 36 тижнів вагітності. За даними J. Lumley (1993), в Європі 17% багатоплідних вагітностей перериваються у 20–27 тижнів, 21% — у 28–31 тиждень, 17% пологів відбуваються у період 32–36 тижнів гестації. У зв'язку з цим максимальне пролонгування багатоплідної вагітності є важливою умовою зниження перинатальної захворюваності та смертності в даної групи пацієнток високого ризику.

Трансвагінальний моніторинг при багатоплідній вагітності несе цінну інформацію про стан шийки матки (довжину, внутрішній зів, цервікальний канал) і сприяє своєчасному формуванню групи підвищеного ризику щодо невиношування вагітності. Впровадження трансвагінального ультразвукового дослідження для оцінки шийки матки під час вагітності вперше запропоноване J. Brawn et al. у 1986 р. На даний час трансвагінальна ехографія є практично безальтернативним методом дослідження, яка використовується для характеристики шийки матки і дає змогу оцінити довжину шийки матки та стан внутрішнього зіву, маючи переваги над вагінальним пальцевим дослідженням та трансабдомінальною ехографією, і є надійним прогностичним критерієм у діагностиці загрози передчасного переривання вагітності [5, 7, 8].

Доведено, що на сьогоднішній день не існує жодного ефективного способу профілактики передчасних пологів при багатоплідній вагітності. Перерозтягнення нижнього сегменту матки та надмірний тиск на шийку матки зазвичай спричиняють розвиток істміко-цервікальної недостатності (ІЦН). Сучасні літературні видання недостатньо висвітлюють проблему застосування розвантажувальних акушерських пессаріїв при загрозі переривання багатоплідної вагітності. Порівняльна оцінка використання хірургічного серкляжу та атравматичне застосування розвантажувальних пессаріїв довела високу ефективність і певні переваги останніх [3, 5, 10].

За даними рандомізованих досліджень F. Forester et al. та аналізу літературних джерел, можна зробити висновок про рівнозначність цих двох методів лікування ІЦН — хірургічного серкляжу та застосування розвантажувальних акушерських пессаріїв. Суттєвою перевагою останніх є простота і доступність методу, можливість уникнути хірургічного втручання та стаціонарного лікування вагітних.

**Мета** роботи — оцінити ефективність застосування розвантажувальних акушерських пессаріїв у жінок із багатоплідною вагітністю з високим ризиком невиношування.

**Матеріали та методи**

Наукове дослідження проводилось на базі Сумського обласного клінічного перинатального центру протягом 2015–2016 рр. До нього увійшли вагітні з дихоріальною діамніотичною

двійнею і точно встановленим терміном гестації, який визначався при ультразвуковому обстеженні до 18 тижнів вагітності. Із дослідження виключені пацієнтки із встановленими структурними та хромосомними аномаліями плода, а також із монохоріальною двійнею у зв'язку з високим ризиком розвитку синдрому фетофетальної гемотрансфузії (СФФТ) та можливою необхідністю дотримоного розродження. Не включалися також пацієнтки за наявності трійні та більшої кількості плодів та за наявності протипоказань до використання розвантажувальних акушерських пессаріїв.

У дослідженні аналізувалися 40 випадків застосування розвантажувальних акушерських пессаріїв у вагітних із дихоріальною двійнею з ознаками невиношування у термінах 18–28 тижнів вагітності, які становили першу групу обстежуваних. До другої групи увійшло 12 вагітних із дихоріальною двійнею, яким був накладений шов на шийку матки з приводу ІЦН. Контрольну групу склали 18 вагітних із дихоріальною діамніотичною двійнею у терміні 18–28 тижнів вагітності, яким проводилася традиційна токолітична терапія з приводу загрози невиношування вагітності згідно з діючими клінічними протоколами (наказ МОЗ України № 624).

Середній вік обстежуваних основної групи дорівнював  $26 \pm 4,2$  року, вагітних контрольної групи —  $26 \pm 4,5$  року ( $p > 0,05$ ). За паритетом половина жінок з I групи були першовагітними, решта — мали повторні вагітності, з них в 11 жінок попередні вагітності закінчились нормальними пологам, у 9 — в анамнезі були самовільні викидні та штучні аборти. У 5 (41,6%) обстежуваних II групи дана вагітність була першою, решта 7 жінок мали повторні вагітності, причому у 6 (50%) в анамнезі були самовільні викидні та штучні аборти.

Нами вивчався загальний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, перебіг вагітності, пологів, динаміка стану шийки матки при прогресуванні багатоплідної вагітності. Крім клінічних методів обстеження та загальноприйнятих лабораторних досліджень, з метою оцінки загрози передчасного переривання вагітності проводилася трансвагінальна цервікометрія, а також оцінка стану шийки матки за Штембергом, де сума балів 5 і вище була показанням для профілактики та лікування загрози переривання вагітності.

Трансвагінальна цервікометрія проводилася за допомогою сучасного ультразвукового апа-

рату «MEDISON» з використанням трансвагінального датчика 6,5 МГц, у більш пізні терміни конвексних датчиків 3,5 і 5 МГц у двовимірному ехорежимі відповідно до термінів 10–13 тижнів, 16–22 тижні та 28–34 тижні вагітності. У I триместрі ультразвукова діагностика здійснювалася із застосуванням двох стандартних методик: трансвагінальної ехографії та трансабдомінального сканування з наповненим сечовим міхуром. Окрім дослідження плідного яйця та екстраембріональних структур, проводилося визначення типу плацентації. Для виконання трансвагінальної цервікометрії вагітну зі звільненим сечовим міхуром вкладали в літотомну позицію. Ультразвуковий датчик вводили в піхву, скеровуючи до переднього склепіння, при цьому намагалися не тиснути на шийку, щоб не спричинити її штучного видовження. Кращим вважається розташування датчика на відстані не менше 1 см від зовнішнього зіву. Після отримання сагітального розрізу шийки використовували ехогенну слизову ендцервіксу для дослідження внутрішнього вічка. Необхідною умовою при дослідженні була візуалізація цервікального каналу на всьому протязі. Кожне обстеження

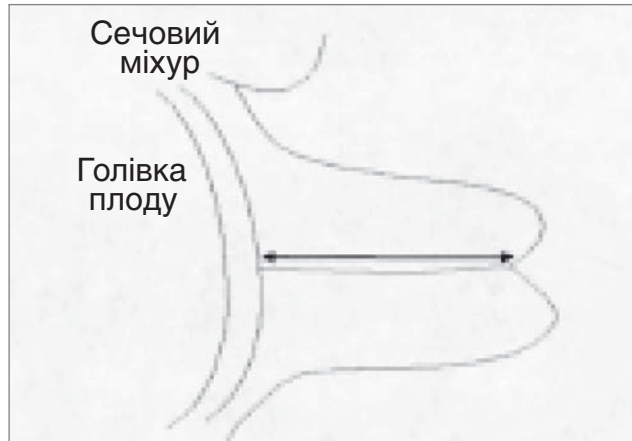


Рис. 1. Схема вимірювання довжини шийки матки при трансвагінальній цервікометрії

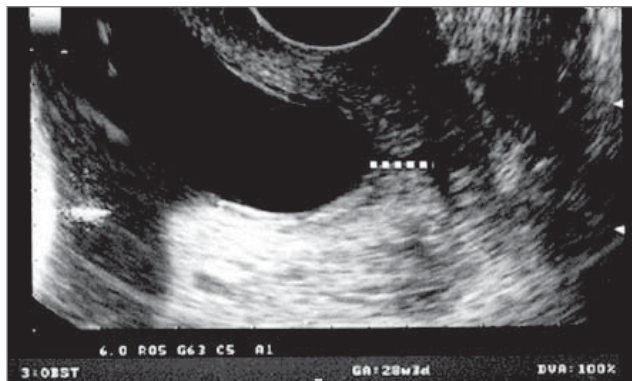


Рис. 2. Вимірювання довжини шийки матки при трансвагінальній цервікометрії



тривало близько 2–3 хвилини. Крім ультразвукового моніторингу шийки матки, при одноплідній вагітності здійснювалися стандартні фетометрія і плацентографія та визначення кількості навколоплідних вод.

Вимірювання довжини шийки матки проводилося від зовнішнього до внутрішнього зіву (рис. 1, 2).

При ультразвуковому дослідженні у I триместрі нами визначався тип плацентації у вагітних. Диференційний діагноз моно- і дихоріальної двійні в ранні терміни вагітності ґрунтувався на визначенні кількості плодових яєць, числа ембріонів у плодовому яйці, а також виявленні Т- або Y-ознаки при ретельному дослідженні міжплодової перетинки. Товщина міжплодової перетинки, котра є одним із діагностичних критеріїв хоріальності, коливалася від 0,8 до 1,1 мм при монохоріальній двійні та від 1,4 мм до 2,8 мм при дихоріальному типі плацентації. У більш пізні терміни вагітності додатковими критеріями типу плацентації слугували стать плодів, число плацент, а також відмінності в їх дозріванні (рис. 3, 4).

Основними критеріями загрози переривання вагітності вважалося вкорочення шийки матки до 2,0 см і більше, відкриття цервікаль-

ного каналу на 0,9 см і вище, величина відношення довжини шийки матки до її діаметру на рівні внутрішнього зіву — 1,16 см.

Пессарій виготовлений із біологічно інертного поліетилену. Розробником та виробником акушерських пессаріїв є фірма «Симург», Білорусія. Випускаються вони трьох розмірів. Для нехірургічного серкляжу значно частіше застосовуються пессарії другого розміру, які були встановлені 70% вагітних. Механізм дії пессарію полягає у зменшенні навантаження на шийку матки внаслідок перерозподілу внутрішньоматкового тиску плідного яйця, змиканні шийки матки стінками центрального отвору пессарію, формуванні вкороченої і частково відкритої шийки та зменшенні на неї тиску внаслідок фізіологічної сакралізації шийки матки та часткової передачі внутрішньоматкового тиску на передню стінку матки, збереженні слизової пробки. Показаннями до введення акушерського розвантажувального пессарію є: загроза невиношування вагітності у поєднанні з прогресуючими змінами шийки матки у пацієнток із багатоплідною вагітністю, у тому числі після застосування ДРТ, а також пацієнтки з багатопліддям, котрі мають в анамнезі викидні на пізніх термінах, передчасні пологи, звичне невиношування вагітності. Існують також протипоказання до введення акушерського пессарію: рецидивні кров'яністі виділення зі статевих шляхів у II–III триместрах вагітності, виражена ІЦН із пролабіюванням плідного міхура та порушенням його цілісності. При запальних захворюваннях піхви, шийки матки, зовнішніх статевих органів проводиться попередня санація інфекції з подальшим бактеріологічним контролем.

Пессарій вводили вагітним у стаціонарі. При спостереженні за жінками після введення пессарію проводилося регулярне бактеріологічне дослідження вагінальних мазків, трансвагінальна цервікометрія та контроль розташування пессарію кожних 3–4 тижні. У плановому порядку акушерський пессарій вилучався в 37 тижнів вагітності або з початком пологової діяльності. Після вилучення пессарію проводилась санація статевих шляхів вагінальним гелем Гінодек (Юрія-фарм), до складу якого входить декаметоксин та гіалуронова кислота, що має антибактеріальні та протизапальні властивості, у тому числі профілаксує післяпологові гнійно-септичні ускладнення.

Статистична обробка отриманих даних проводилася параметричними методами з викори-

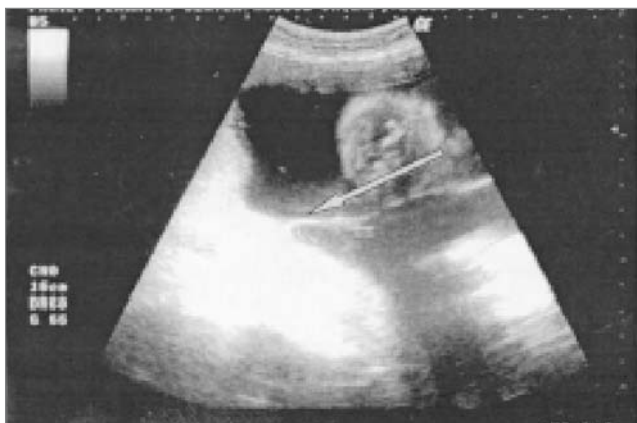


Рис. 3. Т-ознака при монохоріальній двійні



Рис. 4. λ-ознака при дихоріальному типі плацентації



Таблиця 1

**Довжина шийки матки в різні терміни гестації при фізіологічному перебігу одноплідної вагітності**

Термін гестації (тижні)	22–24	25–27	28–30	31–33	34–36	37–38
Довжина шийки матки (мм)	38,6±4,9	36,85±5,0	36,15±3,8	35,32±4,2	34,66±4,3	31,4±3,7

Таблиця 2

**Довжина шийки матки у обстежуваних вагітних з двійнею (мм)**

Термін вагітності, тижнів	Група		
	контрольна	друга	перша
До 15	37,5±5,6	32,2±5,43	35,2±4,3
16–18	33,2±4,3	33,3±4,6	34,0±3,9
19–21	31,3±3,8	31,04±5,5	33,3±4,2
22–24	27,5±4,5	30,9±3,7	32,2±4,9
25–27	26,7±3,6	26,7±3,5	31,2±4,5
28–30	25,1±2,5	22,5±3,9	30,2±4,1
31–33	21,8±3,2	18,3±4,2	27,2±4,0
34–36	20,7±3,1	15,6±4,3	23,8±3,1

станням комп'ютерних статистичних програм, із застосуванням варіаційно-статистичного методу аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера IBM PC Intel Celeron™ 556 МГц та прикладної програми роботи з електронними таблицями Microsoft® Excel 97 у середовищі Windows Millenium. Статистична обробка матеріалу здійснювалася методами варіаційної та парної статистики, а також застосовувався метод відмінності з використанням t-критерію Стюдента. Отримані результати вважалися достовірними, якщо коефіцієнт достовірності  $p$ , який знаходили по таблиці Стюдента, був меншим 0,05 [4].

**Результати дослідження та їх обговорення**

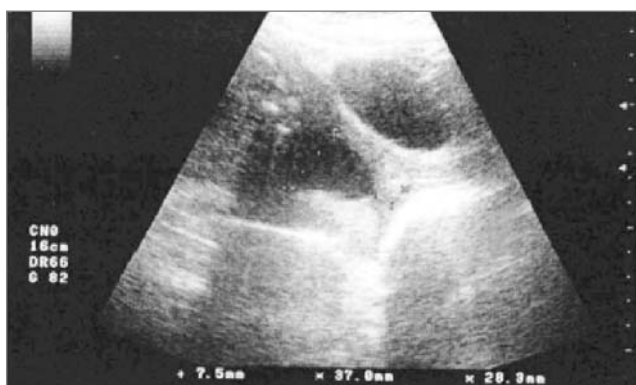
При трансвагінальній цервікометрії виявлено, що темпи вкорочення шийки матки при багатоплідній вагітності значно перевищували такі при одноплідній (табл. 1).

Так, у 22–24 тижні вагітності в нормі довжина шийки матки при багатоплідній вагітності становила  $33,2\pm4,5$  мм. При загрозі передчасних пологів довжина шийки матки дорівнювала  $19\pm2,3$  мм, при чому зміни шийки матки

проявлялися не тільки її укороченням, але й V- або U-подібним розкриттям внутрішнього зіву та цервікального каналу. У пацієток із двійнею довжина шийки матки  $<19$  мм є критерієм ризику «ранніх» передчасних пологів. Таким вагітним проводилася вищезазначена профілактична терапія загрози передчасних пологів.

Наші дослідження показали, що для багатоплідної вагітності характерним є прогресивне зменшення довжини шийки матки в міру збільшення гестаційного терміну (табл. 2).

Але вже до 22–24-го тижня при багатоплідді визначалися нижчі показники довжини шийки матки:  $27,5\pm4,5$  мм у пацієток контрольної групи проти  $30,9\pm3,7$  мм у I групі та  $32,2\pm4,9$  мм — у II групі (відмінності статистично не достовірні), порівняно з розмірами шийки матки при одноплідній вагітності, характерні для даного гестаційного терміну ( $36,8\pm5,2$  мм). Тобто, за даними таблиці 2, починаючи з цього терміну, темпи укорочення шийки матки при вагітності двійнею значно перевищували в жінок контрольної групи, котрі отримали лише токолітичну терапію. Динаміка вкорочення шийки

**Рис. 5.** Виражене вкорочення шийки матки у вагітної I групи**Рис. 6.** Відкриття внутрішнього зіву (Y-подібної форми) у пацієтки I групи, 24–25 тижнів гестації

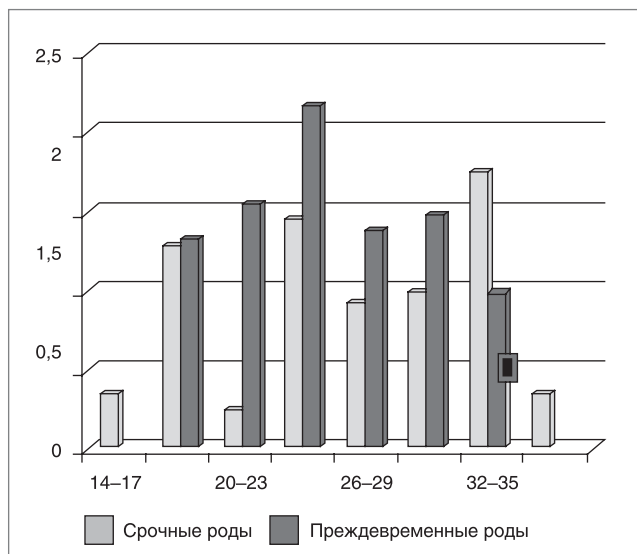


Рис. 7. Швидкість вкорочення шийки матки при вагітності двійнею

матки була значно повільнішою в пацієнток I групи, яким встановлено розвантажувальний акушерський пессарій (рис. 5).

При оцінці стану внутрішнього зіву звертало увагу те, що майже в половини (47%) пацієнток із багатоплідністю, які народили в строк, відкриття внутрішнього зіву різного ступеня вираженості зазначалося вже в 23–27 тижнів вагітності (рис. 6).

У довжині шийки матки в пацієнток із моно-і дихоріальною двійнею, а також у першотата повторнонароджуючих не відмічалося достовірних відмінностей. У довжині шийки матки в пацієнток із багатоплідною вагітністю, що наступила мимовільно і після екстракорпорального запліднення, також не відмічалося різниці.

За даними рис. 7, у пацієнток із багатоплідністю, які народили передчасно, найбільші відмінності в темпах укорочення довжини шийки матки порівняно з тими, що народили в строк, відзначалися на 20–23-му тижні, коли швидкість потижневого укорочення шийки матки у 6,8 разу перевищувала таку в пацієнток, які народили в строк (1,57 мм/тиждень проти 0,23 мм/тиждень). Подібна тенденція динаміки довжини шийки матки зберігалася протягом усієї вагітності.

Однак, починаючи з терміну 22–24 тижні у пацієнток II групи швидкість укорочення шийки матки була значно більш вираженою: 5,53 мм/тиждень проти 2,33 мм/тиждень проти пацієнток, котрим був запропонований консервативний серкляж за допомогою розвантажувального акушерського пессарію. При терміні настання пологів у 32–35 тижнів довжина шийки матки становила  $28 \pm 3,8$  мм



Рис. 8. U-подібне розширення внутрішнього зіву у вагітній II групи у 24 тижні (пологи у 30 тижнів)

у 25–27 тижнів, а при передчасних пологах до 32 тижнів шийка матки була в  $1,47$  разу коротше —  $19 \pm 3,2$  мм. При цьому, чим раніше наступали пологи при двійні, тим більш значущими були зміни з боку шийки матки, які виявлялися не тільки її укороченням, але й V- або U-подібним відкриттям внутрішнього зіву (рис. 8).

При виявленні патологічного біоценозу піхви проводилась санація вагінальним гелем Гінодек (Юрія-фарм), що має антибактеріальні та протизапальні властивості, у тому числі профілаксує післяпологові гнійно-септичні ускладнення. Видалення пессарію на фоні санації не проводилось. При введенні акушерського пессарію в жодній вагітній першої групи не відмічалося ускладнення в жодному з випадків, навіть при тривалому використанні пессарію протягом 20 тижнів, не виявлялися випадки трофічних ускладнень піхви. У 6 (12,5%) вагітних довелося проводити лікування кандидозу піхви до видалення пессарію. Токोलітична терапія згідно з наказом МОЗ України № 624 проводилась у 13 (32,5%) жінок за наявності скарг на біль унизу живота як до, так і після введення пессарію.

У I групі обстежуваних термінові пологи відбулися у 34 (85%) випадках, у II групі — у 9 (75,0%) випадків, у контрольній — 12 (66,6%) випадках. Перебіг пологів ускладнився передчасним відходженням навколоплідних вод у 7 (17,5%) пацієнток I групи, у 3 (25,0%) жінок II групи та у 5 (27,7%) вагітних контрольної групи, безводний проміжок не перевищував  $8,4 \pm 1,5$  год. та  $12,4 \pm 2,3$  год. відповідно ( $p < 0,05$ ). Середня тривалість пологів становила  $10,4 \pm 2,3$  год. у I групі,  $8,6 \pm 1,5$  год. — у II групі та  $9,5 \pm 2,6$  год. — у контрольній групі. Крововтрата в пологах через природні пологові шляхи дорівнювала в середньому в жінок

I групи —  $290 \pm 25$  мл,  $315 \pm 27$  мл у II групі та  $320 \pm 37$  мл у контрольній групі. Патологічна крововтрата під час пологів через природні пологові шляхи в обстежуваних групах не відмічалася.

Розродження шляхом кесарського розтину проводилося у 7 (17,5%) вагітних I групи, у 3 (25,0%) пацієнток II групи та у 5 (27,7%) вагітних контрольної групи. У I групі кесарів розтин виконувався у плановому порядку, показанням було тазове передлежання першого плода з двійні. У II групі операція проводилася у плановому порядку у двох випадках, у третьому випадку виконувалася ургентна операція кесаревого розтину з приводу передчасного відшарування плаценти у I періоді пологів. У контрольній групі планові операції проводилися у трьох випадках з приводу тазового передлежання першого плода, у двох наступних випадках виконувався ургентний кесарів розтин із приводу дистресу плода в пологах у терміні 35 та 36 тижнів вагітності.

У контрольній групі при проведенні консервативної токолітичної терапії 18 жінкам передчасні пологи мали місце у 6 (33,3%) вагітних, перинатальні втрати становили 2,7% (1 новонароджений). У 12 вагітних II групи, яким проводилося хірургічне лікування ІЦН, в 1 випадку розвинувся хоріоамніоніт, у зв'язку з цим була призначена антибактеріальна терапія та знятий циркулярний шов, у цієї вагітної пологи відбулися у терміні 28 тижнів та мала місце перинатальна втрата одного новонародженого, що склало 4,1%. У I групі перинатальні втрати не відмічалися.

Тривалість перебування в стаціонарі становила в середньому  $12 \pm 1,2$  дня в жінок I групи,  $18 \pm 1,6$  дня у II групі та  $21 \pm 1,3$  дня — в обстежуваних контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

При вивченні стану неонатальної адаптації новонароджених обстежуваних груп відмічали-

ся такі результати. Середня вага новонароджених I групи становила  $3245 \pm 280$  г, у II групі —  $2865 \pm 365$  г, у контрольній групі —  $2975 \pm 325$  г ( $p > 0,05$ ). Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар, відповідно на 1 і 5-й хвилини, була відповідно: у новонароджених I групи —  $7,5 \pm 1,4$  та  $8,4 \pm 1,3$  балу, у II групі —  $7,3 \pm 1,6$  та  $8,2 \pm 1,1$  балу, у контрольній групі —  $7,2 \pm 1,6$  та  $8,6 \pm 1,2$  балу ( $p_1 - p_2 > 0,05$ ).

## Висновки

Таким чином, за результатами проведеного дослідження можна зробити висновки:

Використання розвантажувального акушерського пессарію є ефективним методом профілактики та лікування невиношування у вагітних із багатоплідною вагітністю, зниження частоти пізнього абортів та передчасних пологів, перинатальних втрат за рахунок сумарного впливу, що призводить до змикання і сакралізації шийки матки, перерозподілу тиску плідного яйця, кращого формування вкороченої та частково розкритої шийки матки.

Методика застосування розвантажувального акушерського пессарію є патогенетично обґрунтованою у вагітних із багатопліддям і дає змогу пролонгувати вагітність до доношеного терміну у 85% жінок досліджуваної групи, знизити медикаментозне навантаження на вагітну та плід.

Використання розвантажувального акушерського пессарію має ряд переваг порівняно з хірургічним серкляжем, зокрема, безболісність і простота введення, можливість застосування методу в амбулаторних умовах, економічна доцільність, зниження ризику інфікування і травматизму в пологах.

Розвантажувальний акушерський пессарій не чинить негативного впливу на перебіг пологів, зростання числа випадків оперативного розродження і стан здоров'я новонароджених.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Баранов И.И. Перинатальные исходы при многоплодных родах / И.И. Баранов, З.З. Токова, А.А. Тадевосян // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 1. — С. 98—102.
2. Вдовиченко Ю.П. Багатоплідна вагітність: навчальний посібник. Ч. II (для викладача) / ред.: Ю.П. Вдовиченко, Н.Г. Гойда, О.М. Юзько. — Київ, 2011. — 360 с.
3. Занько С.Н. Предупреждение преждевременных родов с помощью акушерского разгружающего пессария / С.Н. Занько, А.Ю. Журавлев // Здоровоохранение. — 2009. — № 8. — С. 6—9.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
5. Михайлова В.В. Опыт использования акушерского разгружающего пессария у женщин с высоким риском преждевременных родов / В.В. Михайлова, Н.К. Рубан, С.В. Цемашко // Здоровье женщины. — 2008. — Т. 32, № 4. — С. 68—70.
6. Нікітіна І.М. Багатоплідна вагітність: навчальний посібник / І.М. Нікітіна, М.Л. Кузьоменська. — Суми: Університетська книга, 2014. — С. 55—57.

7. Особливості неонатальної адаптації новонароджених з двійні / І.М. Нікітіна, А.Б. Сухарев, А.В. Бойчук, С.А. Сміян // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. — Суми: СумДУ, 2016. — С. 264—271.
8. Современные проблемы многоплодной беременности / В.И. Краснопольский, С.В. Новикова, М.В. Капустина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — № 2. — С. 79—81.
9. Almonte L. Spontaneous and non-spontaneous twins: a comparasion study of preterm labor, preterm premature rupture of membranes, gestational age at delivery, maternal age, and len th of hospital stay / L. Almonte, M. Davis, C. Ward [et al.] // Twin Research and Human Genetics. — 2012. — Vol. 15, № 2. — P. 170.
10. Multicentre controlled trial of cerclage in women at moderate risk of preterm delivery / R. Renaud, P. Lazar, S. Guegun [et al.] // British Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2008. — № 91. — P 731—735.
11. The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology / T. Kuwata, S. Matusubara, A. Ohkuchi [et al.] // Twin Res. — 2004. — Vol. 7. — P. 223—227.

### Сведения об авторах:

**Никитина Ирина Николаевна** — к.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии Сумского государственного университета. Адрес: г. Сумы, ул. Санаторная, 31. Статья поступила в редакцию 24.01.2017 г.

## НОВОСТИ

### Модель женской репродуктивной системы обещает перевернуть медицину

Американские ученые создали миниатюрную реплику женской репродуктивной системы, используя ткани человека и мышей, передает ВВС.

Получилось устройство размером с ладонь. По словам специалистов, оно поможет больше узнать о болезнях репродуктивных тканей и органов. Еще это отличная тестовая система для испытания новых лекарств.

Конечная цель — забор клеток у человека и создание персональной модели его тела для тестирования схем лечения. На сегодняшний день устройство представляет собой набор кубов (каждый — это часть репродук-

тивной системы). В отдельном кубе можно найти живые клетки из яичников, фаллопиевых труб, матки, шейки матки и влагалища (в каждом — свои). Кубы соединены тонкими трубками, через которые перетекает жидкость (проходит по всей системе подобно крови).

Это также означает, что миниорганы способны общаться, используя гормоны. Нечто похожее происходит в теле женщины. Кстати, один из кубов — это печень. Данный орган важен для метаболизма препаратов, поэтому его включили в систему. Испытания показали: ткани в системе реагировали на циклические изменения и колебания гормонов.

**Источник: med-expert.com.ua**



УДК 618.56-06:618.14-002]-07-036.-092/.6

О.В. Булашенко<sup>1</sup>, Л.Р. Остап'юк<sup>1</sup>, В.О. Рудь<sup>1</sup>, А.С. Волошиновський<sup>2</sup>**Діагностика та прогнозування розвитку  
післяпологового ендометриту:  
новий погляд на проблему**<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна<sup>2</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка, м. Львів, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):59-64; doi 10.15574/PP.2017.69.59

**Мета** — провести удосконалення діагностики та прогнозування розвитку післяпологового ендометриту шляхом застосування методу флуоресцентної спектроскопії.**Пацієнти та методи.** Обстежено 120 породіль із післяпологовими ендометритами та 38 породіль із неускладненим перебігом післяпологового періоду (контрольна група). Для них проведено дослідження спектрально-флуоресцентних характеристик сироватки крові, у тому числі в процесі лікування.**Результати.** Показано, що достовірними ( $p < 0,05$ ) прогностичними факторами розвитку післяпологового ендометриту є наявність запальних захворювань нижнього відділу статевих шляхів, аномалій пологової діяльності та TORCH-інфекцій. Встановлено, що зниження інтенсивності флуоресценції та наявність довгохвильового зсуву є достовірними маркерами діагностики гнійно-запальних захворювань, у тому числі післяпологового ендометриту ( $p < 0,05$ ). У результаті порівняння чутливості, специфічності, позитивного відношення імовірностей, позитивної та негативної прогностичної цінностей показників лейкоцитозу та С-реактивного білка з достовірними маркерами гнійно-запальних захворювань для останнього методу отримані для них найкращі результати.**Висновки.** Спектрально-флуоресцентні характеристики сироватки крові є надійним маркером діагностики гнійно-запальних захворювань в акушерсько-гінекологічній практиці.**Ключові слова:** післяпологовий ендометрит, гнійно-запальні захворювання, метод флуоресцентної спектроскопії.**Diagnosis and prediction of postpartum endometritis: a new look at the problem**O. Bulavenko<sup>1</sup>, L. Ostap'yuk<sup>1</sup>, V. Rudt<sup>1</sup>, A. Voloshynovskiy<sup>2</sup><sup>1</sup> National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine<sup>2</sup> Ivan Franko National University of Lviv, Ukraine**Purpose** — to improve the diagnosis and prognosis of postpartum endometritis by applying the method of fluorescence spectroscopy.**Materials and methods.** The study involved 120 women with postpartum endometritis and 38 women with uncomplicated postpartum period (control group). Fluorescence spectral characteristics of blood serum, including repeat testing in the course of treatment, were studied.**Results.** It was shown that significant ( $p < 0,05$ ) prognostic factors of postpartum endometritis are the presence of inflammatory diseases of the lower genital tract, anomalies of labor activity and TORCH-infections. It was established that the decrease in fluorescence intensity and the presence of long-wavelength shift are reliable diagnostic markers of inflammatory diseases, including postpartum endometritis ( $p < 0,05$ ). Comparison of the sensitivity, specificity, positive probability ratio, positive and negative predictive values of leukocytosis and C-reactive protein with reliable markers of inflammatory diseases by means of the method mentioned above, were obtained the best results.**Conclusions.** Spectral-fluorescent properties of blood serum are the reliable markers for the diagnosis of inflammatory diseases in obstetric-gynecologic practice.**Key words:** postpartum endometritis, purulent-inflammatory diseases, method of fluorescence spectroscopy.**Діагностика и прогнозирование развития послеродового эндометрита: новый взгляд на проблему**O.B. Булашенко<sup>1</sup>, Л.Р. Остап'юк<sup>1</sup>, В.О. Рудь<sup>1</sup>, А.С. Волошиновський<sup>2</sup><sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, г. Вінниця, Україна<sup>2</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка, г. Львів, Україна**Цель** — провести совершенствование диагностики и прогнозирования развития послеродового эндометрита путем применения метода флуоресцентной спектроскопии.**Пациенты и методы.** Обследованы 120 рожениц с послеродовыми эндометритами и 38 рожениц с неосложненным течением послеродового периода (контрольная группа). Для них проведено исследование спектрально-флуоресцентных характеристик сыворотки крови, в том числе в динамике лечения.**Результаты.** Показано, что достоверными ( $p < 0,05$ ) прогностическими факторами развития послеродового эндометрита является наличие воспалительных заболеваний нижнего отдела половых путей, аномалий родовой деятельности и TORCH-инфекций. Установлено, что снижение интенсивности флуоресценции и наличие длинноволнового сдвига являются достоверными маркерами диагностики гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе послеродового эндометрита ( $p < 0,05$ ). В результате сравнения чувствительности, специфичности, положительного отношения вероятностей, положительной и отрицательной прогностической ценности показателей лейкоцитоза и С-реактивного белка с достоверными маркерами гнойно-воспалительных заболеваний для последнего метода получены для них лучшие результаты.**Выводы.** Спектрально-флуоресцентные свойства сыворотки крови являются надежным маркером диагностики гнойно-воспалительных заболеваний в акушерско-гинекологической практике.**Ключевые слова:** послеродовой эндометрит, гнойно-воспалительные заболевания, метод флуоресцентной спектроскопии.**Вступ**

Серед основних причин летальності Су світі сепсис посідає одну з домінантних позицій [1, 11, 18, 19, 21]. У 2014 р., за даними МОЗ України, акушерський сепсис вийшов на друге місце серед причин материнської смертності і становив 19,7% (перше місце — екстрагенітальна патологія — 22,7%). Акушерський сепсис виникає внаслідок інфекційних ускладнень після пологів, найчастішими серед

яких є післяпологовий ендометрит (ПЕ) і рано-ва інфекція. Загальна частота ПЕ в популяції породіль знаходиться в межах 2,6–7%, а в структурі післяпологових гнійно-септичних ускладнень вона перевищує 40%. Запізнена діагностика і нераціональне ведення породіль з ПЕ на даний момент пов'язане з поширеністю (10–40%) стертих і атипичних форм захворювання. Наявність стертих та атипичних форм ПЕ зумовлює активний пошук нових ефективних

методів його діагностики. Єдиним методом верифікації діагнозу ПЕ є гістологічне дослідження зішкрібу ендометрію. При проведенні порівняльної оцінки різних методів клінічно-лабораторної діагностики ПЕ, за даними ряду авторів [2, 3, 8, 9] встановлено, що найефективнішими з них є гістероскопія, визначення КОР і газів у виділеннях матки, ультрасонографічне дослідження органів малого тазу та бактеріологічне дослідження метроаспірату. Безумовно, ультразвукове дослідження органів малого тазу є простим методом, який є широко доступним, тому може використовуватися як скринінг та бути одним із перших інструментальних методів обстеження породіль при підозрі на розвиток запального процесу в післяпологовому періоді. Ґрунтовний аналіз показує, що в рамках згаданого підходу часто спостерігається як гіподіагностика, так і гіпердіагностика ендометритів. У зв'язку з цим не слід переоцінювати можливості використання цього методу, оскільки у 50–63% випадків ультразвукові ознаки ендометриту відсутні [15].

Гістероскопія є дещо точнішим методом діагностики ПЕ [5], але це інвазивний, високо-вартісний метод, що потребує проведення попереднього знеболення, не є широко доступним і придатним для проведення скринінгового дослідження в породіль.

Для того, щоб отримати результати КОР і провести бактеріологічне дослідження лохій у післяпологовому періоді, необхідно попередньо провести вакуум-аспірацію, вишкрібання стінок порожнини матки для отримання необхідного матеріалу. Водночас слід зазначити, що в даному випадку, як і при проведенні гістероскопії, треба проводити інвазивні маніпуляції, що призводить до додаткового стресу в породіль.

Визначення внутрішньоматкового тиску, температури, рН маткового вмісту, білків гострої фази запалення, ІЛ-1, прокальцитоніну, гістаміну, а також рівня концентрації ендотоксинів може дати цінну інформацію про наявність запального процесу в організмі породіль. При цьому згадані методи діагностики досить високовартісні і не є широко доступними в більшості медичних закладів, а також не дають змоги достовірно визначити локалізацію джерела інфекції. Останнє стосується і того випадку, коли у породіль наявна екстрагенітальна патологія та інші джерела інфекції в організмі.

Особливо перспективним на даному етапі діагностичних пошуків є використання фізич-

них методів дослідження, серед яких заслуговує на увагу метод флуоресцентної спектроскопії (МФС) [6, 10, 16]. Цей метод є дуже перспективним для розширення арсеналу сучасних методів діагностики гнійно-септичних ускладнень, особливо на початковому етапі їх виникнення. У роботах [12, 14, 20] детально вивчені можливості використання даного методу для діагностики сепсису і пресептичної патології для пацієнтів хірургічного профілю.

**Мета** роботи — провести удосконалення діагностики та прогнозування розвитку ПЕ шляхом застосування МФС.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 породіль із гістологічно підтвердженим діагнозом ПЕ, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні № 2 Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2 у 2013–2015 рр. Усі породіллі основної групи були поділені на три підгрупи, а саме: першу становили 53 породіллі з ПЕ, другу — 38 породіль з ПЕ, який розвинувся на фоні лохіометри або гематометри, третю — 29 породіль з ПЕ у поєднанні з лактостазом. Контрольну групу становили 38 породіль із неускладненим перебігом післяпологового періоду. Для дослідження використано клінічні, лабораторні, інструментальні та математично-статистичні методи. Серед інструментальних методів слід відзначити сонографічне дослідження матки та яєчників, бактеріологічне дослідження вмісту порожнини матки, гістологічне дослідження ендометрію і МФС.

Даний метод нами успішно використовувався для дослідження спектрів флуоресценції (СФ) сироватки крові (СК) хворих на сепсис. Виявлені зміни спектрально-флуоресцентних характеристик СК хворих на сепсис носять попередній доманіфестний характер: їх фіксують за 24–48 годин до появи очевидних клінічно-лабораторних ознак суттєвої зміни загальносоматичного статусу хворих (патент № 76953 України «Спосіб ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень за допомогою методу флуоресцентної спектроскопії») [12].

Експериментальною базою для проведення досліджень спектрально-флуоресцентних характеристик СК була лабораторія люмінесценції кафедри експериментальної фізики Львівського національного університету імені Івана Франка. Флуоресценція — це короткотривала люмінесценція, яка виникає внаслідок поглинання світла системою, що досліджується.

ся, і зумовлена переходом її молекул зі збудженого стану в основний. Спектри випромінювання флуоресценції — це залежність інтенсивності флуоресценції від довжини хвилі випромінювання. Дослідження проводилися з використанням спектрофлуориметра СМ 2203 (Білорусь). Об'єктами дослідження були проби СК породіль основної та контрольної груп [14].

Збудження СК проводилося світлом із довжиною хвилі 280 нм, що відповідало області оптимального збудження свічення триптофанового амінокислотного залишку сироваткового альбуміну людини.

Патогенетичним підґрунтям дослідження, яке проводилося, було те, що за наявності ендотоксикації в організмі відбуваються конформаційні зміни молекул альбуміну. До частини зв'язуючих центрів альбуміну приєднуються продукти метаболізму бактерій — ендотоксини, тому ці молекули стають «заблоковані ними» і не можуть повноцінно виконувати свої функції, у тому числі й транспортну. І хоч загальна кількість альбуміну може знаходитися в межах норми, його реальна «ефективна» концентрація знижується [7].

### Результати дослідження та їх обговорення

Критеріями включення породіль до основної групи для дослідження СФ їх СК був гістологічно верифікований діагноз ПЕ у післяпологовому періоді після одноплідної вагітності та їх згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення були післяпологовий період після багатоплідної вагітності, після антенатальної загибелі плода, соматичні захворювання у стадії декомпенсації, наявність в анамнезі у породіль первинного імунodefіциту, ВІЛ-інфекції, туберкульозу (легеневого та позалегового), а також наявність онкологічної патології.

Серед збудників інфекцій, виділених із матки при проведенні бактеріологічного дослідження, висіяні: *Escherichia coli* — у 30% випадках; *Staphylococcus aureus* — у 26%; *Enterococcus aureus* — у 12%; *Candida albicans* — у 8%. Питома вага інших збудників була незначною. Характерною особливістю сучасного ПЕ є його поліетіологічність. Ендоментрит може бути викликаний умовно-патогенними бактеріями, мікоплазмами, хламідіями, вірусами. Здебільшого це асоціації аеробних і анаеробних мікроорганізмів: стрептококи групи В, *Staphylococcus spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *G. vaginalis*, *C. trachomatis*. Велика розмаїтість

збудників, головним чином умовно-патогенних та їх асоціацій, позбавляє захворювання нозологічної специфічності, причому, коли інфекція викликана кількома видами збудників, то взаємопосилюється їх зростання і вірулентність.

Спочатку нами проводився аналіз стану здоров'я породіль основної та контрольної груп до вагітності, наявність у них обтяженого гінекологічного та акушерського анамнезу, екстрагенітальної патології. Детально вивчалися особливості перебігу вагітності (наявність загрози переривання вагітності та передчасних пологів, раннього та пізнього гестозів вагітних, TORCH-інфекцій, багатоводдя, перенесені гострі респіраторні захворювання під час вагітності), пологів (їх тривалість, інвазивні оперативні втручання в пологах, тривалість безводного періоду, наявність пологового травматизму, маса плода) та післяпологового періоду (усього 40 параметрів).

При проведенні математичного статистичного аналізу в рамках нашого дослідження нами для кожної з цих ознак визначався її внесок у ступінь ризику розвитку ПЕ шляхом обчислення статистичних показників, а саме, відносний ризик (ВР), довірчий інтервал (ДІ) та відносна похибка (р).

Після проведення відповідних розрахунків встановлено, що запальні захворювання нижнього відділу статевих шляхів виявлені у 17 осіб з ПЕ — 32,1% (ВР 17,47, 95% ДІ [2,21—138,24],  $p=0,007$ ), у 8 осіб з ПЕ і лохіометрою, гематометрою — 21,1% (ВР 9,87, 95% ДІ [1,17—83,35],  $p=0,03$ ), у 8 осіб з ПЕ і лактостазом — 2,8% (ВР 14,1, 95% ДІ [1,65—120,61],  $p=0,02$ ). Ця ознака була достовірною для всіх 120 породіль основної групи.

Аномалії пологової діяльності зустрічалися в пологах у 15 породіль з ПЕ — 28,3% (ВР 4,07, 95% ДІ [1,09—15,19],  $p=0,04$ ), у 13 осіб з ПЕ і лохіометрою, гематометрою — 34,2% (ВР 6,07, 95% ДІ [1,56—23,55],  $p=0,01$ ) і в 11 осіб з ПЕ і лактостазом — 37,9% (ВР 7,13, 95% ДІ [1,76—28,84],  $p=0,006$ ).

TORCH-інфекції відмічалися у 28 породіль з ПЕ — 52,8% (ВР 41,44, 95% ДІ [5,29—324,56],  $p=0,0004$ ), у 16 осіб з ПЕ і лохіометрою, гематометрою — 42,1% (ВР 26,91, 95% ДІ [3,33—217,14],  $p=0,002$ ) і у 9 пацієнток з ПЕ і лактостазом — 31,0% (ВР 16,65; 95% ДІ [1,97—141,01],  $p=0,01$ ).

Таким чином, отримані дослідження дають змогу зробити висновок, що достовірними ( $p<0,05$ ) прогностичними факторами ризику

розвитку ПЕ для всіх 120 породіль основної групи в рамках даного дослідження є наявність запальних захворювань нижнього відділу статевих шляхів ( $p=0,01$ ), аномалій пологової діяльності ( $p=0,006$ ) і TORCH-інфекцій ( $p=0,001$ ).

Для підгруп породіль із ПЕ та ПЕ і лохіометрою, гематометрою незалежними факторами ризику розвитку гнійно-запальних захворювань також є наявність інвазивних оперативних втручань у пологах (у 50 пацієнток з ПЕ — 94,3% (ВР 15,0, 95% ДІ [3,98–56,59],  $p=0,0001$ ), у 36 осіб з ПЕ і лохіометрою, гематометрою — 94,7% (ВР 16,2, 95% ДІ [3,41–77,08],  $p=0,0005$ )), екстрагенітальної патології (у 37 породіль з ПЕ — 69,8% (ВР 3,18, 95% ДІ [1,33–7,58],  $p=0,009$ ) і у 24 осіб з ПЕ, лохіометрою, гематометрою — 63,2% (ВР 2,36, 95% ДІ [0,94–5,92],  $p=0,07$ )), наявність гінекологічних захворювань (у 34 породіль з ПЕ — 64,2% (ВР 3,44, 95% ДІ [1,44–8,25],  $p=0,006$ ) і 25 осіб з ПЕ, лохіометрою, гематометрою — 65,8% (ВР 3,7, 95% ДІ [1,43–9,54],  $p=0,007$ ) та наявність обтяженого гінекологічного анамнезу (у 49 породіль з ПЕ — 92,5% (ВР 7,99, 95% ДІ [2,38–26,77],  $p<0,05$ ) та 37 осіб з ПЕ, лохіометрою, гематометрою — 97,4% (ВР 24,13, 95% ДІ [2,98–195,11],  $p=0,003$ )).

А для підгрупи жінок з ПЕ, що розвинувся на фоні лохіометри, незалежними факторами ризику розвитку ПЕ була також наявність протейнурії — 17 (44,7%), (ВР 5,34, 95% ДІ [1,71–16,62],  $p=0,004$ ), дистресу плода — 15 (39,5%), (ВР 4,30, 95% ДІ [1,37–13,51],  $p=0,01$ ) та наявність першої вагітності — 27 (71,1%), (ВР 2,45, 95% ДІ 0,95–6,33,  $p=0,06$ ).

При дослідженні спектрально-флуоресцентних характеристик СК вивчалися показники інтенсивності флуоресценції та довгохвильового зсуву спектрів її флуоресценції [1, 4, 11]. У пацієнток контрольної групи величина інтенсивності флуоресценції становила 0,86–1,0 відносних одиниць (в.о.). Якщо цей показник більший за 1, то це може бути наслідком зростання об'єму циркулюючої крові при вагітності або пов'язано з впливом інфузійної терапії. Підвищення цього показника не є прогностично несприятливою ознакою. А зниження цього показника до 0,8 і нижче свідчить про існування певного ризику щодо виникнення гнійно-септичних ускладнень. Але це ускладнення не обов'язково розвинеться — це пов'язано з багатьма факторами, з наявністю преморбідного фону та імунними особливостями організму пацієнток.

Слід зазначити, що зниження інтенсивності флуоресценції СК відмічалось у 47 (88,7%) породіль з ПЕ, ВР 2,25, 95% ДІ [1,50–3,37],  $p=0,0001$ , у 35 (92,1%) жінок з ПЕ і лохіометрою, гематометрою, ВР 2,33, 95% ДІ [1,56–3,50],  $p<0,0001$  і у 27 (93,1%) жінок з ПЕ і лактостазом, ВР 2,34, 95% ДІ [1,57–3,54],  $p<0,0001$ . Слід зауважити, що в контрольній групі зниження інтенсивності флуоресценції спостерігалось у 15 породіль (39,5%), тоді як в основній групі — у 109 породіль (90,8%), ВР 2,30, 95% ДІ [1,55–3,42],  $p<0,0001$ . Дані відмінності для основної та контрольної груп дослідження дозволяють використовувати даний показник для діагностики та прогнозування розвитку ПЕ в акушерсько-гінекологічній практиці.

Положення максимуму смуги флуоресценції ( $\lambda_{\max}$ ) в нормі в осіб контрольної групи знаходилася в межах від 330,1 до 335,1 нм. Зсув у короткохвильову область (менше 330,1 нм) не є прогностично несприятливою ознакою. А зсув у довгохвильову область свідчить про ризик розвитку гнійно-септичних ускладнень. Слід відзначити [14], що з віком відбувається стандартний поступовий плавний довгохвильовий зсув СФ СК.

Довгохвильовий зсув СФ СК спостерігався: у 26 (49,1%) породіль з ПЕ, ВР 18,64, 95% ДІ [2,64–131,47],  $p=0,003$ , у 10 (26,3%) жінок з ПЕ і лохіометрою, гематометрою, ВР 10,0, 95% ДІ [1,34–74,33],  $p=0,02$  і у 10 (34,5%) породіль з ПЕ і лактостазом, ВР 13,1, 95% ДІ [1,78–96,6],  $p=0,01$ . У контрольній же групі довгохвильовий зсув СФ СК фіксувався лише в 1 породіллі (2,6%), тоді як в основній групі в цілому він виявлявся всього у 46 породіль (38,3%), ВР 14,57, 95% ДІ [2,08–102,11],  $p=0,007$ . Проведений аналіз показника положення максимуму флуоресценції ( $\lambda_{\max}$ ) свідчить, що довгохвильовий зсув при ПЕ є достовірною ознакою, що дає змогу використовувати його для діагностики ПЕ та прогнозування його перебігу (його наявність є прогностично несприятливою ознакою, що вимагає відразу обрання активної лікувальної тактики з метою запобігання розвитку акушерського сепсису).

Після цього проводилося визначення валідності МФС та порівняння отриманих результатів із відповідними результатами, отриманими при дослідженні С-реактивного білка та лейкоцитозу. Останні були взяті як сучасний «золотий стандарт» діагностики гнійно-запальних захворювань. Нами проводилося визначення чутливості, специфічності, позитивного та негативного відношення імовірностей, позитивної та



негативної прогностичної цінності результатів дослідження СК пацієнток при використанні усіх трьох вищезазначених методів діагностики. Так, показники спектрально-флуоресцентних характеристик відрізнялися достатньо високою чутливістю (100,0% при 95% ДІ, 90,0–100,0%) та специфічністю (80,0% при 95% ДІ, 44,4–97,5%). При визначенні СРБ у СК чутливість вказаного методу становила 92,9% (95% ДІ, 76,5–99,1%), проте специфічність була низькою 41,2% (95% ДІ, 18,4–67,1%). Високі показники кількості лейкоцитів також відзначалися високими показниками чутливості, проте показник специфічності був занадто низьким — 73,3% (95% ДІ, 54,1–87,7%) та 10,0% (95% ДІ, 0,25–44,5%), відповідно. У подальшому, для досягнення поставленої мети наявного етапу проспективного дослідження вираховувалися позитивні та негативні відношення імовірності. При цьому позитивне відношення імовірності вважалося за співвідношення між імовірністю позитивного результату тесту, враховуючи наявність ПЕ, та імовірністю позитивного результату тесту, враховуючи відсутність ПЕ, а негативне — співвідношення між імовірністю негативного результату даного тесту та імовірністю негативного результату тесту, враховуючи відсутність ПЕ у породіль. Отримані нами в ході дослідження результати підтвердили значущість попередніх тестів (специфічність і чутливість методів дослідження), позитивне відношення імовірності для тестів із визначення спектрально-флуоресцентних характеристик СК становило 5,0 при 95% ДІ 1,45–17,3, за показниками сироваткової концентрації СРБ — 1,6 при 95% ДІ, 1,05–2,4, за наявністю лейкоцитозу, у периферійній крові — 0,81 при 95% ДІ, 0,6–1,1.

Показники негативного відношення імовірності розподілилися таким чином: МФС — 0; СРБ — 0,2 при 95% ДІ, 0,04–0,7 та лейкоцитоз — 2,7 при 95% ДІ, 0,4–18,8.

Щодо показників позитивної (ППЦ) та негативної (ПНЦ) прогностичної цінності проводилася оцінка імовірності того, що ПЕ наявний, коли тест позитивний (для ППЦ), і того, що ПЕ у породіль відсутній, коли тест негативний (для ПНЦ).

Для МФС вищезазначені результати становили 94,6% (ППЦ) при 95% ДІ, 81,8% — 96,3% та 100% (ПНЦ) відповідно. При використанні, в якості діагностичного маркера, СРБ у СК показник ППЦ був у середньому 72,7% при 95% ДІ, 54,8–85,8%, тоді як результат ПНЦ діагностувався у 77,8% при 95% ДІ, 40,0–97,2%.

Проведене дослідження з визначення методу ранньої діагностики ПЕ у породіль дало змогу систематизувати результати динамічної оцінки за провідними патогенетичними механізмами розвитку ПЕ. Об'єктивізація кількісних параметрів, які характеризували запальний потенціал, дозволила обґрунтувати предикторну значущість ряду тестів. Визначення факторів ризику та виділення груп ризику не визначають наявності пуерпальної септичної патології, тому що можливість клінічної маніфестації, крім стратифікації факторів ризику, залежить від багатьох факторів. Але фактори ризику дозволяють виділити групу в популяції вагітних жінок, де можливість ПЕ найбільша.

За отриманими даними, при ранній доназлогічній діагностиці ПЕ, за допомогою визначення лейкоцитозу, ми дійшли висновку, що ППЦ вищевказаної методики становила 71,0% при 95% ДІ, 52,0–85,8%, тоді як ПНЦ була надзвичайно низькою — 11,1% при 95% ДІ, 0,28–48,25% відповідно.

## Висновки

Таким чином, дослідження на предмет раннього виявлення ризику розвитку ПЕ у популяції породіль, виділеної на підставі факторів ризику незалежно від клінічного анамнезу та скарг, є найбільш інформативним та оптимальним з точки зору своєчасного призначення адекватної терапії. Отримані на проведеному етапі нашого дослідження результати свідчать, що використання МФС у породіль групи ризику (чутливість методу — 100%, специфічність — 80,0% позитивне відношення імовірності — 5,0, ППЦ — 94,6% та ПНЦ — 100%) дозволяють достовірно діагностувати ПЕ та прогнозувати формування післяпологової септичної патології надалі. Дослідження спектрально-флуоресцентних характеристик СК породіль з ПЕ в динаміці дають змогу вчасно призначити ефективне лікування та запобігти розвитку акушерського сепсису. Отримані результати свідчать, що спектрально-флуоресцентні характеристики СК є надійним маркером діагностики післяпологових гнійно-запальних захворювань в акушерсько-гінекологічній практиці. У разі виявлення в післяпологовому періоді зниження інтенсивності флуоресценції СК породіль менше 0,8 в.о. та довгохвильового зсуву СФ СК, стан здоров'я таких жінок слід вважати загрозливим щодо можливості виникнення післяпологових гнійно-септичних ускладнень

та необхідно вживати заходів щодо профілактики їх розвитку. Зсув максимуму СФ СК при гнійно-септичних станах у довгохвильову

область слід вважати прогностично несприятливою ознакою, що потребує проведення невідкладних ефективних лікувальних заходів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Апробація методу флуоресцентної спектроскопії для діагностики післяпологових гнійно-септичних ускладнень / О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк, В.О. Рудь, А.С. Волошиновський // Вісник ВНМУ. — 2015. — № 19 (1). — С. 161—167.
2. Астахов В.М. Этиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика послеродового эндометрита / В.М. Астахов, В.В. Свиридова, Г.В. Былым // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. — 2000. — № 4 (9). — С. 77—84.
3. Бойко В.І. Ехографічні особливості при різних варіантах гнійно-запальних ускладнень після кесарева розтину / В.І. Бойко // Акушерство та гінекологія. — 2006. — № 6. — С. 65—69.
4. Вдосконалення ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень: інформаційний лист / Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України. — Київ, 2014. — 4 с.
5. Воронін К.В. Гістероскопія у діагностиці та лікуванні різноманітних форм післяпологового ендометриту / К.В. Воронін, Т.С. Петрашенко, Т.В. Демченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. № 3 (379). — С. 115—117.
6. Грызунов Ю.А. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Ю.А. Грызунов, Г.Е. Добрецов (ред.). — Москва : ГЭОТАР-медиа, 1998. — 440 с.
7. Грызунов Ю.А. Проведение измерений параметров ЭКА и ОКА на анализаторе АКЛ-01 в Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Ю.А. Грызунов, Г.Е. Добрецов. — Москва: ГЭОТАР-медиа, 1998. — С. 104—107.
8. Краснополский В.И. Акушерский сепсис как репродуктивная проблема / В.И. Краснополский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 38—42.
9. Краснополский В.И. Реальные пути снижения частоты кесарева сечения в условиях современного взгляда на перинатальную смертность / В.И. Краснополский, Л.С. Логутова // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 3. — С. 15—20.
10. Лакович Дж. Основы флуоресцентной спектроскопии / Дж. Лакович. — Москва : Мир; 1986, — 496 с.
11. Обґрунтування доцільності застосування методу флуоресцентної спектроскопії в комплексній діагностиці післяпологового ендометриту / О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк, В.О. Рудь, А.С. Волошиновський // Здоров'я жінки. — 2016. — № 3 (109). — С. 71—75.
12. Пат. №76953 Україна. А61В 17/00 G01N 33/48, G01N 21/64. Герич І.Д., Булаченко О.В., Остап'юк Л.Р., Волошиновський А.С., Мягкота С.В. Спосіб ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень за допомогою методу флуоресцентної спектроскопії. № 201207441; заявл. 19.06. 2012; опубл. 25.01.2013. Бюл. №2.
13. Серов В.Н. Профилактика материнской смертности / В.Н. Серов // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 7 (1). — С. 4—10.
14. Флуоресцентна спектроскопія: можливості застосування в медичній практиці / І.Д. Герич, О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк [та ін.]. — Львів: Ліга-Прес, 2015. — 366 с.
15. Хачкарузов С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки / С.Г. Хачкарузов. — Санкт-Петербург, 2004. — 661 с.
16. Черницкий Е.А. Спектральный люминесцентный анализ в медицине / Е.А. Черницкий, Е.И. Слободянина. — Минск: Наука и техника, 1989. — 141 с.
17. Acosta C. Severe maternal sepsis in the UK, 2011—2012: a national case-control study / C. Acosta // PLoS Med. — 2014. — № 11 (7). — P. e1001672.
18. Cantwell R. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006—2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom / R. Cantwell // BJOG. — 2011. — № 118 (1). — P. 1—203.
19. Clark S. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery / S. Clark // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 199 (1). — 36.e1—36.e5.
20. Gerych I. Spectral-fluorescent properties of serum as a reliable marker for early diagnosis of sepsis / I. Gerych, O. Bulavenko, L. Ostapiuk // Journal of Gynecology and Obstetrics. — 2014. — № 2 (5). — С. 71—74. doi: 10.11648/j.ggo.20140205.11.
21. J. Van Dillen. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome / J. van Dillen // Curr Opin Infect Dis. — 2010. — Vol. 23 (3). — P. 249—254.

## Сведения об авторах:

**Булаченко Ольга Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

**Остап'юк Л. Р.** — соискатель каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

**Рудь Виктор Алексеевич** — д.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

**Волошиновський А.С.** — Львовский национальный университет имени Ивана Франка. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Статья поступила в редакцию 30.01.2017 г.

УДК 618.1-085-089:616.891-072.8

В.Л. Дронова<sup>1</sup>, О.І. Дронов<sup>1,2</sup>, Р.С. Теслюк<sup>1</sup>

## Психологічний стан пацієнток у до- та післяопераційному періодах з гінекологічною та хірургічною патологією, методи його визначення (літературний огляд праць)

<sup>1</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):65-69; doi 10.15574/PP.2017.69.65

На основі аналізу сучасної наукової літератури висвітлено дані про особливості психологічного стану пацієнтів, які підлягають хірургічному втручанню та в післяопераційному періоді. Визначено найбільш інформативні методики для дослідження психологічного стану пацієнток (шкала тривоги Спілбергера—Ханіна та депресії Бека).

**Ключові слова:** психологічний стан пацієнток, перед- і післяопераційний періоди, гінекологічна та хірургічна патологія, шкала тривоги Спілбергера—Ханіна та депресії Бека.

### The psychological status of patients in pre- and postoperative periods with gynaecological and surgical pathology, and methods of its determination (a literary review)

V. Dronova<sup>1</sup>, O. Dronov<sup>1,2</sup>, R. Teslyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Based on the analysis of contemporary scientific literature, the data about the peculiarities of psychological status of patients prior to the operation and in the postoperative period are clarified in the article. The most informative methodologies for investigation of the psychological status of patients are determined (such as Spielberger—Khanin Anxiety Scale and Beck's depression inventory).

**Key words:** psychological status of patients, pre- and postoperative periods, gynaecological and surgical pathology, Spielberger-Khanin Anxiety Scale, Beck's depression inventory.

### Психологическое состояние пациенток в до- и послеоперационном периодах с гинекологической и хирургической патологией, методы его определения (литературный обзор работ)

В.Л. Дронова<sup>1</sup>, А.И. Дронов<sup>1,2</sup>, Р.С. Теслюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

На основе анализа современной научной литературы освещены данные об особенностях психологического состояния пациенток, подлежащих хирургическому вмешательству и в послеоперационном периоде. Определены наиболее информативные методики для исследования психологического состояния пациенток (шкала тревоги Спилбергера—Ханина и депрессии Бека).

**Ключевые слова:** психологическое состояние пациенток, пред- и послеоперационный периоды, гинекологическая и хирургическая патология, шкала тревоги Спилбергера—Ханина и депрессии Бека.

Досвід світової науки у сфері психології та психосоматики визначає, що характеристика психіки, емоційні переживання та реакції пацієнтів пов'язані зі зміною фізичного стану, можуть визначати перебіг захворювання, ефект від проведеного лікування. Розуміння психофізіологічних показників, змін психіки пацієнта дає змогу проводити ефективну психопрофілактику та психокорекцію [1, 5].

На сьогодні широко розглянуті та висвітлені питання психологічного стану пацієнтів із психічною та соматичною захворюваністю. Але маловивченим залишається емоційна сфера пацієнтів, які підлягають хірургічному втручанню. Хірургічне втручання за своєю природою майже завжди породжує у хворих, крім місцевої больової реакції, складну гаму різноманітних душевних переживань (занепокоєння або твердість духу, довіру чи недовіру, терпіння або нетерпіння, подяку або озлобленість). Психіка хворого може травмуватися на

всіх етапах хірургічного лікування — від поліклініки або приймального відділення лікарні, де він вперше зустрічається з хірургом, до операційної, де піддається хірургічному втручанню, та палати, де проходить післяопераційний етап одужання, у період якого хворий контактує не лише з лікарями, але й з медичним персоналом, іншими пацієнтами, родичами [2, 15].

Останнім часом все більша увага приділяється дослідженню показників емоційного стану і змісту переживань хворих, що знаходяться в умовах хірургічної клініки. Стан очікування і невизначеності результату, в якій перебуває пацієнт перед операцією, може спровокувати розвиток різних невротичних, тривожно-фобічних розладів, хворі в період очікування хірургічної операції схильні до певних змін в емоційній сфері. У них можуть виявлятися підвищені значення загальної тривожності й емоційного дискомфорту. Це проявляється в тому, що в період перебування

в стаціонарі у пацієнтів виникають розлади сну, швидка стомлюваність, млявість і пасивність, емоційні порушення. Такі пацієнти часто відчують власну безпорадність і непотрібність, катастрофічність, що насувається [16].

У проспективних дослідженнях при тривалому спостереженні за великими контингентами людей середнього віку доведено, що пацієнти з надлишковою реакцією при психо-емоційному стресі становлять групу осіб підвищеного ризику розвитку станів психічної дезадаптації та різноманітних хронічних (психо-)соматичних захворювань [3, 5].

За даними літератури, у пацієнтів значно виражені порушення за типом «соматизації тривоги». Скарги хворих фіксуються на тілесному дискомфорті, який пов'язаний з кардіологічною, гастроентерологічною, неврологічною та іншими системами. Пацієнти суб'єктивно оцінюють власне соматичне здоров'я дуже низько (що не відповідає об'єктивним даним та спостереженням лікарів відділення), часто відчують слабкість, нудоту й запаморочення, біль у серці і шлунку. Поряд із соматизацією в пацієнтів виявляються обсесивно-компульсивні, депресивні, тривожні, фобічні симптоми. У даному випадку у хворих чітко простежується тривожно-депресивний настрій із нав'язливими негативними думками щодо своєї особистості, власного стану і майбутнього життя. Перебуваючи в стаціонарі, вони відчують самотність і мають пригнічений настрій. Визначаються стійкі тривожно-фобічні симптоми, такі як нервозність, безпричинний страх, напруга і тремтіння, а також напади паніки, відчуття небезпеки та ірраціональних страхів [19, 21, 22].

Слід зазначити, що при дослідженні ціннісно-смысловой сфери особистості хворих, які очікують на хірургічну операцію, виявлено зниження показників сенсжиттєвої орієнтації (СЖО). Результати показали, що рівень осмисленості життя у хворих істотно знижений. Це свідчить про те, що обстежені пацієнти погано уявляють собі власне майбутнє, мають досить розпливчасті цілі, не можуть чітко побачити ті орієнтири, до яких слід прагнути. Хворі недостатньо задоволені сучасними реаліями, не бачать у власному житті яскравого інтересу, змісту та емоційної насиченості [9, 23].

Також слід зазначити, що пацієнти хірургічного стаціонару напередодні операції відчують незадоволеність пройденим етапом власного життєвого шляху, тобто вважають його

безглуздим і марним. Як відомо, низький рівень осмисленості життя і зневіра у власних силах і можливостях можуть призводити до різних невротичних порушень, а також і до тривожних станів. У таких пацієнтів встановлені зворотні взаємозв'язки між показниками СЖО та проявами тривоги, зокрема, взаємозв'язок показників «процес життя», «загальне осмислення життя», «локус контролю-життя» з показником «фобічний компонент тривожності». Інакше кажучи, якщо в пацієнта немає відчуття, що його справжнє життя цікаве і емоційно насичене, низька свідомість життя, то його частіше турбують розлади сну, втома, млявість і пасивність. Також чим менше людина осмислює і усвідомлює минуле, сьогодення і майбутнє та слабо вірить у можливість контролювати події власного життя, тим сильніше відчуття незрозумілої загрози, немає мотивації виявити в собі ресурси для формування комфортної реальності, опираючись на минуле і оптимістично заглядаючи в майбутнє [9].

За даними деяких авторів, спостерігається негативний взаємозв'язок між особистісними характеристиками і рівнем вираженості напруги та психопатологічної симптоматики в період очікування операції. Чим нижчий рівень самосвідомості особистості та емоційної стабільності пацієнта, тим сильніше проявляються тривожність, нав'язливі думки і ворожість. Також відмічається негативний взаємозв'язок між особистісною характеристикою «Самосвідомість» і показником особистісної тривожності. Тобто чим менше в структурі особистості виражені такі риси, як організованість, цілеспрямованість та планованість, тим сильніше в умовах стресу проявляються напруга та занепокоєння. Отже, в пацієнтів присутні певні особистісні якості, які можуть посилювати тривожний стан перед операцією. Більше того, вони формують особистісний потенціал хворого, який визначає його можливості з успішного або неуспішного подолання хвороби і відновлення після операції [9, 14].

При дослідженні особливостей захисної поведінки встановлено, що в умовах очікування операції пацієнти частіше реагують посиленням таких захисних механізмів, як «заперечення», «регресія», «реактивні утворення». Встановлено кореляційний взаємозв'язок між рівнем тривоги і деякими механізмами психологічного захисту. Чим вища тривожність, тим сильніше актуалізуються захисти «регресія» і «реактивні утворення», і навпаки,



якщо в структурі особистості переважають механізми несвідомого уникнення тривоги шляхом переходу на більш ранні стадії розвитку лібідо або шляхом перебільшеного розвитку протилежних прагнень, то в пацієнта в передопераційний період більш виражені напруга, тривога і занепокоєння своїм станом і наслідками операції.

У сучасній медицині все частіше обговорюються питання особливостей психологічної сфери пацієнток, які перенесли оперативне втручання на внутрішніх статевих органах. Тривалі негативні емоції, психічне напруження та дистрес — найчастіші патогенетичні фактори порушення центральних механізмів регуляції організму і, як наслідок, виникнення розладів жіночої репродуктивної сфери. Крім того, хронічна напруга і супутній вторинний імунodefіцит значно погіршують прогноз гінекологічних нейроендокринних захворювань у зв'язку з підвищенням ризику розвитку гормонозалежної пухлинної патології [18, 23].

Гінекологічне захворювання створює особливу ситуацію для хворої жінки, зумовлену не тільки оперативним втручанням, але й специфічними процедурами обстеження й лікування, спілкування з лікарем, тобто саме звернення до гінеколога може бути додатковим чинником стресу. Це пов'язано з проблемами, що беруть свій початок у стереотипах, які склались у суспільстві щодо жінок. Дані захворювання суб'єктивно забарвлені переживанням сорому, провини, тривоги, напруженості у стосунках, депресії та ізоляції [17].

Особливий інтерес у дослідників викликають такі психосоціальні параметри, що впливають на психіку жінок, які перенесли радикальні операції: символічне значення матки і ставлення до її повного видалення, розуміння характеру операції, розуміння результатів операції, зміна сексуального й естетичного статусу, ставлення до стерильності та — у зв'язку з цим — до родичів та чоловіка, а також очікування їхнього ставлення до хворої, розуміння необхідності подальшої гормональної терапії.

Зазначається, що важливе значення мають індивідуально-типологічні особливості особистості, від яких залежить ступінь адекватності психологічної реакції на оперативне втручання [6, 10].

Радикальне хірургічне лікування захворювань матки супроводжується в більшості пацієнток розвитком синдрому постгістеректомії, що характеризується психоемоційними, нейровегетативними, сексуальними, урогені-

тальними і метаболічними порушеннями [11, 23].

Ряд авторів відзначають появу нейровегетативних і психоемоційних порушень, підвищення рівня тривожності в пізньому післяопераційному періоді унаслідок гістеректомії. Після оперативних втручань на матці поширеність психічних розладів та психологічних проблем у жінок становить 50–80% [13, 17].

За свідченнями інших, сексуальні та психологічні порушення виявляються у 48,4% випадків після над піхвової ампутації і у 65,9% — після екстирпації матки [11, 17].

Думки багатьох вчених співпадають, що в цілому втрата фертильності багатьма жінками усвідомлюється як втрата ними жіночої сутності, що у багатьох випадках стає для них довгостроковою психоемоційною депресивною ситуацією і призводить до розвитку станів психічної дезадаптації, обумовлених негативною психологічною реакцією жінки на видалення матки. Ступінь напруження захисту, що його визначає вираженість різних механізмів захисту, діє як єдиний потужний механізм, що оберігає психіку від переживань [4, 11].

Останнім часом обговорюється роль індивідуально-психологічних особливостей хворих у генезі пухлинного росту в матці, додатках матки та правомірність зарахування цього захворювання до групи психосоматичних [11, 17].

Таким чином, висвітлені в літературі дані стосовно психологічного стану жінок у перед- та післяопераційному періодах свідчать про існуючу, не повно досліджену проблему. Подальше вивчення цього питання дасть змогу вдосконалити комплекс медико-психологічної корекції, оптимізувати заходи психопрофілактики в даного контингенту хворих.

Загальна характеристика психологічного стану, у тому числі емоційні реакції хворих, пов'язані зі зміною фізичного стану, багато в чому визначають перебіг захворювання, ефективність і результат його лікування. На сучасному етапі розвитку медицини очевидно, що науково обґрунтоване проведення пацієнтам ефективної психопрофілактики та психокорекції в перед- та післяопераційному періодах можливе лише з урахуванням знання внутрішніх психологічних закономірностей змін психіки хворих в умовах захворювання, особливостей формування змін психіки. У зв'язку з цим особливо вагомою постає потреба в дослідженні особливостей психологічної сфери хворих хірургічного профілю [4].

З аналізу даних літератури встановлено існування широкого спектру методик, зокрема, шкал опитувальників визначення психологічного стану пацієнток протягом лікування. Для вивчення психологічного стану хворих у перед-і післяопераційному періоді використовують тести-опитувальники (шкала тривоги та депресії Гамільтона, Зунга, шкала психічної напруги Тейлора, Німеччина) [20]. Існують поодинокі роботи стосовно цієї проблеми в післяопераційному періоді пацієнток із захворюваннями серцево-судинної системи, в ортопедії, урології, пластичній хірургії тощо [12]. Практично не досліджений психологічний стан пацієнток із поєднаною гінекологічною, екстрагенітальною хірургічною патологією. Особливий інтерес викликає визначення психологічного стану при симультанних оперативних втручаннях, враховуючи значні обсяги операції, час операції, особливості проведення наркозу.

Для проведення дослідження психологічного стану пацієнток із поєднаною гінекологічною та екстрагенітальною хірургічною патологією були обрані найбільш вагомі та інформативні, на нашу думку, методики (шкали тривоги та депресії Спілбергера—Ханіна, Бека). Ці визначні науковці наголошують, що хворі

потребують кваліфікованої психологічної та психотерапевтичної підтримки під час перебування в стаціонарі, особливо в передопераційний період. Ціннісно-смыслова сфера особистості може суттєво впливати на соматичний стан пацієнта і на його лікування й реабілітацію у віддаленому періоді [7, 8].

Методика Спілбергера—Ханіна визначає рівень ситуативної та особистісної тривожності з огляду на характеристику самооцінки (висока, середня, низька тривожність). Тривожність ситуативна виникає як реакція на стресори соціально-психологічного плану, особистісна дає уяву про схильність особистості до агресивного впливу тих чи інших стресорів по причині своїх індивідуальних особливостей [7]. Методика Бека використовується для визначення наявності та рівня депресії, складається з найбільш частих симптомів і скарг. Кожний пункт опитувальника складається з тверджень, які відповідають специфічним проявам, зокрема симптомам депресії [8].

Враховуючи вищезазначене, для проведення досліджень психологічного стану пацієнток із поєднаною гінекологічною, екстрагенітальною хірургічною патологією і, безумовно, симультанною патологією вважаємо за доцільне використовувати зазначені методики в гінекології.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Барабошин А.Т. Психоэмоциональный статус и возможности его коррекции у больных общехирургического профиля: дис. ... к.мед.н. / А.Т. Барабошин. — Ярославль, 2007. — 184 с.
2. Бодров В.А. Психологический стресс: развитие и преодоление / В.А. Бодров. — Москва: ПЕРСЭ, 2006. — 528 с.
3. Вассерман Л.И. Совладание со стрессом. Теория и психодиагностика: учебно-методическое пособие / Л.И. Вассерман, В.А. Абабков, Е.А. Трифонова; под науч. ред. Л.И. Вассермана. — Санкт-Петербург: Речь, 2010. — 182 с.
4. Вереіна Л.В. Психокорекція емоційного стану жінок, хворих на рак статевих органів / Л.В. Вереіна, Г.Т. Гардашнікова, О.Л. Шишкіна // Проблеми сучасної психології: збірник наукових праць КПУ. — 2012. — Вип. 18. — С. 96—106.
5. Вознесенская Т.Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий / Т.Г. Вознесенская // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 9 (261). — С. 694—697.
6. Дудниченко А.С. О важности оценки психического состояния онкологических больных и членов их семей / А.С. Дудниченко, Л.Н. Дышлева, А.Ю. Дышлевой // Проблеми медичної науки та освіти. — 2003. — № 3.
7. Киреева Е.Н. Система профилактики повторных эпизодов депрессивных расстройств / Е.Н. Киреева // Международный неврологический журнал. — 2014. — № 4 (66). — С. 103—106.
8. Когнитивная терапия депрессии / А. Бек, А. Раш, Б. Шо, Г. Эмери. — Санкт-Петербург: Питер, 2003. — 304 с. — (Серия «Золотой фонд психотерапии»).
9. Коломаченко В.И. Передопераційна та післяопераційна тривожність в ортопедичних пацієнтів: кореляція з біохімічними стрес-маркерами / В.И. Коломаченко, В.И. Кривобок, В.С. Фесенко // Український вісник психоневрології. — 2010. — Т. 18, вип. 2 (63). — С. 52—56.
10. Механизмы систем адаптации после абдоминальных гинекологических операций / Е.И. Кахиани, В.Н. Цыган, В.Я. Апчел, Н.А. Татарова // Вестник Российской военно-медицинской академии. — Москва, 2009. — Т. 4. — С. 47—50.
11. Науменко Г.М. Индивидуально-психологические характеристики стану жінок після перенесених оперативних втручань із приводу лейоміоми матки / Г.М. Науменко, О.С. Чабан // Медицина транспорту України. — 2013. — № 1. — С. 9—14.
12. Психологическое состояние пациентов перед хирургической операцией протезирования клапанов сердца / Е.Р. Исаева, И.Л. Гуреева, И.Л. Давыденко [и др.] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. — 2012. — № 6 (17).
13. Русина Н.А. Адаптивные ресурсы онкологических и хирургических больных / Н.А. Русина // Развитие психологии в системе комплексного человекознания. — Москва: Изд-во «Институт психологии РАН», 2012. — Ч. 2. — С. 620—623.
14. Русина Н.А. Психологический статус и адаптационные ресурсы онкологических больных / Н.А. Русина // Российский медико-биологический вестник имени акад. И.П. Павлова. — 2012. — № 3. — С. 115—121.

15. Русина Н.А. Реакции адаптации пациентов онкологической клиники / Н.А. Русина // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. — 2013. — № 5 (22).
16. Русина Н.А. Эмоциональный стресс хирургических и онкологических пациентов [Электронный ресурс] / Н.А. Русина, А.Т. Барабошин, А.Б. Ларичев // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. — 2013. — № 5 (22). — URL: <http://mprj.ru>.
17. Свірідова В.В. Порівняльна характеристика психоемоційного стану жінок, які перенесли оперативні втручання на внутрішніх статевих органах / В.В. Свірідова // Медицинская психология. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 82—88.
18. Сухотерин И.В. «Социально-психологический портрет» больных раком молочной железы и проблема их психологической реабилитации / И.В. Сухотерин, Н.В. Павлова // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2011. — № 1. — С. 32—37.
19. Шестопалова И.М. Прогностическое влияние тревоги и депрессии на исход хирургического лечения больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца / И.М. Шестопалова, Г.А. Ткаченко // Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19. — С. 75—79.
20. Южаков М.М. Обзор методов и систем исследования эмоционального стресса человека / М.М. Южаков, Д.К. Авдеева, Д.К. Нгуен // Современные проблемы науки и образования (электронный научный журнал). — 2015. — № 2—2.
21. Depression, anxiety disorders and Type D personality as risk factors for delirium after cardiac surgery / P.J. Tully, R.A. Baker, H.R. Winefield [et al.] // J. Psychiatry. — 2010. — Vol. 44. — P. 1005—1011.
22. Presence of depression and anxiety before and after coronary artery bypass graft surgery and their relationship to age / J.H. Krannich, P. Weyers, S. Lueger [et al.] // BMC Psychiatry. — 2007. — Vol. 12. — 47 p.
23. Roseske N.C. Hysterectomy and other gynecological surgeries: a psychological view / N.C. Roseske // Women's place in medical and psychological interfaces. — 2007. — Vol. 1. — P. 172—180.

### Сведения об авторах:

**Дронова Виктория Леонидовна** — д.мед.н., проф., руководитель отделения оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.  
**Дронов Алексей Иванович** — д.мед.н., проф., зав. каф. общей хирургии № 1 НМУ имени А.А. Богомольца; гл.н.с. отделения оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Тел. (044) 489-53-63.  
**Теслюк Роман Святославович** — к.мед.н., ст.н.с. отделения оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-53-63.

Статья поступила в редакцию 01.02.2017 г.

## НОВОСТИ

### Грудное вскармливание защищает женщин от метаболического синдрома

Исследователи выяснили: длительное кормление грудью уменьшало вероятность развития метаболического синдрома. Это комплекс нарушений, повышающих риск сердечного приступа, инсульта и диабета.

В новом исследовании приняли участие более 4700 корейских женщин в возрасте от 19 до 50 лет. Исследователи выяснили: длительное кормление грудью уменьшало вероятность развития метаболического синдрома. Это комплекс нарушений, повышающих риск сердечного приступа, инсульта и диабета, сообщает UPI.com.

Участниц исследования разделили на 4 группы. Женщины из первой группы на протяжении всей своей

жизни кормили грудью меньше 5 месяцев, из второй — от 6 до 11 месяцев, из третьей — от 12 до 23 месяцев, а из четвертой — больше 24 месяцев. Ученые обнаружили, что риск метаболического синдрома у женщин, которые кормили грудью в течение 12 месяцев или больше, был существенно ниже, чем у тех, кто кормил грудью меньше 12 месяцев.

Кстати, ранее специалисты из Франции установили: грудное вскармливание делает ребенка менее привередливым в еде. Исследование показало, что в возрасте 6 лет у детей, которых кормили грудью, а затем разными пюре, диеты оказались самыми разнообразными. Кроме того, этим детям чаще хотелось попробовать новые овощи.

*Источник: med-expert.com.ua*

В.В. Баранова

## Особливості психоемоційного стану жінок, які мають репродуктивні втрати в анамнезі, в умовах теперішньої вагітності

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):70-73; doi 10.15574/PP.2017.69.70

**Мета** — визначити емоційний та психологічний стан жінок, які мають репродуктивні втрати в анамнезі.**Пацієнти та методи.** Для виконання поставлених завдань використовувалися такі методики дослідження: тест Спілбергера—Ханіна для виявлення особистісної та реактивної тривожності, скринінгова методика визначення депресивності PHQ 9, особисто розроблена анкета для визначення соціального статусу та прийняття основних фізіологічних станів при вагітності, тест відношення вагітної Добрякова І.В. для визначення типу гестаційної домінантності.**Результати.** За результатами встановлено, що жінки з репродуктивними втратами мають більший рівень тривожності та прояву її на фізичному перебігу вагітності, порівняно з вагітними, які не мають негативного досвіду перебігу вагітності.**Висновки.** Жінки з психотравмуючим досвідом мають порушення формування діади «мати—дитина», мають страх визнання вагітності як психологічний захист від психотравми. Жінка, яка втратила дитину, на різних етапах гестації перебуває в стані постійного стресу та переживання, що призводить до постійного викиду адреналіну, а це, свою чергу, впливає на судини плаценти та матки як м'язового органу. Все це спричиняє загрозу втрати вагітності та розвитку дистресу плода. Жінка перебуває в «замкнутому колі»: тривога—спазм—загроза—тривога.**Ключові слова:** вагітність, перинатальна втрата, психологічний стан.

### Psychoemotional peculiarities of women who have a history of miscarriage and a loss during the current pregnancy

V.V. Baranova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to determine the emotional and psychological status of women with the history of reproductive losses.**Materials and methods.** To perform the assigned tasks the following research methods were used: as Spielberger-Khanin Anxiety Scale to identify personal and state anxiety, the Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 to determine depression, a personally developed questionnaire covering issues of patient's social status and acceptance of the basic physiological conditions during the pregnancy, the Dobryakov's Gravida's Attitudes Test to determine the type of gestational dominance.**Results.** According to the results, it was found that pregnant women experienced with reproductive losses had a greater anxiety level that influenced on the physiological processes during pregnancy compared with the pregnant women without such a negative experience.**Conclusions.** The pregnant women who experience psychotraumatic situation of previous perinatal loss demonstrate attachment discordance in building the mother-child dyad, and fear of pregnancy recognition as a coping pattern during the current pregnancy. A woman who has had an early or late miscarriage is at risk for long-term depression and anxiety symptoms in subsequent life. The latter stimulates continuous release of adrenaline that, in its turn, affects the blood vessels of placenta and uterine. All of these factors are responsible for threatened miscarriage or foetal distress regarding the current pregnancy. Thus, the woman finds herself involved in a real vicious circle of anxiety-spasm (of the uterine)-threat- anxiety.**Key words:** pregnancy, perinatal loss, psychological status.

### Особенности психозмоционального состояния женщин, которые имеют репродуктивные потери в анамнезе, в условиях настоящей беременности

В.В. Баранова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Цель** — определить эмоциональное и психологическое состояние женщины, имеющих репродуктивные потери в анамнезе.**Пациенты и методы.** Для выполнения поставленных задач использовались следующие методики исследования: тест Спилбергера—Ханина для выявления личностной и реактивной тревожности, скрининговая методика определения депрессивности PHQ 9, лично разработана анкета для определения социального статуса и принятия основных физиологических состояний при беременности, тест отношение беременной Добрякова И.В. для определения типа гестационной доминанты.**Результаты.** По результатам установлено, что женщины с репродуктивными потерями имеют больший уровень тревожности и проявления ее при физическом течении беременности, по сравнению с беременными, не имеющими негативного опыта течения беременности.**Выводы.** Женщины с психотравмирующим опытом имеют нарушения формирования диады «мать—ребенок», имеют страх признания беременности как психологической защиты от психотравмы. Женщина, потерявшая ребенка на разных этапах гестации, находится в состоянии постоянного стресса и переживания, влечет за собой постоянный выброс адреналина, а это, в свою очередь, влияет на сосуды плаценты и матки как мышечного органа. Все это приводит к угрозе прерывания беременности и развития дистресса плода. Женщина находится в «замкнутом круге»: тревога—спазм—угроза—тревога.**Ключевые слова:** беременность, перинатальные потери, психическое состояние.

### Вступ

Останніми роками в нашій країні відбуваються важливі соціально-економічні зміни. Негативна динаміка демографічного зростання потребує комплексного всебічного вивчення. Важливою є оцінка репродуктивних втрат, психологічний стан сім'ї та зокрема жінки. Відомо, що при бажаній вагітності психологічна діада «мати—дитина» формується

ще до народження дитини [2, 7]. Саме тому втрата бажаної вагітності спричиняє низку як психологічних, так і медичних проблем. Наприклад, небажання більше вагітніти через страх нової втрати, потреба довготривалого лікування після втрати вагітності або дитини, психологічна травма та, нерідко, розпад сім'ї через неспроможність пережити втрату. За даними, проаналізованими Філіпшовою, при-



чинами порушення перебігу вагітності є сильні стреси або стійкий стан тривоги в матері. Вони негативно діють на її власний фізіологічний стан і таким чином порушують розвиток плода за рахунок біохімічних впливів, найбільш небезпечних у цей період, або викликають втрату вагітності внаслідок скорочень матки при сильному стресі [7]. За даними Джен Дозер [4], жінки, які завагітніли після втрати, можуть відчувати такі емоції під час вагітності:

- відчуття, що вони відрізняються від інших вагітних, що вони не такі щасливі та радісні;
- постійне відчуття симптомів втрати вагітності, передчасних пологів на фізичному рівні;
- постійні консультації в різних спеціалістів, аби впевнитися, що з вагітністю все добре;
- постійне бажання ультразвукового обстеження, аби впевнитися, що плід і вагітність розвиваються нормально, особливо за наявності екстрагенітальної патології;
- відчуття провини, що не зберегли попередню вагітність;
- страх визнання теперішньої вагітності, страх прив'язаності до ненародженої дитини аби захистити себе від психологічної травми;
- страх підготовки до пологів, придбання речей для дитини.

Усе це формує негативне ставлення до вагітності та порушення утворення діади «мати—дитина», постійне знаходження матері в стресовому стані, що призводить до порушення соматичного здоров'я.

**Мета** роботи — визначити емоційний та психологічний стан жінок, які мають репродуктивні втрати в анамнезі.

### Завдання дослідження:

1. Визначити, як репродуктивні втрати впливають на психологічний стан у теперішню вагітність.
2. Встановити наявність зв'язку між психологічним станом і соматичним перебігом вагітності.
3. Виявити точки психокорекції вагітних.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на базі відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології. Під нашим спостереженням знаходилося 40 жінок із репродуктивними втратами в анамнезі та 20 жінок контрольної групи без репродуктивних втрат і з фізіологічним

перебігом вагітності. Термін вагітності в середньому становив 20–28 тижнів гестації. Середній вік жінок — 26–35 років. Усі включені в дослідження жінки — повторновагітні.

Основними критеріями психологічного та емоційного стану жінок у нашому дослідженні були:

- рівень тривожності;
- наявність депресивності;
- ставлення до вагітності;
- стиль прийняття вагітності;
- фізичні показники перебігу вагітності (загроза переривання, наявність дистресу плода, затримка розвитку плода).

Для виконання поставлених завдань використовувалися такі методики дослідження: тест Спілбергера—Ханіна для виявлення особистісної та реактивної тривожності, скринінгова методика визначення депресивності RHO 9, особисто розроблена анкета для визначення соціального статусу та прийняття основних фізіологічних станів при вагітності, тест відношення вагітної Добрякова І.В. для визначення типу гестаційної домінантності.

Нами проводилося дослідження у два етапи. На першому етапі використовувався метод спостереження та психологічного інтерв'ю, на другому етапі застосовувалися анкетні та інструментальні методи обстеження. Жінки під спостереженням знаходилися протягом усієї вагітності, що давало змогу постійного моніторингу як психологічного, так і емоційного стану.

### Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі основними методами дослідження були: спостереження та психологічне інтерв'ю. Застосовуючи метод спостереження при першому консультуванні виявлено, що 77,5% (31) жінок основної групи мали зовнішні ознаки тривожності: «бігаючий погляд», швидку мову, плач при згадуванні про минулу вагітність, тоді як у контрольній групі цей показник досягав 45% (9). Недовіра до лікарів, «перепроверяння» результатів обстежень, переважна більшість жінок, а саме 60% (24), зверталися до трьох і більше фахівців. У контрольній групі цей показник становив 30% (6) [3, 9].

Психологічне інтерв'ю має як діагностичну, так і психокорекційну функцію. Оскільки в нашій країні не прийнято звертатися до психолога в кризовій ситуації, а інколи і нерозуміння функції психолога — більшість жінок задавали питання: «Я не така?», «Я ненормальна?», «Мені не потрібен психолог, мені потріб-

Таблиця 1

## Показники підвищеного рівня тривожності в основній та контрольній групах

Показник	Основна група		Контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
Підвищений рівень реактивної тривожності	33	82,5	11	55
Підвищений рівень особистісної тривожності	28	70	9	45

Таблиця 2

## Рівень депресивності в основній та контрольній групах

Показник	Основна група		Контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
Підвищені показники депресивності	7	17,5	3	15

Таблиця 3

## Результати «Тест відношень вагітної»

Тип КГД	Основна група		Контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
Тривожний	29	72,5	7	35
Оптимальний	4	10	12	60
Гіпогестогнозичний	7	17,5	1	5
Депресивний	2	5	-	-

бен нормальний лікар...». Тому за допомогою бесіди проводилася психокорекційна робота, пояснення, для чого потрібен психолог у даній ситуації та зниження рівня напруги пацієнтки. Також у ході бесіди ми дізнавалися про особливості поведінки пацієнтки, рівень освіти, її сімейний статус, принципи реагування на фізіологічний стан, анамнез даної вагітності та попередніх [2].

Таким чином, встановлювалися довірчі відносини між пацієнткою і перинатальним психологом. Надалі жінці пропонувалося заповнити анкети для діагностики емоційного стану. Методики діагностики підбиралися нами з точки зору легкості та швидкості заповнення.

За даними визначення рівня тривожності при первинному зверненні виявлено значне підвищення показників як особистісної, а особливо реактивної тривожності жінок (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, в основній групі пацієнток рівень тривожності значно перевищував такий у контрольній. Пацієнтки контрольної групи пояснювали підвищення рівня реактивної тривожності необхідністю проходити додаткові обстеження, а в деяких випадках — лікування. Тоді як в основній групі даний показник підвищений реакцією на обстеження, на очікування результатів обстеження, на негативні показники обстеження та необхідністю подальшого лікування.

Досліджуючи рівень депресивності, ми звернули увагу, що в жінок, які мали підвищений рівень тривожності, не відмічалася підвищених показників рівня депресивності (табл. 2).

Отже, рівень тривожності не впливав на рівень депресивності у вагітних, а на перший план у жінок із репродуктивними втратами виходили саме тривожність, постійна, що негативно в цілому впливало на перебіг вагітності.

Особливу цікавість представляли собою тип гестаційної домінантності вагітності і тип прийняття вагітності. Дана методика дала змогу виявити психологічну складову вагітності, спрогнозувати перебіг вагітності та визначити точки психокорекції. Для визначення даних показників використовувався опитувальник Добрякова І.В. «Тест відношень вагітної» та власний опитувальник для визначення типу прийняття вагітності [1].

Добряков І.В. виділяв п'ять основних типів компоненту гестаційної домінантності: оптимальний, тривожний, ейфоричний, гіпогестогнозичний, депресивний [1]. За даними автора, в жінок з репродуктивними втратами в анамнезі частіше за все діагностувався тривожний тип домінантності (табл. 3).

Як бачимо, показники різнилися в основній та контрольній групах. Тривожний тип гестаційної домінантності в контрольній групі фізіологічно здорових жінок пояснювався необхідністю вирішувати побутові проблеми та піклування про сім'ю, а також психологічними особливостями кожної вагітної.

Жінки на різних етапах гестації проходили контрольні огляди відповідно до протоколів. Звертало увагу те, що в основній групі жінки утричі частіше вимагали проведення повторних досліджень (ультразвукового та кардіотокограми).

При обстеженні жінок за допомогою ультразвукового дослідження виявлено загрозу пере-

Таблиця 4

Фізіологічні показники вагітності

Показник	Основна група		Контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
Загроза переривання вагітності	14	35	3	15
Загроза передчасних пологів	9	22,5	2	10
Дистрес плода	17	42,5	5	25

ривання вагітності, загрозу передчасних пологів, дистрес плода в стадії компенсації. Результати співвідношення даних показників основної та контрольної груп наведено в таблиці 4.

Отже, жінки з репродуктивними втратами в анамнезі частіше мали психосоматичні прояви, у тому числі ускладнень вагітності, порівняно з жінками без такого досвіду.

### Висновки

Жінки з негативним досвідом попередніх вагітностей, за відсутності психологічної допомоги, мають вищий рівень тривожності і тривожний тип гестаційної домінантності.

Жінки з психотравмуючим досвідом мають порушення формування діади «мати—дитина»,

мають страх визнання вагітності як психологічний захист від психотравми.

Жінки, що втратили дитину на різних етапах гестації, перебувають у стані постійного стресу та переживання, що приводить до постійного викиду адреналіну, а це, своєю чергою, впливає на судини плаценти та матки як м'язового органу. Усе це спричиняє загрозу втрати вагітності та розвитку дистресу плода. Жінка перебуває в «замкненому колі»: тривога-спазм-загроза-тривога.

Дослідження свідчать, що жінки з репродуктивними втратами в анамнезі потребують моніторингу психолога, психокорекційної та психотерапевтичної допомоги перинатального психолога.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова В.В. Психологічний та емоційний стан жінок з серцево-судинними захворюваннями та репродуктивними втратами в анамнезі / В.В. Баранова // Архів психіатрії. — 2015. — № 1 (80). — С. 122.
2. Добряков І. В. Перинатальна психологія / І. В. Добряков. — Санкт-Петербург : Питер, 2010. — С. 83—97.
3. Менделевич В. Д. Клиническая (медицинская) психология / В. Д. Менделевич. — Москва : МЕДпресс-информ, 2008. — С. 231.
4. Режим доступу : <http://www.ourbodiesourselves.org/health-info/pregnancy-after-infertility-or-previous-pregnancy-loss>. — Назва з екрана.
5. Режим доступу: [http://www.pediatricjournal.ru/files/upload/mags/298/2009\\_3\\_2405.pdf](http://www.pediatricjournal.ru/files/upload/mags/298/2009_3_2405.pdf). — Назва з екрана.
6. Режим доступу : <https://www.mercatornet.com/mobile/view/the-psychological-burden-of-infant-loss>. — Назва з екрана.
7. Філіпова Г.Г. Психология материнства / Г.Г. Філіпова. — Москва, 2002. — С. 33.
8. Snellen M. Mental illness and antenatal care / M. Snellen & M. Galbally // Obstetrics and Gynaecology. — 2006. — № 7 (4).
9. Susanne S. Pedersen Psychological Factors and Heart Disease / Susanne S. Pedersen. — № 4.

### Сведения об авторах:

**Баранова В.В.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8  
Статья поступила в редакцию 01.02.2017 г.

Т.М. Пушкарьова, Н.Я. Скрипченко

## Алгоритм скринінгової діагностики депресивних і тривожно-депресивних розладів у жінок під час вагітності та після пологів

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):74-79; doi 10.15574/PP.2017.69.74

**Мета** — представити розроблений і апробований алгоритм скринінгової діагностики депресивних і тривожно-депресивних розладів у жінок під час вагітності та в післяпологовому періоді.

**Пацієнти та методи.** У скринінговому психодіагностичному обстеженні в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» взяли участь 247 жінок під час II триместру вагітності віком 17–45 років; поглибленим клінічним та клініко-психопатологічним методом досліджено 67 вагітних жінок віком 22–38 років, які мали високі показники за шкалами особистісної чи ситуативної тривоги та/або депресії (основна група), і 31 вагітну жінку віком 24–39 років із низькими показниками за вказаними шкалами (група порівняння). На підставі даних клініко-психопатологічного та патопсихологічного досліджень вперше апробовано та впроваджено в умовах акушерського стаціонару раніше розроблений групою психосоматики та психотерапії ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» алгоритм етапної діагностики депресивно-тривожних розладів у вагітних жінок у II триместрі, у 6–8 тижнів і до року після пологів.

**Результати.** Отримані дані психодіагностичного скринінгу свідчать про широку розповсюдженість симптомів тривоги та депресії й високу питому вагу пацієнток із підвищеними показниками за шкалами депресії та тривоги, що обґрунтовує актуальність даного наукового дослідження, спрямованого на оптимізацію медико-психологічної допомоги вагітним жінкам і матерям із немовлятами.

**Висновки.** Доведено ефективність розробленого алгоритму своєчасного виявлення депресивних розладів у жінок під час вагітності та після пологів, який має бути впроваджений у загальномедичну, акушерську та спеціалізовану (психолого-психіатричну) практику для принципового поліпшення якості охорони психічного здоров'я вагітних жінок і матерів із немовлятами.

**Ключові слова:** депресивні, тривожні розлади, вагітність, післяпологовий період, післяпологова депресія, скринінг, інформована згода, психодіагностика.

## Screening diagnostic algorithm of anxiety and anxiodepressive disorders in women during pregnancy and postpartum period

T.M. Pushkar'ova, N.Ya. Skrypchenko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Objective** — to present developed by the authors and approved screening diagnostic algorithm of anxiety and anxiodepressive disorders in women during pregnancy and postpartum period.

**Materials and methods.** In total 247 pregnant women at the midpregnancy aged 17 to 45 years were enrolled in a screening psychodiagnostic test that was carried out at the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine». Among them 67 pregnant women from 22 to 38 years of age with the high rates of anxiety score according to the state-trait anxiety and/or depression inventory and other scales were examined by applying the in-depth clinical and clinically psychopathological studies (the index group).

The control group included 31 pregnant women from 24 to 39 years of age with the low rates of anxiety score according to the mentioned above tests. The step-wise screening diagnostic algorithm of anxiety and anxiodepressive disorders in pregnant women during second trimester and postpartum (6–8 weeks and at the end of 1-year term) period was developed by the clinicians of Center of psychosomatics and psychotherapy of children and women, and first implemented in practice at the Obstetric Clinic of the SI «Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology of the NAMS of Ukraine» and then approved.

**Results.** Data resulting from the screening psychodiagnostic study revealed the widespread phenomenon of anxiety and depression and its high rates according to anxiety and/or depression and other scales that prove the topicality of such a research focused on improvement of psychological counselling for pregnant women and mothers with babies.

**Conclusions.** The efficiency of the developed step-wise screening diagnostic algorithm on early determination of depressive disorders in women during pregnancy and postpartum period, which must be implemented in medical, obstetric and specialized (psychological and psychiatric) fundamental practices with the aim of improving the quality of mental health care of pregnant women and mothers with babies.

**Key words:** depression and anxiety disorders, pregnancy, postpartum period, postpartum depression, screening, informed consent, pathopsychological diagnostics.

## Алгоритм скрининговой диагностики депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств у женщин во время беременности и после родов

Т.М. Пушкарева, Н.Я. Скрипченко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Цель** — представить разработанный и апробированный алгоритм скрининговой диагностики депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств у женщин во время беременности и в послеродовом периоде.

**Пациенты и методы.** В скрининговом психодиагностическом обследовании в ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» приняли участие 247 женщин во время II триместра беременности в возрасте 17–45 лет; углубленным клиническим и клинико-психопатологическим методом исследованы 67 беременных женщин в возрасте 22–38 лет, которые имели высокие показатели по шкалам личностной или ситуативной тревоги и/или депрессии (основная группа), и 31 беременная женщина в возрасте 24–39 лет с низкими показателями и указанными шкалами (группа сравнения). На основании данных клинико-психопатологического и патопсихологического исследований впервые апробирован и внедрен в условиях акушерского стационара ранее разработанный группой психосоматики и психотерапии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» алгоритм этапной диагностики депрессивно-тревожных расстройств у беременных женщин во II триместре, в 6–8 недель и до года после родов.

**Результаты.** Полученные данные психодиагностического скрининга свидетельствуют о широкой распространенности симптомов тревоги и депрессии и высоким удельном весе пациенток с повышенными показателями по шкалам депрессии и тревоги, которая обосновывает актуальность данного научного исследования, направленного на оптимизацию медико-психологической помощи беременным женщинам и матерям с младенцами.

**Выводы.** Доказана эффективность разработанного алгоритма своевременного выявления депрессивных расстройств у женщин во время беременности и после родов, который должен быть внедрен в общемедицинскую, акушерскую и специализированную (психолого-психиатрическую) практику для принципиального улучшения качества здравоохранения психического беременных женщин и матерей с младенцами.

**Ключевые слова:** депрессивные, тревожные расстройства, беременность, послеродовый период, послеродовая депрессия, скрининг, информированное согласие, психодиагностика.



**Вступ**

Актуальність питань діагностики депресивних розладів зумовлена значною їх поширеністю саме серед жіночого населення та фактичною відсутністю системи кваліфікованої, спеціалізованої психолого-психіатричної та психотерапевтичної допомоги вагітним і молодим матерям. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2020 р. серед захворювань, які призводять до інвалідності, депресивні розлади посідатимуть друге місце після ішемічної хвороби серця. Водночас, спостерігається зростання коморбідних із депресією тривожних розладів, таких як: соціальні фобії, генералізовані тривожні розлади, тривожно-депресивні розлади тощо [1].

Епідеміологічними дослідженнями останнього десятиліття встановлено швидке поширення афективної патології, зокрема, депресивно-тривожних розладів у жінок під час вагітності та в постнатальному періоді. За даними зарубіжних вчених, близько 40% вагітних жінок мають ознаки психопатології. До 56% психічних порушень, асоційованих із вігітністю та післяпологовим періодом, становлять депресії. Це обумовлює необхідність діагностики цієї патології в жінок під час вагітності та після пологів як найбільш відповідальних періодів репродуктивного циклу жінки та запобігання можливого негативного впливу депресивних та тривожних розладів на перебіг вагітності, розвиток плода та ранні взаємовідносини мати-плід і мати-дитина [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Дефіцит усвідомленого ставлення до психічного здоров'я, упередження проти психіатрії, страх стигматизації й недовіра потенційних споживачів психолого-психіатричної та психотерапевтичної допомоги перешкоджають ранній діагностиці й адекватній терапії афективної патології в жінок під час вагітності та після народження дитини.

На практиці доводиться стикатися з гіподіагностикою депресивних розладів у вагітних жінок і матерів у постнатальному періоді. Жінки зазвичай не надають значення порушенням власного емоційного стану, можуть применшувати ступінь пережитого дискомфорту, звикаються зі стражданнями, знаходячи виправдання симптомам тривоги й депресії у стресових обставинах соціального життя. У зв'язку зі значним ризиком маніфестації тривожно-депресивних розладів під час вагітності питання їх своєчасної діагностики та лікування в

системі акушерської допомоги набуває особливої значущості. Розробка і впровадження в практичну медицину сучасних психодіагностичних тестів оцінки функціонування психіки жінки на етапі планування, під час вагітності та після пологів необхідні для поліпшення рівня ментального здоров'я населення [2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. У результаті досліджень психічного стану жінок під час вагітності та після пологів протягом останніх 15 років у клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» отримано психодіагностичні та клініко-психопатологічні показники високої ефективності алгоритму етапної діагностики депресивних розладів у жінок під час вагітності і після пологів. Впровадження сучасних методичних підходів до ранньої діагностики депресивних розладів необхідно для створення та інтеграції в загальномедичну мережу нових напрямків психіатрії та психотерапії, орієнтованих на актуальні запити суспільства, спрямованих на поліпшення здоров'я жіночого та дитячого населення й реалізацію принципів первинної психопрофілактики. Своєчасним та важливим є впровадження алгоритму етапної діагностики депресивних розладів за допомогою пакету сучасних методик, які є чутливими, валідними і надійними для первинної діагностики проявів депресивних розладів під час вагітності та після пологів.

Розвиток депресивних і тривожних розладів несприятливого реєстру може бути обумовлений специфічними особистісними характеристиками жінок у поєднанні з порушенням системи міжособистісних стосунків, актуальними і невідреагованими в минулому стресовими впливами та комплексом соціальних чинників, які призводять до погіршення якості життя.

Значна увага має приділятися фахівцями питанню виникнення та загострення тривожно-депресивних розладів і невротичних реакцій на стрес на різних етапах вагітності. Так, доведено, що для розвитку дитини найбільш небезпечні патологічні реакції на стрес і поява афективної патології у II й III триместрах вагітності. Наслідки стресу у вагітних негативно позначаються на психофізіологічних характеристиках немовлят при народженні і визнаються схожими з такими в матерів, залежних від тютюнокуріння. Механізми розвитку психопатологічної симптоматики несприятливого рівня обумовлені співвідношенням типології особистості, ступенем особистісної зрілості,

Таблиця 1

**Алгоритм поетапної діагностики депресивних розладів  
і депресивно-тривожних розладів у жінок під час вагітності та після пологів**

Етап	Періоди проведення етапів алгоритму	Діагностичні заходи
1-й етап	– II триместр вагітності  – 6–8 тижнів після пологів  – до року після пологів	Виявлення груп біопсихосоціального ризику депресивних і тривожно-депресивних розладів шляхом вивчення соціодемографічних та анамнестичних даних із медичної документації
2-й етап		Проведення модифікованої процедури та інформування й отримання згоди на співробітництво, встановлення комплайєнсу з пацієнткою
3-й етап		Проведення скринінгу депресивних розладів за допомогою Единбурзької шкали постнатальної депресії та тривожних розладів за допомогою шкали Спілберґера–Ханіна
4-й етап		Обробка та обговорення отриманих результатів з пацієнткою, планування подальшого дослідження
5-й етап		Проведення патопсихологічного дослідження за допомогою Ульмської соціодемографічної шкали, шкали діагностики депресії Бека та Зунга, шкали акцентуації особистості Леонгарда–Шмишека та обробка результатів
6-й етап		Проведення клініко-психопатологічного дослідження за допомогою модифікованого напівструктурованого інтерв'ю. Диференційна діагностика депресивних і тривожно-депресивних розладів, обговорення результатів патопсихологічного дослідження, встановлення діагнозу за МКХ-10
7-й етап		Заключне обговорення результатів дослідження з пацієнткою, членами родини, фахівцями, що беруть участь у терапії, – акушерами-гінекологами, сімейними лікарями, терапевтами, педіатрами, а також розробка індивідуального плану медико-психологічної допомоги

соціально-психологічними факторами, характером соціального функціонування.

Важливу роль у патогенезі психоемоційних розладів у жінок під час вагітності відіграє преморбідний рівень функціонування особистості, який переважає в період початку вагітності – рівень зрілості полоролевої ідентичності, який жінка набула до цього часу. Доведено, що в період вагітності відбуваються зміни в емоційній сфері жінки в напрямку збільшення лабільності. Жінка стає більш чутливою і більш податливою до змін настрою.

Під час вагітності в підкіркових структурах головного мозку збільшуються явища збудження, а в його корі – ознаки індукованого гальмування. Зрілий рівень функціонування особистості корелює з кращою адаптацією до стану вагітності, більш гнучким пристосуванням до гормональних (внутрішніх) і соціальних (зовнішніх) змін під час вагітності.

У низці зарубіжних досліджень доведено, що тривожні і депресивні розлади в жінок під час вагітності потребують раннього виявлення та корекції у зв'язку з їх значним негативним впливом на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду і подальший психофізичний розвиток та соціальну адаптацію дитини.

Тривожні і депресивні розлади в жінок під час вагітності можуть бути предикторами три-

вожних і депресивних розладів у матері протягом першого року життя дитини, які негативно впливають на процеси адаптації жінки до материнства і викликають відхилення в ранньому розвитку дитини [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

**Мета роботи** – представити алгоритм скринінгової діагностики депресивних і тривожно-депресивних розладів у жінок під час вагітності та після пологів.

### Матеріали та методи дослідження

У скринінговому психодіагностичному обстеженні ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» взяли участь 247 жінок під час II триместру вагітності віком від 17 до 45 років; поглибленим клінічним і клініко-психопатологічним методом досліджувалися 67 вагітних жінок віком від 22 до 38 років, які мали високі показники за шкалами особистісної чи ситуативної тривоги та/або депресії (основна група); і 31 вагітна жінка віком від 24 до 39 років із низькими показниками за вказа-

Таблиця 2

**Показники скринінгової діагностики депресивних проявів у вагітних жінок, абс. (%)**

Розподіл обстежених вагітних за шкалою ЕШПД		
низький*	середній**	високий***
153 (62,2)	59 (24,0)	35 (14,2)

Таблиця 3

## Показники скринінгового обстеження тривожності у вагітних жінок, абс. (%)

Показник	Розподіл обстежених вагітних за рівнем тривожності		
	низький*	середній**	високий***
Ситуативна тривожність	35 (14,2)	123 (50,0)	88 (35,8)
Особистісна тривожність	26 (10,6)	98 (39,8)	122 (49,6)

Примітки: \* — низький рівень (від 0 до 30,2); \*\* — середній рівень (від 31 до 45); \*\*\* — високий рівень (понад 46).

ними шкалами (група порівняння).

На підставі даних клініко-психопатологічного та патопсихологічного досліджень вперше апробовано і впроваджено в умовах акушерського стаціонару раніше розроблений групою психосоматики та психотерапії ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» алгоритм етапної діагностики депресивних і тривожно-депресивних розладів у вагітних жінок у II триместрі, у 6–8 тижнів та до року після пологів (табл. 1).

### Результати дослідження та їх обговорення

Застосування алгоритму поетапної діагностики дає змогу своєчасно виявляти пацієнток із симптомами тривоги й депресії, клінікопсихопатологічну та патопсихологічну діагностику з подальшим плануванням цілеспрямованого медико-психологічного і психотерапевтичного втручання.

**Скринінговий етап у діагностиці депресивних і тривожно-депресивних розладів у жінок під час вагітності та в постнатальному періоді.** Розроблений алгоритм діагностики депресивних і тривожно-депресивних розладів складається з первинного етапу відбору жінок у II триместрі вагітності, які мають підвищений ризик розвитку тривожно-депресивних розладів, та їх скринінгового обстеження за даними психометричних шкал самооцінки з метою виявлення вагітних жінок із підвищеними показниками депресивних і тривожних проявів.

До цих груп належать вагітні з попередніми перинатальними втратами, бездітні жінки з довготривалим періодом безпліддя, вагітні з ускладненнями актуальної вагітності, а також вагітні з високим ризиком народження дитини з пренатальним ураженням центральної нервової системи, жінки, вагітність яких не була бажаною, жінки, що мали психоемоційні розлади в минулому.

Перше дослідження психічного статусу рекомендується проводити у II триместрі вагітності, друге — через 6–8 тижнів після пологів і протягом першого року життя дитини. Час дослідження визначається тим, що в I тримест-

рі вагітності зазвичай вирішується доля вагітності, а в III триместрі відзначається так звана передпологова тривога.

Термін другого дослідження збігається з часом імовірного прояву симптомів післяпологової депресії. Пакет методик для скринінгового етапу діагностики включає анкету соціодемографічних даних (вік, освіта, професія, трудова діяльність, матеріальне становище, сімейний стан) із коротким опитувальником стресових подій життя і даними акушерського анамнезу та психодіагностичні методики: Единбурзьку шкалу післяпологової депресії (ЕШПД) жінок (Сох, 1987, перекладена, валідизована та адаптована для застосування українською та російською мовами Т.М. Пушкарьовою зі співавт., 2003) та шкалу самооцінки особистісної й ситуативної тривожності Спілбергера-Ханіна, яка відображає рівень тривоги в безпосередній період життя (ситуативна тривожність (СТ) як реакція на актуальні ситуації та особистісна тривожність (ОТ) як характеристика особистості). Ознакою значних клінічних проявів депресії вважається сума балів вище 12.

Особистісна тривожність (ОТ) характеризує сталу схильність жінки сприймати значне коло ситуацій як загрозливі і реагувати на них станом тривоги. Жінки мають відібрати твердження, які відповідають їхньому емоційному стану, відповідно по 20 тверджень для виявлення СТ та ОТ. Суми балів за відібраними твердженнями, які знаходяться у реєстрі від 46, свідчать про високий рівень тривоги; від 31 до 45 — про помірний; до 30 — про низький рівень. Під час СДД вивчається рівень депресивної симптоматики у вагітних жінок за допомогою ЕШПД. Відмічається одночасне проявлення підвищених показників тривожного та депресивного реєстру.

Результати вивчення показників першого етапу алгоритму психодіагностичного дослідження демонструють високу питому вагу пацієнток із підвищеними показниками за шкалами депресії та тривоги (відповідно 38% і 85%). Дані показників скринінгової діагностики рівня депресивних проявів у вагітних жінок наведені в таблиці 2.

За отриманими даними, до 38,2% жінок під час II триместру вагітності мали підвищені (24,0%) та високі (14,2%) показники за шкалою ЕШПД і клінічні прояви депресії та потребували подальшого уточнення клінічного діагнозу. Результати досліджень скринінгового обстеження тривожності у вагітних наведено в таблиці 3.

Отримані дані СДД свідчать про значну поширеність симптомів тривоги й депресії та обґрунтовують актуальність даного наукового дослідження, спрямованого на розробку алгоритму своєчасного виявлення депресивних розладів невротичного рівня у жінок під час вагітності та після пологів із метою подальшого впровадження результатів наукової розробки в загальномедичну, акушерську та спеціалізовану (психолого-психіатричну) практику для принципового підвищення якості охорони психічного здоров'я матері та дитини.

Перевагою даного діагностичного підбору шкал є можливість, при мінімальному поясненні для фахового спеціаліста первинної ланки медичної допомоги, впровадження цього етапу діагностичного алгоритму в загальномедичну практику.

Після опрацювання даних шкал результати скринінгу обговорювались із жінками, особлива увага приділялася співбесіді з пацієнтками, які мали підвищені бали за шкалами депресії та тривоги (ЕШПД і Спілбергера—Ханіна). У ході співбесіди проводилось співставлення даних скринінгу з клінічною картиною. У випадках, коли підвищені показники співпа-

дали з результатами клініко-психопатологічного інтерв'ю, пацієнткам пропонувалося продовжити дослідження з метою уточнення характеру психоемоційного дискомфорту, тобто ретельної клініко-психопатологічної та патопсихологічної, а також психотерапевтичної діагностики. Своєчасна діагностика депресивних і тривожно-депресивних розладів у жінок під час вагітності та після пологів створює підстави для подальшого моніторингу їхнього психоемоційного стану і забезпечення комплексної медико-психологічної допомоги матері й дитині в контексті інтеграції спеціалізованої медико-психологічної допомоги в акушерську та загальномедичну практику.

## Висновки

Таким чином, отримані дані психодіагностичного скринінгу свідчать про значну поширеність симптомів тривоги та депресії й високу питому вагу пацієнток із підвищеними показниками за шкалами депресії та тривоги, що обґрунтовує актуальність даного наукового дослідження, спрямованого на оптимізацію медико-психологічної допомоги вагітним жінкам і матерям із немовлятами. Доведено ефективність розробленого алгоритму своєчасного виявлення депресивних розладів у жінок під час вагітності та після пологів, який має бути впроваджений у загальномедичну, акушерську та спеціалізовану (психолого-психіатричну) практику для принципового підвищення якості охорони психічного здоров'я вагітних жінок і матерів із немовлятами.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бюлетень ВООЗ. 2009 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.who.int/bulletin/volumes/ru>. — Назва з екрана.
2. Карагодина Е.Г. Об особенностях функционирования этических принципов в психодиагностическом процессе / Е.Г. Карагодина, Т.Н. Пушкарёва // Архив психиатрии. — 2004. — Т. 10, № 4. — С. 17—21.
3. Пушкарёва Т.Н. К вопросу диагностики послеродовой депрессии / Т.Н. Пушкарёва, Т.А. Шелудченко, А.В. Мирза // Архив психиатрии. — 2003. — Т. 7, № 1. — С. 42—46.
4. Пушкарёва Т.Н. Клинико-психопатологические характеристики тревожных и депрессивных расстройств у беременных женщин с перинатальными потерями в анамнезе / Т.Н. Пушкарёва // Архив психиатрии. — 2004. — Т. 10, № 2. — С. 94—98.
5. Пушкарёва Т.Н. Методологические основы изучения тревожных и депрессивных расстройств у беременных и матерей в послеродовом периоде / Т.Н. Пушкарёва // Архив психиатрии. — 2003. — Т. 8, № 2. — С. 55—59.
6. Пушкарёва Т.Н. Послеродовая депрессия: распространенность, клиника, динамика / Т.Н. Пушкарёва // Психичне здоров'я. — 2005. — № 3 (8). — С. 31—36.
7. American Academy of Pediatrics. Intrapartum and postpartum care of the mother // In: Guidelines for Perinatal Care. — 7th ed. Elk Grove Village, Ill.: American Academy of Pediatrics; Washington, D.C.: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2012.
8. Cox J.L. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale / J.L. Cox, J.M. Holden, R. Sagov-



- sky // British Journal of Psychiatry. — 1987. — Vol. 150. — P. 782—786.
9. Cox J.L. Perinatal mental disorders — a cultural approach / J.L. Cox // International Review of Psychiatry. — 1996. — Vol. 8. — P. 9—16.
  10. Depression during and after pregnancy [Electronic resource]. — Access mode : <https://www.womenshealth.gov/publications/our-publications/fact-sheet/depression-pregnancy.html>. Accessed July 1, 2015. — Title from screen.
  11. Depressive disorders // In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. — 5th ed. Arlington, Va.: American Psychiatric Association; 2013 [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.psychiatryonline.org>. — Accessed July 16, 2015. — Title from screen.
  12. Detecting postnatal depression in Chinese women. Validation of the Chinese version of the Edinburgh Postnatal Depression Scale / D.T. Lee, S.K. Yip, H.F. Chiu [et al.] // British Journal of Psychiatry. — 1998. — Vol. 172. — P. 433—437.
  13. Postnatal depression across countries and cultures: a qualitative study / M.R. Oates, J.L. Cox, S. Neema [et al.] // The British Journal of Psychiatry. — 2004. — Jan., Vol. 184 (46). — s10-s16; DOI: 10.1192/bjp.184.46.s10

### Сведения об авторах:

**Пушкарёва Татьяна Николаевна** — д. мед. н., гл. науч. сотр. группы психосоматики и психотерапии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.  
**Скрипченко Наталья Яковлевна** — д. мед. н., зав. научным отделением внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-59.  
 Статья поступила в редакцию 03.03.2017 г.

### НОВОСТИ

#### Украина лидирует по показателям смертности младенцев и матерей — данные ЮНИСЕФ

Украина продолжает занимать печальное лидерское место в Европе по смертности матерей во время родов и смертности новорожденных.

Об этом сообщили специалисты Представительства Детского Фонда ООН (UNICEF) в Украине.

В 2015 году в Украине произошло 120 случаев смерти матерей, в Румынии — 56, в Польше — 12, в Германии — 42, сообщает ВВС. Кроме того, показатели младенческой смертности среди украинских новорожденных также весьма высоки. Они кардинально

отличаются от польских показателей — 1122 новорожденных, румынских — 1047 смертей, немецких — 1449 летальных случаев среди младенцев.

В Украине в первые 28 дней жизни погибли 2378 младенца. Однако, по заявлению украинского Минздрава, данный показатель постепенно стабильно снижается с каждым годом. Ранее ЮНИСЕФ сообщали о том, что около миллиона детей в Украине нуждаются в помощи в связи с военными действиями на территории Донбасса.

*Источник: med-expert.com.ua*

Д.В. Кульчицкий

## Визначення показника якості життя як інтегральної ознаки фізичного та психічного здоров'я жінки після оперативного розродження за удосконаленою методикою

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):80-83; doi 10.15574/PP.2017.69.80

**Мета** — визначити показник якості життя в жінок після родорозрішення шляхом кесаревого розтину за стандартною та удосконаленою методикою. **Пацієнти та методи.** Згідно зі шкалою QOL обстежено 80 жінок (I група) і 70 жінок (II група), яким виконано кесарів розтин за традиційною та удосконаленою методикою відповідно. Опитування проведено на першу та п'яту добу після оперативного розродження з визначенням показника якості життя. **Результати.** Достовірне зниження показників фізичного та соціального функціонування на першу та п'яту добу, підвищення больового синдрому порівняно з відповідними показниками II групи свідчать про суттєве погіршення якості життя в жінок на першу та п'яту добу післяпологового періоду, розроджених шляхом операції кесаревого розтину, виконаної за традиційною методикою. З іншого боку, високий узагальнений показник якості життя в жінок II групи свідчить про ефективність удосконаленої методики кесаревого розтину з урахуванням суттєвого зниження больового синдрому. **Висновки.** Показник якості життя може бути провідним критерієм при вирішенні питання про ефективність різних технік оперативного розродження за відсутності чітких клінічних і лабораторно-інструментальних маркерів. Слід зазначити, що як загальний показник якості життя, так і всі його складові суттєво вищі в групі жінок, яким проведено оперативне розродження за удосконаленою методикою. **Ключові слова:** кесарів розтин, традиційна методика, удосконалена методика, якість життя.

### Quality of life indicator estimation as integral criterion of physical and mental health in women operated using the advanced Caesarean section technique

D.V. Kulchytskyi

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to compare the quality of life (QoL) indicator in women undergoing Caesarean delivery performed traditionally and by using advanced technique. **Materials and methods.** According to the quality of life scale, we examined 80 women (I group) who underwent Caesarean delivery performed traditionally and 70 patients (group II) who were operated using the advanced Caesarean section technique. The survey was conducted on the first and fifth day after operative delivery with the estimation of quality of life indicator. **Results.** A significant decline in physical and social functioning on the first and fifth day, increasing pain syndrome, in comparison with the same criteria of the second group, showed a significant deterioration in QoL in women on the first and fifth day of postpartum period who underwent traditional Caesarean techniques. On the other hand, the high level of integrated QoL indicator in the second group proved the efficiency of the advanced Caesarean section technique by taking into account the significant reduction of pain syndrome. **Conclusions.** Quality of life indicator can be the leading criterion in decision making on the efficiency of different operative delivery techniques and no clear clinical, laboratory and instrumental markers. It should be noted that both general QoL indicator and all its constituents were significantly higher in the group of women who were operated using the advanced Caesarean section technique. **Key words:** Caesarean section, traditional technique, advanced technique, quality of life.

### Определение показателя качества жизни как интегральной характеристики физического и психического здоровья женщины после оперативного родоразрешения по усовершенствованной методике

Д.В. Кульчицкий

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

**Цель** — определить показатель качества жизни женщин после проведенного родоразрешения путем кесарева сечения по стандартной и усовершенствованной методике. **Пациенты и методы.** Согласно стандартной шкале QOL нами обследованы 80 женщин (I группа) и 70 женщин (II группа), которым выполнено кесарево сечение по традиционной и усовершенствованной методике соответственно. Опрос проведен на первые и пятые сутки после оперативного родоразрешения с определением показателя качества жизни. **Результаты.** Достоверное снижение показателей физического и социального функционирования на первые и пятые сутки, повышение болевого синдрома по сравнению с соответствующими показателями II группы свидетельствуют о существенном ухудшении качества жизни у женщин на первые и пятые сутки послеродового периода, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, выполненного по традиционной методике. С другой стороны, высокий обобщенный показатель качества жизни у женщин из II группы свидетельствует об эффективности усовершенствованной методики кесарева сечения с учетом существенного снижения болевого синдрома. **Выводы.** Показатель качества жизни может быть ведущим критерием при решении вопроса об эффективности различных техник оперативного родоразрешения при отсутствии четких клинических и лабораторно-инструментальных маркеров. Следует отметить, что как общий показатель качества жизни, так и все его составляющие существенно выше в группе женщин, которым проведено оперативное родоразрешение по усовершенствованной методике. **Ключевые слова:** кесарево сечение, традиционная методика, усовершенствованная методика, качество жизни.

### Вступ

З 2006 р. в Україні спостерігається підвищення показників перинатальної смертності, частоти розродження шляхом кесаревого розтину (КР) і летальності серед жінок, яким

розродження виконувалося оперативним шляхом. Так, показники материнської смертності, асоційованої із КР (близько 40 на 100 тис. живонароджених дітей), у 4 рази вищі, ніж для всіх типів вагінальних пологів (10 на 100 тис.).

Кесарів розтин входить до розряду оперативних втручань із високою частотою інтра- та післяопераційних ускладнень. Дослідження, проведені Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), свідчать, що збільшення частоти КР асоціюється з підвищенням частоти призначення антибіотиків у післяпологовому періоді, збільшенням частоти тяжкої материнської захворюваності та смертності. За даними різних авторів, ускладнення після операції КР зустрічаються в 5–20% випадків [3].

Серед ускладнень КР значне місце посідають ускладнення, спричинені технічними складнощами операції, зокрема, під час проведення гемостазу. Так, 70% випадків гнійно-запальних ускладнень КР пов'язані з дефектами хірургічної техніки виконання операції та місцевого гемостазу під час ушивання матки та передньої черевної стінки, що призвели до виникнення гематом різної локалізації та неспроможності шва на матці [5].

Значну увагу слід приділити погіршенню якості життя жінок після КР, зокрема, тривалий больовий синдром, зменшення фізичної активності та витривалості жінки після операції. А це унеможливує проведення адекватного догляду за новонародженим.

Успіх виконання операції КР залежить від дотримання таких принципів: а) ретельний гемостаз; б) скорочення часу операції; в) профілактика інфікування рани; г) мінімізація шовного матеріалу; д) уникнення травматизації тканин операційної рани [5].

Останнім часом в акушерській та гінекологічній практиці для вирішення цих питань з успіхом застосовується високочастотна електрохірургія, зокрема, новий метод аргоноплазмової коагуляції тканин, механізм дії якої полягає у використанні енергії електромагнітного поля високої частоти, яка передається на тканини безконтактним методом за допомогою іонізованого газу аргону [1, 2].

Аргоно-плазмова коагуляція — метод високочастотної електрохірургії, за якого енергія електромагнітного поля високої частоти передається на тканину безконтактним способом за допомогою потоку іонізованого інертного газу — аргону (низькотемпературного факелу аргонової плазми). Факел аргонової плазми виступає сфокусованим газоподібним продовженням активного електроду, що виключає його мікробну контамінацію та налипання до нього тканин. Безперечною перевагою методу є те, що в середовищі інертного газу аргону

при температурі 120°C відбувається коагуляція тканин на глибину не більше 3 мм, відсутній ефект карбонізації тканин та існує температурний антисептичний ефект. Глибокий прогрів тканин в області шва активізує репаративні процеси, скорочує колагенові волокна, що надає додатковий гемостатичний ефект та запобігає утворенню ранового ексудату [2]. Використання радіохвильового монополярного різання спільно з біполярною коагуляцією та подальшою аргоно-плазмовою обробкою розсічених тканин дає змогу отримати розріз із мінімальною перифокальною деструкцією тканин та якісним гемостазом.

**Мета** роботи — визначити показник якості життя жінок після проведеного родорозрішення шляхом КР за стандартною та удосконаленою методикою.

### Матеріали та методи дослідження

Для об'єктивного дослідження стану психічного та фізичного здоров'я жінки в післяопераційному періоді та з метою визначення ефективності удосконаленої методики КР визначався показник якості життя за спеціальною шкалою — опитувальником QOL.

Опитувальник відображає загальне благополуччя і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, які впливають на стан здоров'я і складається з 36 питань, згрупованих у вісім шкал: фізичне функціонування; рольова діяльність; тілесний біль; загальне здоров'я; життєздатність; соціальне функціонування; емоційний стан; психічне здоров'я.

Показники кожної шкали складені таким чином, що чим вище значення показника (від 0 до 100), тим краще оцінка за обраною шкалою. З них формують два параметри: психологічний і фізичний компоненти здоров'я. Кількісно оцінюються такі показники:

- General Health (GH) — загальний стан здоров'я, що передбачає оцінку хворим власного стану здоров'я і перспектив лікування;
- Physical Functioning (PF) — фізичне функціонування, що відображає ступінь, в якому здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення ваги тощо);
- Role-Physical (RP) — вплив фізичного стану на рольове функціонування (роботу, виконання буденної діяльності);

Таблиця 1

Показник якості життя вагітних жінок, яким проведено кесарів розтин, за даними шкали QOL (бали)

Показник	Значення показника за групами			
	I група		II група	
	1-ша доба	5-та доба	1-ша доба	5-та доба
PF (фізичне функціонування)	31	39	34	58*
SF (соціальне функціонування)	38	46	42	59*
MH (самооцінка психічного здоров'я)	57	61	66	74*
BP (наявність болю)	23	56	41	68*
RP (рольове фізичне функціонування)	14	23	32	48*
VT (життєздатність)	49	56	54	61
GH (загальний стан здоров'я)	68	71	76	80
RE (емоційність)	23	34	41	58*

Примітка: \* — достовірність показника порівняно між I і II групами.

- Role-Emotional (RE) — вплив емоційного стану на рольове функціонування, передбачає оцінку ступеня, в якому емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи збільшення витрат часу, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження якості її виконання тощо);
- Social Functioning (SF) — соціальне функціонування, визначається ступенем, в якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування);
- Bodily Pain (BP) — інтенсивність болю та її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу вдома і поза домом.
- Vitality (VT) — життєздатність (передбачає відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленям);
- Mental Health (MH) — самооцінка психічного здоров'я, характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій).

У дослідженні проводилося порівняння показника якості життя у двох групах: I група (контроль) — 80 пацієнток, розроджених шляхом КР за стандартною методикою М. Stark; II група (експеримент) — 70 пацієнток, розроджених абдомінальним шляхом за удосконаленою нами методикою.

### Результати дослідження та їх обговорення

За рекомендаціями ВООЗ, оцінка якості життя залежить від фізичного і психоемоційного стану індивідуума, а також від рівня його незалежності, суспільного становища, особистісних уявлень і стану навколишнього середовища. Загальноприйнятим у світовій клінічній

практиці є використання загального опитувальника. При цьому опитувальник вимірює ті складові здоров'я, які не є специфічними для вікових груп, певних захворювань або програм лікування, тобто висвітлює загальне здоров'я. Відповідно до цієї методики опитувальника, проводиться аналіз 8 позицій, які являють собою складові характеристики здоров'я та включають функцію і дисфункцію, стрес і благополуччя, об'єктивні та суб'єктивні оцінки, позитивні і негативні самооцінки загального стану здоров'я, тобто враховує всі компоненти якості життя.

Пологи є стресовою ситуацією для організму жінки та супроводжуються значним напруженням функціонального стану різних фізіологічних систем, що, своєю чергою, можуть призводити до порушення адаптації організму в цілому. Вагітність, пологи і емоційний стрес, що супроводжує цей період, можуть призводити до соматичних порушень і розвитку психовегетативних розладів. Очікування планового КР та сама операція розцінюється як додатковий стресорний фактор. Так, відповідно до шкали QOL, нами обстежено 80 жінок (I група) і 70 жінок (II група), яким виконано КР за традиційною та удосконаленою методикою відповідно. Опитування проведено на першу та п'яту добу після оперативного розродження (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, показник самооцінки психічного здоров'я (MH) є достовірно нижчим у I групі на першу та п'яту добу порівняно з показниками у II групі. Даний показник є загальним показником позитивних емоцій, характеризує настрій та наявність депресії. Низькі рівні останнього свідчать про наявність депресивних тривожних настроїв.

Достовірне зниження показників фізичного та соціального функціонування на першу та п'яту добу, суттєве зниження рольового



Таблиця 2

Показник якості життя жінок за даними шкали QOL (бали)

Група жінок	Кількість балів згідно з опитувальником	
	1-ша доба	5-та доба
I група	38	48
II група	48	73*

Примітка: \* — достовірність показника порівняно між I і II групами.

фізичного функціонування на тлі зниження емоційності та підвищення больового синдрому порівняно з відповідними показниками II групи свідчать про суттєве погіршення якості життя у жінок на першу та п'яту добу післяпологового періоду, розроджених шляхом операції КР, виконаного за традиційною методикою.

З іншого боку, високий узагальнений показник якості життя в жінок II групи (табл. 2) свідчить про ефективність удосконаленої методики КР з урахуванням суттєвого зниження больового синдрому.

Так, на п'яту добу показник якості життя в групі жінок, яким проведено розродження за удосконаленою методикою, у 1,5 разу вищий, ніж у групі породіль, розроджених операцією КР за традиційною методикою.

## Висновки

Необхідність визначення показника якості життя визначається тим, що саме якість життя

може бути провідним критерієм при вирішенні питання про ефективності різних технік оперативного розродження, за відсутності чітких клінічних і лабораторно-інструментальних маркерів.

Слід зазначити, що як загальний показник якості життя, так і всі його складові суттєво вищі в групі жінок, яким проведено оперативне розродження за удосконаленою методикою. З іншого боку, розуміння особливостей фізичного функціонування і психологічного компонентів здоров'я породіль після оперативного розродження дасть змогу співробітникам пологових будинків, перинатальних центрів, психологам і соціальним працівникам забезпечити їм індивідуальний підхід у медичному забезпеченні та психологічній корекції.

Якість життя породіллі поряд зі станом її здоров'я визначає якість материнського догляду і психологічний контакт із дитиною.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гойда Н.Г. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячоліть / Н.Г. Гойда // Журнал практикуючого лікаря. — 2012. — № 5. — С. 2—6.
2. Голяновський О.В. Ефективність різних методів хірургічного гемостазу в разі розвитку масивних акушерських кровотеч / О.В. Голяновський // Здоровье женщины. — 2009. — № 1. — С. 76—80.
3. Радзинский В.Е. Аргоноплазменная коагуляция тканей при кесаревом сечении / В.Е. Радзинский, Л.Н. Есипова, Ю.В. Вученович // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 6. — С. 28—29.
4. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America / J. Villar [et al.] // The WHO 2005 global survey on maternal and perinatal health research group // Lancet. — 2006. — Vol. 367. — P. 1819—1829.
5. Stark M. Sectio caesarea. The modified caesarean section / M. Stark. — Bremen: UNI-MED SCINCE, 2001. — P. 146—150.
6. Van Dongen P.W.J. Caesarean section — etymology and early history. Review / P.W.J. Van Dongen // SAJOG. — 2009. — Vol. 15, № 2. — P. 62—66.

## Сведения об авторах:

Кульчицкий Дмитрий Викторович — НМАПО имени П.Л. Шупика, КЗ «Вышгородская центральная районная больница». Адрес: Киевская область, г. Вышгород, ул. Кургузова, 1; тел. (04596) 54-9-45. Статья поступила в редакцию 01.03.2017 г.

## Велике дослідження виявило 14 нових генетичних розладів у дітей Large study finds 14 new genetic disorders in children

Written by Ana Sandoiu

Published: Thursday 26 January 2017

Medical News Today

Вроджені аномалії є основною причиною смерті дітей у світі. У більшості цих випадків основну роль відіграє генетичний фактор. В одному з найбільших генетичних досліджень, проведених серед дітей, виявлено 14 невідомих генів, відповідальних за розвиток розладів.

Вроджені аномалії призводять до понад 300 тис. смертей у світі щороку. Ці аномалії часто включають порушення розвитку, у тому числі дефекти нервової трубки, вади серця, аутизм, синдром Дауна або інші форми інтелектуальної інвалідності.

Понад 50% таких аномалій виникають із невідомих причин. Дослідники вважають, що ключова роль належить генетичному фактору.

Відомо більше 1000 генетичних причин вад розвитку.

Більшість вад розвитку є рідкісними, тому і патологічні генетичні варіанти залишаються невідомими.

Розшифрування порушень розвитку (РПР) — це дослідження, спрямоване на виявлення порушень розвитку в дітей, а також на впровадження геномних технологій для поліпшення діагностики.

Це найбільше на сьогодні генетичне дослідження, проведене серед дітей з раніше діагностованими порушеннями розвитку. У ньому взяли участь 200 клінічних генетиків із Національної служби охорони здоров'я в Сполученому Королівстві, які вивчали понад 20 тис. генів людини, спостерігали дітей із понад 4000 сімей зі Сполученого Королівства Великої Британії, Північної Ірландії та Республіки Ірландія. Результати опубліковані в журналі Nature.

РПР проводили вчені з інституту Wellcome Trust Sanger в Кембриджі, Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії, на чолі з доктором Matthew Hurles та Jeremy McRae.

Дослідження включало секвенування екзому 4239 сімей, які мали хоча б одного члена

сім'ї з тяжкою, але не діагностованою вадою розвитку.

Секвенування екзому є поширеним та ефективним методом селективного секвенування протеїн-кодованих ділянок ДНК, що проводиться з метою виявлення генетичних варіацій, пов'язаних із вадою.

Екзон становить 2,5% людського геному, що робить секвенування екзому більш ефективним. Таким чином, більшість людей можуть бути включені в дослідження з нижчою собівартістю та мінімальними затратами часу.

При секвенуванні дослідники фокусувалися на спонтанних мутаціях, які відбувалися при переміщенні ДНК від батьків до дітей. Ці мутації, так звані *de novo*, або нові мутації, не виявлялися в батьків, проте виникали вперше в одного із членів сім'ї. Такі варіанти мутацій відбувалися в спермі чи в яйцеклітині, або у вже заплідненій яйцеклітині.

У дослідженні РПР проводилася клінічна оцінка дітей, а потім клінічні дані об'єднувалися з попередніми аналізами ще 3287 людей, які мали подібні розлади.

Виявлено 400 тис. дітей, що народжуються з новими мутаціями щороку.

У дослідженні встановлено 94 гени, схильні з більшою ймовірністю до *de novo* мутацій, із них роль 14 генів у формуванні відхилень розвитку раніше не виявлялася.

У цілому 42% учасників дослідження у своєму ДНК мали шкідливі мутації *de novo*.

Крім того, порушення розвитку, викликані новими мутаціями, виникали в середньому в 1 із 300 дітей у Сполученому Королівстві Великої Британії та Північної Ірландії, що становило близько 2000 дітей щороку.

У цілому, за даними дослідників, 1 з 213 і 1 з 448 дітей, залежно від віку батьків, страждали від нових мутацій, які викликали порушення розвитку.

## Вчені знайшли відповідь на питання, чому саме вірус Зіка, а не його близькі «родичі», викликають патологію плода

**Article: AXL-dependent infection of human fetal endothelial cells distinguishes Zika virus from other pathogenic flaviviruses, Hyeryun Choe et al., PNAS, doi: 10.1073/pnas.1620558114, published online 6 February 2017**

Medical News Today

Найбільш небезпечна особливість вірусу Зіка полягає в його здатності спричиняти ушкодження плода під час вагітності, особливо мікроцефалію.

На сьогоднішній день вчені з університетського містечка Флориди Інституту Скріппса представляють деталі унікальної здатності вірусу проникати через плацентарний бар'єр і викликати ряд вроджених дефектів, які часто виходять за рамки мікроцефалії, включаючи ураження очей і різні види ушкодження головного мозку.

Нове дослідження, на чолі з доцентом Гіріан Чу, опубліковане в журналі Національної академії наук.

Питання «Як вірус Зіка проникає через плацентарний бар'єр, тоді як інші, схожі на нього віруси сімейства флавівірусів, включаючи Денге і віруси Західного Нілу, на це не здатні?», спантеличує дослідників ще з часів початку кризи близько двох років тому в Бразилії.

Перешкоди на шляху до досягнення мозку плода є істотними — вірус повинен перейти з крові матері у кровообіг плода, який відділений плацентарним бар'єром, призначеним для запобігання цьому.

Дослідники зазначають, що ендотеліальні клітини пуповини людини, отримані від чотирьох донорів у дослідженні, виявилися набагато сприйнятливішими до інфекції Зіка, з вірусним навантаженням у кілька сотень або тисяч разів вище, ніж Західного Нілу або Денге. Нове дослідження показує, що для проникнення в клітину вірус Зіка «навчився» використовувати молекули клітинної поверхні, відомі як AXL, тоді як вірус Західного Нілу і Денге не спроможні на це.

«Вірус Зіка використовує AXL, аби ефективно «прослизнути» повз один з основних типів бар'єру клітин у плаценті — фетальні ендотеліальні клітини, які є воротами доступу до циркуляції плода», — зазначив Чу.

«Вірус Зіка здатний особливо легко проникати в клітини, на що не спроможні інші флавівіруси, — зазначає науковий співробітник Одрі Річард, перший автор дослідження, — оскільки він використовує можливості молекули AXL. А фізіологічна функція AXL полягає у пригніченні активованих

імунних реакцій, у тому числі противірусних відповідей інтерферону. За допомогою AXL вірус Зіка «вбиває двох зайців одним пострілом» — він проникає в клітину та отримує сприятливі умови для реплікації всередині клітин».

Вірус Зіка здатний використовувати AXL шляхом зв'язування з проміжною молекулою, відомою як Gas6, що наявна в крові та інших рідинах організму. Gas6 діє як активний міст між вірусом і AXL шляхом зв'язування AXL на одному кінці і вірусної мембрани на іншому. Це дає змогу вірусу використовувати AXL і таким чином отримувати доступ до клітин-господарів.

Зазначені особливості пояснюють здатність вірусу Зіка ефективно проникати в кровотік плода і заражати його.

«Ми поки не розуміємо, чому вірус Зіка використовує AXL, а інші — ні», — додав Чу. — Відомо, що всі флавівіруси мають схожі структури, однак, за нашими результатами, вірус Зіка може мати іншу субпопуляцію, яка його вирізняє. Це має істотні наукові та клінічні наслідки».

«Структурні дослідження свідчать, що більша частина інфекційної мембрани віріону повністю покрита вірусними білками, що значно ускладнює зв'язування з Gas6, адже для цього потрібні безбілкові ділянки, — зазначає науковий співробітник Боунг Шик Шим, автор перших досліджень. — Однак частки флавівірусів набувають безлічі асиметричних форм і знаходяться в безперервному динамічному русі, що, ймовірно, виставляє «оголені» ділянки мембрани віріону. Наше дослідження показує, що вірус Зіка може виставляти достатню частину мембрани для зв'язування з Gas6, тоді як віруси Західного Нілу і лихоманки Денге цього не роблять».

Молекули AXL також присутні в гематоенцефалічному бар'єрі, бар'єрі очей і сім'яниках, де вони зберігають цілісність кровоносних судин. Вони також можуть використовуватися вірусом Зіка для зараження. Це пояснює здатність вірусу ушкоджувати мозок і очі, а також передаватися статевим шляхом.

## **Передчасні пологи є фактором ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань**

### **Preterm delivery puts women at risk of cardiovascular disease**

**Medical News Today**  
**Written by Ana Sandoiu**  
**Published: Friday 3 February 2017**

Передчасні пологи є досить поширеним явищем. Як свідчать попередньо проведені дослідження, передчасні пологи асоціюються з підвищеним ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань. З цього приводу проведено нове дослідження.

Результати даного дослідження підтверджують попередньо зроблені висновки.

Пологи вважаються передчасними, при яких дитина народилась до 37 тижня вагітності. За даними центрів із контролю та профілактики захворювань, частота передчасних пологів становить близько 1 на 10 випадків у США.

Більшість таких новонароджених мають серйозні ризики інвалідизації або навіть смертності. Це пов'язано з тим, що мозок плода на останніх термінах вагітності проходить завершальні етапи формування. Крім того, на останніх тижнях вагітності закінчується формування життєво важливих органів, таких як легені та печінка.

Матері, які не доносили вагітність до терміну, також становлять групу ризику щодо захворюваності. Попередні дослідження свідчать про зв'язок передчасних пологів із розвитком кардіоваскулярних захворювань у старшому віці. Проте до кінця не визначено, чи раніше існуючі фактори ризику кардіоваскулярних захворювань призводять до передчасних пологів, чи навпаки.

У новому дослідженні, опублікованому в журналі American Heart Association, вивчався вплив корекції способу життя до вагітності на розвиток кардіоваскулярних захворювань у майбутньому.

Дослідження проводилося під керівництвом д-ра Джанет Річ-Едвардс, директора з розвитку

епідеміології у Коннорс Центрі жіночого здоров'я та гендерної біології в Brigham і Жіночої лікарні в Бостоні, штат Массачусетс.

Встановлено подвійний ризик для жінок, що народили раніше 32 тижня вагітності.

У дослідженні аналізувалися наявні дані про 70,182 жінок з Nurses' Health Study 2 — одного з найбільших поточних досліджень чинників ризику основних хронічних захворювань у жінок.

Вивчався зв'язок між передчасними пологами і серцево-судинними захворюваннями, з урахуванням таких факторів, як вік матері, освіта і спосіб життя до вагітності, а також наявність чинників ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Дослідження свідчить, що жінки, які народили передчасно, мають на 40% вищий ризик розвитку ССЗ порівняно з тими, хто доносив вагітність. Ризик підвищується для жінок, які мали декілька передчасних пологів.

Підвищений ризик зберігається і тоді, коли вагітність не ускладнена гіпертензивними розладами.

Крім того, ризик смерті від кардіоваскулярного захворювання збільшується на 33%. Цей ризик зростає до 36% для матерів, що народили на 3–7 тижнів раніше, та до 60% для матерів, що народили на 8 і більше тижнів раніше.

Дослідники сподіваються, що отримані дані допоможуть стратифікувати ризики та розробити нові методи профілактики кардіоваскулярних захворювань для жінок, які мали передчасні пологи.

*Рубрику підготував к.мед.н. Огородник А.А.*



УДК 618.2/3:615.356+641.18

**А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова, Л.П. Бутенко**

## **Мікронутрієнтна корекція у вагітних — сучасний стан проблеми**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):87-90; doi 10.15574/PP.2017.69.87

В огляді визначено сучасні підходи до мікронутрієнтної корекції в жінок під час вагітності: монотерапевтичний підхід і комплексне вживання вітамінів та мікронутрієнтів. Акцентовано увагу на особливостях вживання вітамінів у вагітних залежно від терміну вагітності та їх ролі в розвитку та формуванні дитини.

**Ключові слова:** вагітність, вітаміни.

### **Micronutrient correction in pregnant women — modern state of the problem**

**A. Limanskaya, I. Davydova, L. Butenko**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

The review identifies current approaches to micronutrient correction in women during pregnancy: monotherapy and combined use of vitamins and micronutrients. The attention is focused on vitamins intake in pregnant women depending on gestational age and their role in development of fetus.

**Key words:** pregnancy, vitamins.

### **Микронутриентная коррекция у беременных — современное состояние проблемы**

**А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова, Л.П. Бутенко**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

В обзоре определены современные подходы к микронутриентной коррекции у женщин во время беременности: монотерапевтический подход и комплексное употребление витаминов и микронутриентов. Акцентировано внимание на особенностях употребления витаминов у беременных в зависимости от срока беременности и их роли в развитии и формированию ребенка.

**Ключевые слова:** беременность, витамины.

### **Вступ**

У сучасній медицині існує два підходи до мікронутрієнтної корекції в жінок під час вагітності.

Перший підхід передбачає прийом одного вітаміну — фолієвої кислоти (вітамін В9). Монотерапевтичний підхід запропонований для Росії, України, країн Африки і Латинської Америки в період 2007–2009 рр. Такий відхід обумовлений економією коштів і боротьбою з поліпрагмазією. Ризик тератогенезу суттєво знижується при використанні прекоцепційно та у І триместрі однієї тільки фолієвої кислоти. Але при вживанні інших есенціальних мікроелементів і вітамінів ризик тератогенезу додатково знижується ще на 20%. При довготривалому спостереженні за вагітними і новонародженими в Угорщині такі дані наводить професор Ендрю Цейцелем (Andrew E. Czeizel) [2, 3].

Тобто має місце і другий підхід, який передбачає комплексне використання вітамінів і мікронутрієнтів.

У статті висвітлюються властивості основних вітамінів і мікронутрієнтів, які можуть призначатися під час планування вагітності, у період вагітності та після пологів.

Найбільш авторитетна у світі організація — Британське королівське товариство акушерів гінекологів (Royal College of Obstetricians and

Gynaecologists (RCOG) — опублікувала доповідь про застосування вітамінів для вагітних. Слід зазначити, що протоколи цього товариства засновані на даних якісних досліджень і містять незалежну інформацію. У протоколах викладені рекомендації щодо використання полівітамінних препаратів, а також використання високих доз вітамінів для профілактики конкретних хвороб. Так, **фолієву кислоту слід приймати в дозі 400 мкг/день до зачаття і до 12 тижнів вагітності**. Доведена протекторна дія фолієвої кислоти щодо виникнення дефектів нервової трубки у плода, серцево-судинних дефектів, дефектів кінцівок і розвитку деяких онкологічних хвороб (лейкемія, дитячі пухлини головного мозку і нейробластома). **Жінці може бути призначена підвищена доза фолієвої кислоти** в разі, якщо в неї були попередні вагітності із народженням дитини з розщелиною хребта; якщо жінка або її партнер народились із цією вадою; якщо жінка приймає ліки від епілепсії, страждає від серповидно-клітинної анемії, таласемії, целіакії, цукрового діабету, цукрового діабету 2-го типу.

Високий темп клітинного поділу під час періоду внутрішньоутробного розвитку потребує адекватної забезпеченості факторами росту, у т.ч. фолатами. Дефіцит фолієвої кислоти і фолатів у вагітних підвищує ризик розвитку невинношування, часткової або повної відшару-

вання плаценти, спонтанного абортів, мертвородження, розвитку вроджених вад і гіпотрофії плода, післяпологового кровотечі. Численні клінічні дослідження доводять позитивний ефект помірних доз фолієвої кислоти (до 400 мкг/добу) щодо профілактики вроджених дефектів [1, 6, 13]. Враховуючи взаємозв'язок між дефіцитом фолатів і ризиком вад розвитку, слід згадати про так звану фортифікацію продуктів харчування. США додають фолієву кислоту до таких найбільш широко вживаних продуктів, як хліб і макарони, у кількості 100–300 мкг на 100 г продукту з метою вирішення проблеми дефіциту фолатів. Таким чином, вони проводять фортифікацію продуктів за допомогою фолієвої кислоти. У зв'язку з цим реальне споживання фолатів у США перевищує рекомендований рівень (400 мкг/добу) у 5–10 разів.

Фортифікація продуктів у США проводиться вже тривалий час, понад 10 років, і враховуються тільки позитивні результати щодо профілактики дефекту нервової трубки у дітей, зокрема, зниження частоти народження дітей з даною вродженою вадою від 4–5 випадків на 1000 новонароджених до 1:1000. Водночас, повністю ігноруються довгострокові побічні ефекти від надмірного споживання фолатів у масштабі населення цілої країни. (Більш обережні в цьому питанні ряд європейських країн — Франція, Фінляндія, Велика Британія, Швейцарія). Серед довгострокових побічних ефектів звертає на себе увагу зниження кількості вітаміну В12, що, своєю чергою, призводить до виникнення неврологічних ускладнень (безсоння, дратівливість, підвищена збудливість, а часом і судом). Оцінка співвідношення ефективності і безпеки фортифікації продуктів у масштабах країни призвела до відтермінування фортифікації продуктів у Великій Британії. За даними дослідників [10], результати прогнозування запровадження у Великій Британії фортифікації на основі вже наявних даних десятирічного досвіду вказують на значущу диспропорцію між ефективністю і безпекою [1, 10]. У разі проведення фортифікації продуктів у Великій Британії можна забезпечити профілактику 80–160 випадків народження дітей з дефектом нервової трубки на рік. Але, водночас, 500 тис. до 700 тис. мешканців країни отримають перевищену фізіологічну норму фолієвої кислоти у 2–3 рази. У зв'язку з цим більш ефективним і безпечним є персоналізоване використання препаратів фолієвої кислоти і фолатів, зокрема, у вагітних жінок.

Під час вагітності та лактації підвищується потреба в **йоді**, тому важливим є визначення концентрації Т4 вільного, оскільки саме рівень Т4, а не Т3 впливає на процеси дозрівання мозку. За даними Національного Інтернет-порталу Thyro.info, у 2013 г. в Україні налічується майже 80 регіонів із дефіцитом йоду. За даними ЮНІСЕФ (2010), щороку в Україні народжується 50 тис. дітей із затримкою розвитку, що зумовлено перинатальним дефіцитом йоду [4].

Згідно із наказом МОЗ № 417 (Додаток 20), щоденна доза йоду, рекомендована ВООЗ, ЮНІСЕФ і Міжнародною радою щодо контролю за йод-дефіцитними захворюваннями, для вагітних жінок і породіль, які вигодовують грудним молоком, становить 200 мкг [8].

Додавання йоду в регіонах із високим рівнем ендемічності по кретинізму призводить до значного зниження частоти даної захворювання за відсутності побічних реакцій. Також вживання йоду в ендемічних зонах суттєво знижує негативні наслідки йодної недостатності, зокрема, гіпотиреозидизм плода, викидні, мертвородження, народження плодів із низькою масою тіла, зоб і гіпотиреозидизм матері.

Крім достатньої добової дози йоду, вагітна повинна вживати цинк, мідь і магній, які є синергістами йоду.

Під час вагітності потреба в **магнії** зростає у 2–3 рази, у зв'язку з чим нерідко в організмі розвивається його дефіцит. Клінічним проявом дефіциту магнію, крім тривожності, безсоння, судом і астенії, є підвищення маткового тонусу. Стійке підвищення маткового тонусу знижує фетоплацентарний кровообіг і призводить до погіршення транспорту кисню та поживних речовин до плода. Розвивається плацентарна недостатність, одним із симптомів якої є порушення гормональної функції фетоплацентарного комплексу. У більшості випадків дефіцит магнію у вагітних не носить яскраво вираженого характеру, і 100–150 мг додаткового магнію цілком компенсує потребу в ньому. Інше організм отримує з їжі.

Призначення **піридоксину (В6)** у дозах, що містять 50–100% від фізіологічної потреби, призводить до поліпшення стану при нудоті у I триместрі, що обумовлено гіповітамінозом вітаміну В6.

Тяжкий дефіцит **вітаміну D** під час вагітності пов'язаний з рахітом у новонароджених і зниженням мінералізації кісток у дитинстві. Жінки із вживанням недостатньої кількості вітаміну D та неможливістю перебувати під

сонячним освітленням, повинні отримувати препарати вітаміну D. Згідно з наказом МОЗ № 417 (Додаток 20), під час вагітності та лактації **рекомендована потреба становить 10 мкг, або 400 МО вітаміну D [10].**

Вітамін D, за даними сучасних досліджень, істотно знижує ризик не тільки рахіту та остеопорозу, але й ожиріння, діабету, онкологічних, серцево-судинних, аутоімунних захворювань, туберкульозу тощо. Суттєвий дефіцит вітаміну D зустрічається часто і має значні межі варіабельності у вагітних від 5% до 50% та у новонароджених від 10% до 56% [6].

У сучасній медицині вітамін D не розглядається як вітамін, що застосовується виключно «від рахіту» та для зміцнення кісток і зубів. За даними дослідників, пренатальний дефіцит вітаміну D призводить до зміни морфології мозку новонароджених, зниження щільності клітин і рівня нейротрофілів.

До 2012 р. опубліковано понад 1000 наукових статей, які вказують на взаємозв'язок між споживанням вітаміну D (за опитувальником дієти, щоденника харчування), рівнями вітаміну в плазмі, цукрового діабету, у т.ч. гестаційного діабету і надмірної маси тіла при вагітності в поєднанні з позитивним глюкозотолерантним тестом [8, 9].

За даними дослідження, у 608 медичних сестер у США з уперше виявленим цукрового діабету 2-го типу більш високі рівні вітаміну D у плазмі крові були асоційовані з більш низьким ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу. У підгрупі з найвищими рівнями вітаміну D (понад 33 нг/мл) ризик цукрового діабету 2-го типу знижувався майже у 2 рази порівняно з підгрупою з найнижчими рівнями [6]. Дефіцит вітаміну D був асоційований із 3-кратним ризиком діабету [8]. Ризик метаболічного синдрому при високому (52 нмоль/л) рівні вітаміну D у сироватці крові порівняно з низьким рівнем (<35 нмоль/л) знижувався в 3 рази [9].

Вітамін D сприяє повновагому проникненню кальцію в організм. Відсутність цього вітаміну означає лише те, що кальцій, не затримуючись, буде виводитися з організму. Вітамін D сприяє всмоктуванню і правильному транспортуванню кальцію. Вищезазначене визначає необхідність вживання обох вітамінів комплексно.

Кальцій виступає в ролі основи кісткової тканини, а також волосся і зубів, бере безпосередню участь у функціонуванні серцево-судинної та нервової системи, необхідний для правильного і повноцінного розвитку всіх систем, тканин і органів дитини [8].

Значна кількість кальцію міститься і в кисломолочних продуктах, а також у молоці. Але при цьому слід враховувати, що вони не повинні бути занадто жирними. Справа в тому, що кальцій, взаємодіючи з насиченими тваринними жирами, практично не буде всмоктуватися. Ідеальним варіантом є натуральний йогурт (без додавання різних ароматичних домішок), кефір, знежирений сир.

Сьогодні потреби вагітної жінки не задовольняються кількістю кальцію, який надходить з їжею. Необхідним є його додаткове вживання. Згідно з наказом МОЗ № 417 (Додаток 20), 300 мг кальцію покриває потреби плода та вимоги лактації.

Слід зазначити, що кальцій зміцнює кістки майбутньої мами, адже навантаження на них зростає відповідно до терміну вагітності. Також кальцій потрібен для формування кісток малюка з II–III триместру.

За даними досліджень, якщо в I триместрі до плода надходить 2–3 мг кальцію на добу, то в III триместрі через плаценту до плода надходить приблизно 250–300 мг кальцію на добу.

**Вітамін С** є важливим для росту і відновлення клітин, тканин ясен, кровоносних судин, кісток і зубів, сприяє засвоєнню заліза. Отже, вітамін С є особливо важливим для вагітних жінок, схильних до підвищеного ризику залізодефіцитної анемії.

Вітамін С не синтезується в людському організмі, тому його необхідно постійно поповнювати.

Для повного насичення тканин для вагітних добова потреба у вітаміні С становить 50 мг згідно з наказом МОЗ України № 417 (Додаток 20).

**Існують спірні дані щодо вживання у складі вітамінно-мінеральних комплексів деяких компонентів.**

На теперішній час немає жодних доказів, що профілактичне лікування препаратами заліза має достовірне значення [4]. Сульфати заліза можуть приводити до шлунково-кишкових розладів, блювання, закрепу або діареї (що змушує жінок відмовитися від їх прийому), а також до збільшення ризику розвитку вад серця.

За наявності ознак істинного дефіциту заліза терапія препаратами цього елемента призначається окремо.

Високі дози **вітаміну А** (понад 700 мкг/день) не рекомендуються у зв'язку з потенційним тератогенним впливом. У разі передозування в плода можуть розвинути ваді серця та аномалії розвитку нервової системи. Передозуван-

ня цього вітаміну може позначитися на стані самої жінки у вигляді погіршення апетиту, виникнення сонливості, нудоти та порушень рівноваги. Вагітні жінки, які приймають вітамін А, мають уникати вживання печінки та продуктів із неї, оскільки ці продукти можуть містити високі дози вітаміну А [10].

## Висновки

Під час виношування дитини організм жінки постійно потребує підживлення вітамінами і мікроелементами. Малюк, який росте в утробі матері, постійно потребує корисних елементів, а якщо їх недостатньо, то запозичує цей елемент з організму матері. Тому мама вкрай потребує підживлення.

Повноцінне харчування під час вагітності та лактації забезпечує надходження до організму

достатньої кількості вітамінів і поживних речовин. Більшість вітамінів вагітна може отримувати з продуктів харчування.

Але в сучасних умовах це зробити стає все тяжче у зв'язку з хімічною і термічною обробкою продуктів, їх поганою якістю. Деякі продукти, які містять необхідні вітаміни та елементи, жінками або не вживаються або споживаються в недостатній кількості. Якщо проаналізувати раціон середньостатистичної українки, то, швидше за все, більшість із них не отримує денної норми ряду вітамінів.

Також після народження дитини в період годування груддю фізіологічне заповнення мікронутрієнтів може набувати актуальності з метою заповнення виснажених запасів мікроелементів в організмі жінки і забезпечення підвищених потреб у вітамінах і мікроелементах.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Bailey L.B. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage / L.B. Bailey, R.J. Berry // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. — Vol. 81, № 5. — P. 1213S—1217S.
2. Czeizel A.E. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation / A.E. Czeizel // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1998. — Vol. 78, № 2. — P. 151—161.
3. Maternal dietary B vitamin intake, other than folate, and the association with orofacial cleft in the off spring / I.P. Krapels, I.A. van Rooij, M.C. Ocke [et al.] // *Eur. J. Nutr.* — 2004. — Vol. 43, № 1. — P. 7—14.
4. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus / C. Zhang, C. Qiu, F.B. Hu [et al.] // *PLoS One*. — 2008. — Vol. 3, № 11. — P. e3753.
5. Milewicz T., Czyzewicz M., Stochmal E., Galicka-Latala D., Hubalewska-Dydejczyk A., Krzysiek J. Intake of iodine-containing multivitamin preparations by pregnant women from the Krakow region of Poland // *Endokrynol. Pol.* — 2011. — Vol. 62, № 4. — P. 309—315.
6. Patterson D. Folate metabolism and the risk of Down syndrome / D. Patterson // *Downs Syndr. Res. Pract.* — 2008. — Vol. 12, № 2. — P. 93—97.
7. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women / A.G. Pittas, Q. Sun, J.E. Manson [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33, № 9. — P. 2021—2023.
8. Rumbold A. Vitamin supplementation for preventing miscarriage / A. Rumbold, P. Middleton, C.A. Crowther // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2005. — Issue 2. Art. No.: CD004073. DOI: 10.1002/14651858.CD004073.pub2.
9. Saffery R. A convergent model for placental dysfunction encompassing combined suboptimal one-carbon donor and vitamin D bioavailability / R. Saffery, J. Ellis, R. Morley // *Med. Hypotheses*. — 2009. — Vol. 73, № 6. — P. 1023—1028.
10. Smith A.D. Is folic acid good for everyone? / A.D. Smith, Y.I. Kim, H. Refsum // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87, № 3. — P. 517—533.
11. Teratology society position paper: recommendations for vitamin A use during pregnancy // *Teratology*. — 2003. — Vol. 35, № 2. — P. 269—275.
12. Epstein R.J. Human molecular biology: An introduction to the molecular basis of health and disease. Cambridge: Cambridge University Press, 2003. 623 p.
13. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats / T.H. Burne, A. Becker, J. Brown [et al.] // *Behav. Brain Res.* — 2004. — Vol. 154, № 2. — P. 549—555.
14. Vitamin B12 and folate statuses are associated with diet in pregnant women, but not with anthropometric measurements in term newborns / O. Halicioglu, S. Sutcuoglu, F. Koc [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2011. — Dec. 20.

## Сведения об авторах:

**Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Давыдова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Бутенко Людмила Петровна** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 02.03.2017 г.



УДК 618.2-071.1+616.153.96+613.84

**M. Pasinska<sup>1,2</sup>, A. Dabrowska<sup>1</sup>, E. Lazarczyk<sup>1,2</sup>,  
A. Repczynska<sup>1,2</sup>, I. Avramenko<sup>3</sup>, G. Przybylski<sup>1</sup>**

## The concentration of pregnancy-associated plasma protein-a in the blood serum of tobacco smoking pregnant women in the first trimester of pregnancy

<sup>1</sup> Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz, Poland<sup>2</sup> Center of Medical Diagnostics «Lipowa», Bydgoszcz, Poland<sup>3</sup> Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):91-94; doi 10.15574/PP.2017.69.91

Exposition to tobacco smoke during pregnancy is an important risk factor for health of both mother and fetus. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) plays role in immunosuppression, where it causes trophoblasts to be not recognized by the mother's organism as a foreign body. It initiates growth and vitality of fetus through influence on structure and functioning of placenta.

**Purpose** — to estimate levels of PAPP-A in serum blood of smoking and non-smoking women in the first trimester of pregnancy.

**Methods.** In total 4473 patients aged 18 to 47 years with singleton pregnancy were examined and performed the non-invasive maternal screening test in the first trimester. Biochemical measurements were fully automated by means of immunofluorescence method, using Delfia Xpress analyzers (Perkin Elmer). The software «Statistica v.10.0» was used for statistical analysis.

**Results.** We observed that PAPP-A MoM value of the smoking woman was on average 16.0 % lower in comparison with the results of the non-smoking woman of the same weight with the standard error of 3.5 %. While 1kg weight gain decreased PAPP-A MoM value in both groups by 1.8 % with the standard error of 0.1 %.

**Conclusions.** Smoking during pregnancy decreases PAPP-A MoM level by 16.0% on average in comparison with the results of a non-smoking woman of the same weight. Considering the relations between PAPP-A level and smoking, body weight and gestational age, all these factors should be taken into account for the correction of PAPP-A level and genetic risk assessment.

**Key words:** PAPP-A, pregnancy, first trimester, tobacco smoking.

### Рівень асоційованого з вагітністю протеїну-А плазми (PAPP-A) в сироватці крові жінок у першому триместрі вагітності

**М. Пасінська<sup>1,2</sup>, А. Домбровська<sup>1,2</sup>, Е. Лазарчик<sup>1,2</sup>, А. Репчинська<sup>1,2</sup>, І. Авраменко<sup>3</sup>, Г. Пшибильський<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, м. Бидгощ, Польща<sup>2</sup> Center of Medical Diagnostics «Lipowa», м. Бидгощ, Польща<sup>3</sup> Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького, м. Львів, Україна

Експозиція на тютюновий дим під час вагітності є важливим фактором ризику для здоров'я матері і плода. Протеїн плазми, асоційований з вагітністю (PAPP-A), відіграє роль в імуносупресії, в результаті організм матері сприймає трофобласт як чужорідне тіло, стимулює ріст і життєздатність зародка через вплив на структуру і функцію плаценти.

**Мета** — провести оцінку рівня PAPP-A в сироватці крові жінок, які палять, і жінок, які не мають такої звички, у першому триместрі вагітності.

**Методи.** Обстежено 4473 вагітні пацієнтки віком від 18 до 47 років з одноплідною вагітністю. Зроблено пренатальний тест із сироватки крові, неінвазивний тест першого триместру. Проведено вимірювання концентрації біохімічних показників повністю автоматизованим методом імунофлуоресценції за допомогою апарату Delfia Xpress (Perkin Elmer). Для статистичного аналізу використано програму Statistic версії 10.0.

**Результати.** Значення MoM PAPP-A для жінки-курця в середньому на 16,0% ((1-10-0,076)×100%) нижче порівняно з результатами жінки, яка не палить, при однаковій вазі і стандартній похибці 3,5%. У той час як збільшення ваги на 1 кг знижує рівень MoM PAPP-A в обох групах на 1,8% зі стандартною похибкою 0,1%.

**Висновки.** Куріння вагітними впливає на зниження рівня PAPP-A в середньому на 16% при однаковій вазі жінок. Оскільки паління, вага пацієнтки і термін гестації впливають на рівень PAPP-A, то всі ці фактори мають бути враховані для корекції значення PAPP-A і оцінки генетичного ризику.

**Ключові слова:** PAPP-A, вагітність, перший триместр, куріння.

### Уровень ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы в сыворотке крови курящих женщин в первом триместре беременности

**М. Пасиньска<sup>1,2</sup>, А. Домбровска<sup>1,2</sup>, Э. Лазарчик<sup>1,2</sup>, А. Репчиньска<sup>1,2</sup>, И. Авраменко<sup>3</sup>, Г. Пшибильский<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, г. Быдгощ, Польша<sup>2</sup> Center of Medical Diagnostics «Lipowa», г. Быдгощ, Польша<sup>3</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Д. Галицкого, г. Львов, Украина

Экспозиция на табачный дым во время беременности является важным фактором риска для здоровья матери и плода. Протеин плазмы, ассоциированный с беременностью (PAPP-A), играет роль в иммуносупрессии, в результате организм матери воспринимает трофобласт как чужеродное тело, стимулирует рост и жизнеспособность зародыша через влияние на структуру и функцию плаценты.

**Цель** — провести оценку уровня PAPP-A плазмы в сыворотке крови курящих и некурящих в первом триместре беременности.

**Пациенты и методы.** Обследованы 4473 беременные пациентки в возрасте от 18 до 47 лет с одноплодной беременностью. Сделан пренатальный тест из сыворотки крови, неинвазивный тест первого триместра. Измерение концентрации биохимических показателей проведено полностью автоматизированным методом иммунофлуоресценции с помощью аппарата Delfia Xpress (Perkin Elmer). Для статистического анализа использована программа Statistic версии 10.0.

**Результаты.** Значение MoM PAPP-A для женщины-курильщика в среднем на 16,0% ((1-10-0,076)×100%) ниже по сравнению с результатами женщины, которая не курит, при одинаковом весе и стандартной погрешности 3,5%. В то время как увеличение веса на 1 кг снижает значение MoM PAPP-A в обеих группах на 1,8% со стандартной погрешностью 0,1%.

**Выводы.** Курение беременными влияет на снижение уровня PAPP-A в среднем на 16% при одинаковом весе женщин. Поскольку курение, вес пациентки и срок гестации влияют на уровень PAPP-A, то все эти факторы должны быть учтены для коррекции уровня PAPP-A и оценки генетического риска.

**Ключевые слова:** PAPP-A, беременность, первый триместр, курение.

## Introduction

Exposition to tobacco smoke during pregnancy is an important risk factor for the health of both the mother and the fetus. It has a significant effect on a higher rate of miscarriages, sudden fetal deaths, lower birth weight, and respiratory insufficiency after the child's birth [8].

Correlation between smoking by mothers and chilognathopalatoshisis occurrence in children has also been proven. Substances contained in tobacco smoke, such as nicotine, carbon oxide and cyanides, have toxic properties. Their presence in an organism can influence immunological mechanisms which compose an important element determining equilibrium between the bodies of the mother and the fetus [6].

Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A) is a multicellular glycoprotein, containing zinc, built from heterodimer with molecular weight of 500 kDa. This protein is created in syncytiotrophoblasts and plays a role in immunosuppression, causing trophoblasts to be not recognized by the mother's organism as a foreign body [9, 10]. It stimulates growth and development of the fetus' cells through IGF (*insulin-like growth factor*), released from a complex created with IGFBP (*insulin-like growth factor binding protein*). In early pregnancy, IGF-II (*insulin-like growth factor II*) stimulates growth and vitality of the fetus, while IGF-I (*insulin-like growth factor I*) regulates flow of nutrients in the maternal-fetal unit. Impaired expression of IGF in placenta in initial stages of pregnancy may be a cause of placental insufficiency, which in turn may lead to impaired fetal growth [9, 10].

**Purpose** — to estimate levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in blood serum of smoking and non-smoking women in the first trimester of pregnancy, taking into account pregnancy duration, and also age and body weight of pregnant women.

## Materials and methods

Study group consisted of 4473 women aged 18 to 47 with unifetal pregnancy who underwent first trimester non-invasive screening through blood serum tests referred to Prenatal Genetic Clinic of University Hospital in Bydgoszcz. General characteristics of the group are shown in Table 1. Average age was 33.1 with standard deviation of 5.3 years. Gestational age, obtained from CRL (*crown rump length*) measurements conducted by ultrasonography screening, was between 72 to 97 days with the mean of 89 days.

Biochemical parameter levels measurement was conducted through a fully automated immunofluorescence method used in Delfia Xpress (Perkin Elmer) analyzer in Center of Medical Diagnostics «Lipowa» in Bydgoszcz. The blood serum was obtained between 11th and 13.6th week of pregnancy.

Statistical analysis was conducted using program Statistica v.10.0. For comparison of distribution of continuous variables Kruskal–Wallis test was used, together with a multiple comparison test. Since PAPP-A variable has an approximately log-normal distribution, we analyze differences in distribution of  $\log_{10}$ PAPP-A. Prior to conducting correlation and regression analysis, outliers for  $\log_{10}$ PAPP-A were removed by making use of the Grubbs test. In order to adjust difference of  $\log_{10}$ PAPP-A values for smoking and non-smoking women for potential confounding factors multiple regression. Differences were considered as significant for p value lower than 0.05 [2].

## Results

In the analyzed group there were 4119 (92.1%) non-smoking patients, 288 (6.4%) smokers and 66 (1.5%) patients who quit smoking during pregnancy. There were no significant differences between these groups in distribution of age,

Characteristics of the study group (n=4473)

Table 1

	Average	Standard deviation	Median	Range
Age at the time of delivery (years)	33.1	5.3	34.1	(18-47)
Gestational age (days)	89	4	89	(72-97)
Weight (kg)	66.0	12.4	64.0	(40.0-145.0)
PAPP-A	2961	1946	2484	(1-18121)
$\log_{10}$ PAPP-A	3.381	0.297	3.395	(-0.009-4.260)
MoM PAPP-A	1.175	0.727	1.000	(0.006-7.600)

Table 2

**Comparison of smoking, non-smoking, and the group that stopped smoking during pregnancy\***

	Non-smoking (n=4119)	Smoking (n=288)	Stopped smoking during pregnancy (n=66)	p value for Kruskal-Wallis test
Age at the time of delivery (years)	34.0 (24.0–40.6)	34.6 (20.8–42.0)	33.5 (24.7–40.9)	0.77
Gestational age (days)	89 (81–96)	89 (81–96)	88 (81–95)	0.35
Weight (kg)	64.0 (50.0–90.0)	63.0 (50.5–92.0)	63.0 (52.7–92.8)	0.84
PAPP-A	2518 (812–6683)	2069 (684–5718)	2383 (677–5609)	<0.001
log <sub>10</sub> PAPP-A	3.401 (2.910–3.825)	3.316 (2.835–3.757)	3.377 (2.831–3.749)	<0.001
MoM PAPP-A	1.013 (0.352–2.580)	0.823 (0.280–2.343)	0.878 (0.321–2.020)	<0.001

\* – table contains median and percentile values (P5-P95)

weight, and gestational age. Results are presented in Table 2. Nevertheless, we observed significant differences for PAPP-A levels, log<sub>10</sub>PAPP-A, and MoM PAPP-A. Multiple comparison test proved the results of smoking and non-smoking groups to be substantially different. Median values for variables were substantially lower in the group of smoking women ( $p<0.001$ ).

It was found that log<sub>10</sub> PAPP-A variable was significantly correlated with gestational age ( $R=0.38$ ,  $p<0.001$ ), patient's weight ( $R=-0.33$ ,  $p<0.001$ ), and age at the moment of delivery ( $R=-0.07$ ,  $p<0.001$ ). A positive correlation between log<sub>10</sub> PAPP-A and gestational age means that when gestational age increases, log<sub>10</sub> PAPP-A value tends to increase. A negative correlation between log<sub>10</sub> PAPP-A and weight indicates that the women who had higher weight had a tendency to obtain low log<sub>10</sub> PAPP-A value, and vice versa. Correlation of log<sub>10</sub> PAPP-A with age was very low, it was however still statistically significant.

Differences between average log<sub>10</sub> PAPP-A values for groups of smoking and non-smoking women with adjustment for gestation age, weight, and patients' age were studied using multiple regression. Smoking was considered as a dichotomous variable, with 0 value being assigned to non-smokers and 1 to smokers. Results of multiple

regression are shown in Table 3. The simultaneous adjustment for weight and age was not allowed, since the correlation between age of patients and weight was much higher than the correlation between age of patients and log<sub>10</sub> PAPP-A. Not to compromise the assumptions of a multiple regression, two models were considered. In both models log<sub>10</sub> PAPP-A difference between smoking and non-smoking women were statistically significant and higher than original difference. Partial correlations were higher than correlations in models with one variable. Coefficient of determination allows to assess the goodness of fit of the regression equations. It indicates that the model which with body weight, gestational age, and smoking gives better fit than the model with patients' age, gestational age and smoking. The first model explains 28% of the total variation in log<sub>10</sub> PAPP-A, while the second one explains only 17%.

The results shown that PAPP-A level was on average 16.0% ( $(1-10^{-0.076}) \times 100\%$ ) lower in smoking group than in non-smoking group with same values for body mass and gestational age with the standard error of 3.5%. Moreover, we observed that 1 kg difference of weight with the same level of the other variables gave on average 1.8% ( $(1-10^{-0.008}) \times 100\%$ ) lower PAPP-A level with the standard error of 0.1%. We also

Table 3

**Multiple regression analysis for log<sub>10</sub> PAPP-A and selected independent variables (n=4401)**

	Model 1			Model 2		
	Regression coefficients	Partial correlations	p value	Regression coefficients	Partial correlations	p value
Age at the time of delivery (years)				-0.004	-0.08	<0.001
Gestational age (days)	0.026	0.41	<0.001	0.026	0.39	<0.001
Smoking (0-smoking 1-not smoking)	-0.078	-0.08	<0.001	-0.080	-0.07	<0.001
Weight (kg)	-0.008	-0.37	<0.001			
Intercept	1.611		<0.001	1.237		<0.001
Coefficient of determination R <sup>2</sup>	0.27			0.16		
p value for model	<0.001			<0.001		

Table 4

Multiple regression analysis for log10 PAPP-A MoM and selected variables (n = 4400)

	Regression coefficients	Standard error	Partial correlations	P value
Smoking (1-smoking 0-not smoking)	-0.076	0.015	-0.37	<0.001
Weight (kg)	-0.008	0.0003	-0.07	<0.001
Intercept	0.518	0.02		<0.001
Coefficient of determination R <sup>2</sup>		0.14		
p value for the model		<0.001		

verified that PAPP-A level rise on average 6.3% ( $(10^{0.027-1}) \times 100\%$ ) in every day of pregnancy. In this case the standard deviation was 0.2%. It should be stressed that cited estimates can only be referred to the studied range of variable values.

Evaluation of the influence of smoking on PAPP-A MoM value with adjustment for patients'

weight is shown in Table 4. Results allow us to make the following prediction. PAPP-A MoM value for a smoking woman was on average 16.0% ( $(1-10^{-0.076}) \times 100\%$ ) lower than for a non-smoking woman with the same weight, whereas 1kg increase in weight caused on average 1.8% ( $(1-10^{-0.008}) \times 100\%$ ) decrease of PAPP-A MoM value with the standard error of 0.1%.

## REFERENCES

1. A re-evaluation of the influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy / K. Spencer, N. Cowans, C.E. Spencer, N. Achillea // Prenat. Diagn. — 2010. — Vol. 30, № 10. — P. 937–940.
2. Bestwick J.P. First trimester Down's syndrome screening marker values and cigarette smoking: new data and a meta-analysis on free beta human chorionic gonadotrophin, pregnancy-associated plasma protein-A and nuchal translucency / J.P. Bestwick, W.J. Huttly, N.J. Wald // J. Med. Screen. — 2008. — Vol. 15, № 4. — P. 204–207.
3. Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11-13+6 weeks of gestation / K.O. Kagan, V. Frisova, K.H. Nicolaides [et al.] // Prenat. Diagn. — 2007. — № 27. — P. 849–852.
4. Dupont W.D. Statistical Modeling for Biomedical Researchers / W.D. Dupont. — Cambridge: University Press, 2009. — 2 edition.
5. Increased time-to-pregnancy and first trimester Down's syndrome screening / J. Ranta, K. Raatikainen, J. Romppanen [et al.] // Hum. Reprod. — 2010. — Vol. 25, № 2. — P. 412–417.
6. Maternal active or passive smoking in relation to some neonatal morphological parameters and complications / D. Sochaczewska, M. Czeszynska, H. Konefal [et al.] // Ginekol. Pol. — 2010. — № 81. — P. 687–692.
7. Miron P. Effect of Maternal smoking on prenatal screening for Down syndrome and tri somy 18 in the first trimester of pregnancy / P. Miron, Y.P. Cote, J. Lambert // Prenat. Diagn. — 2008. — № 28. — P. 180–189.
8. Moraitis A.A. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death / A.A. Moraitis, A.M. Wood, M. Fleming // Obstet Gynecol. — 2014. — № 124. — P. 274–283.
9. Sieroszewski P. Interpretation of false positive results of biochemical prenatal tests / P. Sieroszewski, K. Slowakiewicz, M. Perenc // Ginekol. Pol. — 2010. — № 81. — P. 210–214.
10. The influence of tobacco smoking on concentration of the pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnant women / J. Gajewska, M. Chelchowska, A. Ceran [et al.] // Przegl Lek. — 2010. — Vol. 67, № 10. — P. 1061–1065.

## Сведения об авторах:

**Pasinska Magdalena** — PhD, MD. Department of Clinical Genetics, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland. Skłodowskiej-Curie 9, Bydgoszcz, 85-094 Poland; tel/fax. +48 52 585 35 68, tel. 52 585 36 70.

**Dabrowska Anita** — PhD, Phys. Department of Theoretical Foundations of Biomedical Sciences and Medical Informatics, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland. Jagiellonska 13-15, Bydgoszcz, 85-067 Poland; tel. +48 52 585-34-28.

**Lazarczyk Ewelina** — M.Sc. Department of Clinical Genetics, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland. Skłodowskiej — Curie 9, Bydgoszcz, 85-094 Poland; tel. +48 52 585 36 81.

**Repczynska Anna** — M.Sc., Department of Clinical Genetics, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland. Skłodowskiej — Curie 9, Bydgoszcz, 85-094 Poland; tel. +48 52 585 36 81.

**Авраменко Ирина Юриевна** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педиатрии и медицинской генетики Национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Любинская, 103/83; тел. (0322) 62-94-94.

**Przybylski Grzegorz** — PhD, MD, Chief of Clinical Ward of Lung Diseases, Neoplasms and Tuberculosis, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland. Seminaryjna 1, Bydgoszcz, 85-326 Poland; tel. +48 52 32 56 781.

Статья поступила в редакцию 10.02.2017 г.



УДК 618.29:612.017.1:57.017.64

М.В. Макаренко, Д.О. Говсеев, В.О. Берестовий, І.В. Сокол, Р.М. Ворона

## Перинатальні аспекти формування імунного статусу дитини

Київський міський пологовий будинок № 5, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):95-102; doi 10.15574/PP.2017.69.95

**Мета** — узагальнити літературні дані за останні 30 років про сучасне уявлення щодо імунологічних аспектів у формуванні та функціонуванні системи «мати—плацента—плід»; приділити особливу увагу формуванню імунної системи плода (Імункулус) залежно від материнського імунного навантаження.

**Пацієнти та методи.** Наведено результати обстеження 19 породіль і кордової крові їх новонароджених дітей залежно від терміну вагітності. У крові визначено рівні антитіл класів IgG та IgM. В якості антигену використано HSP60 людини.

**Результати** свідчать про формування імунного статусу плода при вагітності за рахунок материнських антигенів, включаючи IgG. Під їх впливом плід формує аутоантитіла класу IgM для швидкої презентації та розпізнавання антигенів зовнішнього середовища. Висновки. Висловлено припущення про можливий механізм виникнення передчасних пологів.

**Ключові слова:** Імункулус, IgG, IgM, аутоантитіла, епігенетичний імунний імпринтинг, HSP60.

### Perinatal aspects of child's immune status

M.V. Makarenko, D.A. Govseev, V.O. Berestoviy, I.V. Sokol, R.M. Vorona

Kyiv Meternity Hospital No 5, Ukraine

**Purpose** — to summarize literature data of the last 30 years on the current understanding of the immune aspects of the mother-placenta-fetus system formation and function; focus on the development of fetal immune system (Immunculus), depending on the mother's immune load.

**Materials and methods.** Cord blood and peripheral blood were sampled from 19 pregnant women and their newborns, depending on the term of gestation, to measure the levels of IgG and IgM antibodies. Human's HSP60 was used as an antigen.

Obtained results provide information about formation of the fetal immune status during pregnancy under the influence of maternal antigens, including IgG. Due to the latter, the fetus produces IgM autoantibody for fast presentation and recognition of foreign antigens.

**Conclusions.** The assumption on the possible mechanisms of preterm birth was made by the authors.

**Key words:** Immunculus, IgG, IgM, autoantibody, epigenetic immune imprinting, HSP60.

### Перинатальные аспекты формирования иммунного статуса ребенка

M.V. Makarenko, D.A. Govseev, V.O. Berestoviy, I.V. Sokol, R.M. Vorona

Киевский городской родильный дом № 5, г. Киев, Украина

**Цель** — обобщены литературные материалы за последние 30 лет о современных представлениях относительно иммунологических аспектов в формировании и функционировании системы «мать—плацента—плод»; уделить особое внимание формированию иммунной системы плода (Иммукулус) в зависимости от материнской иммунной нагрузки.

**Пациенты и методы.** Приведены результаты обследования 19 рожениц и кордовой крови их новорожденных детей в зависимости от срока беременности. Определено содержание в крови антител классов IgG и IgM. В качестве антигена использован HSP60 человека.

**Полученные результаты** свидетельствуют о формировании иммунного статуса плода при беременности за счет материнских антигенов, включая IgG. Под их влиянием плод формирует аутоантитела класса IgM для быстрой презентации и распознавания антигенов внешней среды.

**Выводы.** Высказано предположение про возможный механизм возникновения преждевременных родов.

**Ключевые слова:** Иммукулус, IgG и IgM, аутоантитела, эпигенетический иммунный импринтинг, HSP60.

### Вступ

Загальновідомо, що активність імунної системи пов'язана не тільки з пошуком і знищенням чужорідних мікробних чинників, скільки з усуненням (або блокуванням) потенційно шкідливих для гомеостазу факторів, передусім ендогенної (наприклад, аутоімунної) природи. Наприкінці XIX ст. на Всесвітньому медичному конгресі в Берліні І.І. Мечников вперше висловив припущення, що роль імунної системи зводиться не тільки до боротьби з патогенними агентами, але й до підтримки «стану гармонії» або «стану здоров'я» в умовах постійного тиску середовища [2].

Зокрема, «гіпотеза небезпеки», згідно з якою, імунна система націлена не на пошук і руйнування «чужого», а на виявлення та блокування потенційно «небезпечного» для орга-

нізму агента, дає змогу пояснити цілий ряд по суті непояснених явищ (феноменів).

Серед такої палітри феноменів особливе місце посідає здатність будь-якої здорової жінки до виношування напіваллогенного (semiallogeneic) плода або відсутність у здорової людини помітної реакції імунної системи на міриади мікробних тіл, що заселяють наш організм (наприклад, «нормофлора» шкіри і слизових) [43]. Очевидно, що перенесення акцентів із функції захисту від зовнішніх факторів на гомеостатичну як основну функцію імунної системи, що реалізовується, наприклад, з її участю в механізмах фізіологічного кліренсу і міцно закріплену еволюцією, свідчить про необхідність перегляду цілого ряду фундаментальних положень, що стосуються ролі аутоімунітету та аутоімунних реакцій [1].

Для клінічної та експериментальної імунології останнього тридцятиріччя характерні парадокси, які вступали в протиріччя зі звичними поглядами. Сюди можна віднести, зокрема, ситуацію з природними (фізіологічними) аутоантитілами (ауто-АТ), які виявлялися у здорових осіб ще в роботах початку 80-х років [47, 57]. Ауто-АТ стали універсальною знахідкою не тільки в донорських сироватках здорових осіб, але й у молоці і молозиві здорових матерів, а також в їхніх плодів і новонароджених [4, 17, 59]. Всупереч раніше домінуючим поглядам, з імунопатологічними процесами сьогодні пов'язують саме наявність ауто-АТ як таких і стійкі аномалії в їх продукції та сироватковому змісті [62].

Аутоантитіла (ауто-АТ) названі «природними антитілами», оскільки вони утворюються при народженні за відсутності будь-якого впливу чужорідних антигенів. Повний репертуар ауто-АТ розвивається з раннього дитинства.

Ауто-АТ бувають трьох класів IgM, IgA, IgG3 і продукуються В1 клітинами [52, 55]. Ці ауто-АТ через клітинний імунітет (Т-хелпери) допомагають вродженому імунітету швидше реагувати на збудника і зміни, які відбуваються в організмі. Ауто-АТ, які продукуються В1 клітинами, на відміну від самореактивних Т-клітин, відображають реактивні здібності організму і вказують, що ауто-АТ відповідають закладеному імунітету з народження як специфічна імунна «матриця» [10, 42, 44, 51]. Найважливішим з ауто-АТ являється IgM, який є поліреактивним із низькою афінністю та високою авідністю, це дає змогу IgM-ауто-АТ швидко активуватися проти чужорідних або ауто-антигенів для розгортання захисних механізмів організму. У більшості досліджень вказується, що IgM-ауто-АТ зменшуються з віком [22, 30, 33, 46] або втрачають свою ефективність [45]. Навпаки, IgG-ауто-АТ можуть збільшуватися [7], але не зменшуються з віком [35, 50].

Сьогодні існує безліч доказів наявності в кровообігу здорових осіб ауто-АТ різної специфічності, спрямованих до самих різних білків (антигенів) клітин нашого тіла [3, 5]. Сироватковий вміст природних ауто-АТ різної специфічності може відрізнятися в кілька разів. Однак вміст ауто-АТ однієї і тієї ж специфічності у різних здорових осіб більш-менш постійний. Це пов'язано з тим, що продукція і секреція природних ауто-АТ регулюється (за принципом

зворотного зв'язку), тобто за рівнем синтезу і розпаду відповідних антигенних (переважно білкових) компонентів клітин організму. В нормальних умовах індивідуальні відмінності в продукції тих чи інших білків у клітинах організму порівняно незначні — низький рівень індивідуальної варіабельності вмісту природних ауто-АТ різної специфічності цілком закономірний. Водночас, розвиток різних захворювань в обов'язковому порядку супроводжується стійкими порушеннями синтезу і/або розпаду тих чи інших молекулярних компонентів клітин. Ці кількісні зміни молекулярного складу неминуче відображаються в легко детермінованих змінах продукції і сироваткового вмісту відповідних ауто-АТ. Останнє можна розглядати як маркерну ознаку багатьох хвороб [2].

Одними із суттєвих чинників клітинного гомеостазу є білки теплового шоку (Heat shock proteins, HSPs), або молекулярні шаперони, первинно охарактеризовані як учасники клітинної відповіді на різні види стресу (інфекція, вплив важких металів, ішемія, гіпоксія, амінокислотне голодування, психоемоційний стрес, гормональний стрес тощо). Hsp60 — еволюційно консервативний шаперон / шаперонін мітохондріального походження. У мітохондріях Hsp60 за допомогою ко-шаперону Hsp10 забезпечує правильну укладку клітинних білків, при стресі — попереджає їх неправильне згортання та агрегацію [14]. У цитоплазмі Hsp60 виконує проапоптичну функцію, захищає клітину від апоптозу. В позаклітинному середовищі HSP60 наодинці або в поєднанні із власними або мікробними білками, залучений у міжклітинний сигналінг, може впливати на активність імунної системи [9, 14, 32, 40].

Hsp60 — це вузол внутрішньоклітинних молекулярних взаємодій і єдина молекула в міжклітинних імунних мережах. Живі системи, як і інші складні системи, можна охарактеризувати як мережі взаємодій [11]. Імунна система являє собою показовий приклад мережі: взаємодії між підмножинами вродженого і адаптивного імунітету [12].

Сукупність ауто-АТ різної специфічності формує динамічний образ, що відображає особливості молекулярного складу тіла. Ця система ауто-АТ позначається терміном «Імункулус» [3, 5]. Імункулус є свого роду моделлю, яка відображає поточний функціонально-метаболічний стан тіла на мові кількісних змін продукції і вмісту певних ауто-АТ. Певною мірою Імункулус є аналогією неврологічного Гомун-

кулуса, що відображає анатомо-фізіологічну структуру нашого тіла на мові імпульсної активності нейронів сенсомоторної кори головного мозку. Однак, на відміну від жорстко структурованих і просторово закріплених мереж нейронів, Імункулус є не локалізованою системою, а мобільною взаємодією молекулярних елементів. У силу цього ауто-АТ різної специфічності постійно присутні в кровообігу, а склад ауто-АТ певної специфічності в різних ділянках венозного, капілярного або артеріального кровотоку приблизно однаковий. У результаті, оцінивши вміст ауто-АТ, спрямованих до антигенів клітин серця, мозку, печінки, нирок і легень, присутніх в одній і тій же порції крові (незалежно, чи отримана дана порція з подушечки пальця, мочки вуха або стегнової вени), ми отримуємо можливість судити про функціональний стан будь-якого органу і організму в цілому. Це дає змогу припустити, що відображення внутрішнього «образу тіла» в глобальній мережі природних ауто-АТ ґрунтується на голографічному принципі [3]. Іншими словами, система ауто-АТ (Імункулус) формує свого роду голографічний образ молекулярних особливостей організму в будь-який момент часу [2].

А.Б. Полетаєв (1998) вважає, що активна матрична функція Імункулуса найбільш яскраво проявляється на етапах раннього онтогенезу (внутрішньоутробний розвиток). У цей період під впливом Імункулуса матері, тобто трансплацентарно переносяться ідіотипові та антиідіотипові АТ, відбувається програмування основних рис імунної системи дитини — феномен епігенетичного імунного імпринтингу [2]. Даний феномен описаний також Н. Lemke (2008), який доводить, що імпринтинг типовий для імунної системи, однак трансформація імунної системи в ранньому онтогенезі відбувається і під впливом сигналів із зовнішнього середовища [38]. Епігенетичний імунний імпринтинг позначає тривале запам'ятовування (на місяці, а іноді і роки життя) особливостей гуморального імунного статусу матері, але не батька.

Прямим підтвердженням такої можливості слугують експерименти Я. Вандербекен із співавторами [61], які свідчать, що вакцинація жінок тетанотоксином у третьому триместрі вагітності призводить до формування активного специфічного протиправцевого імунітету не тільки в жінки, але й у плода. При цьому народжена дитина вже з періоду новонародженості має імунітет проти збудника правця. Не виключено, що подібні підходи згодом зможуть знай-

ти широке застосування в акушерській та педіатричній практиці.

Під час гемохоріального типу плацентації материнська тканина захоплює і руйнує трофобласт, і хоріонічна поверхня безпосередньо контактує з материнською кров'ю [23, 60]. Між материнською і ембріональною циркуляцією є три шари:

- шар трофобласту;
- ембріональна сполучна тканина;
- ендотелій капіляру ембріона [39].

Ендерс (1965) [23] пропонує класифікацію гемохоріального типу плацентації відповідно до кількості шарів трофобласту: hemomonochorial (один шар трофобласту), hemodichorial (два шари трофобласту); hemotrichorial (три шари трофобласту). Hemomonochorial плацента знайдена в деяких мавп [53], гризунів [15, 16, 18, 19, 31, 49], а також у людини наприкінці вагітності [13]; hemodichorial плацента — у зайцеподібних [23] і людини на ранніх стадіях вагітності [15]; hemotrichorial плацента — у мишоподібних гризунів [23] і хом'якоподібних [48].

Порівнявши різні типи плацент, ми зробили висновок, що найпростіший імунологічний транспорт відбувається через hemomonochorial плаценту [37]. З п'яти класів антитіл (IgA, IgD, IgE, IgG і IgM) тільки IgG можуть передаватися від матері до плода через плаценту.

Існує чотири IgG підкласи: IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4 [37]. IgG являють собою гідрофільні молекули з молекулярною масою приблизно 150 кДа і не можуть транспортуватися через плаценту методом простої дифузії. Замість цього, їх переміщення через плацентарний бар'єр потребує активного транспорту та специфічного рецептора [21]. Цей рецептор має назву неонатальний рецептор Fc (FcRn) [56]. Неонатальний рецептор Fc (FcRn) розташований на синцитіотрофобласті та на ендотелії капілярів ембріона [6, 36]. Синцитіотрофобласт та ендотелій капілярів ембріона виконують функцію клітинного бар'єру, який регулює IgG транспорт через плаценту [58].

Синцитіотрофобласт є першим бар'єром, який зустрічається з материнськими IgG, що можуть зв'язатися з неонатальним рецептором Fc (FcRn) [26, 41]. Транспорт IgG через плаценту є активним, вибірконим і внутрішньоклітинно зумовленим процесом транспорту, специфічно опосередкованим із неонатальним рецептором FcRn. У гризунів цей транспортний механізм має особливо важливе значення в процесі грудного вигодовування, так як FcRn

рецептори у гризунів експресуються тільки на епітеліальних клітинах кишечника новонароджених [18, 34]. Транспорт IgG у людей починається з внутрішньоутробного періоду через плаценту [20, 25, 36].

Ендотелій капілярів ембріона є другим плацентарний бар'єром, але його функція не дуже відома. FcRn рецептори визначаються в незначній кількості на ембріональних венах [21]. FcRn рецептори вже наявні на хоріоні людини протягом перших 12 тижнів вагітності.

Активний IgG транспорт через плаценту починається в I триместрі гестації та пропорційно збільшується до кінця вагітності. Гестаційний вік відображає загальний рівень IgG у пуповинній крові, що підтверджується лінійною кореляцією між цими параметрами. Приблизно в 32 тижня гестації рівень антитіл IgG у новонароджених становить 400 мг/дл, може досягати значень понад 1000 мг/дл при доношеній вагітності та часом перевищує материнський рівень [27, 54].

Відомо, що новонароджений отримує гуморальний імунітет через плаценту у вигляді материнських IgG. Цей транспорт найбільш інтенсивно відбувається в третьому триместрі вагітності [8]. Фетальний IgG починає змішуватися з материнським у другому триместрі вагітності. У 8–10 тижнів гестації IgG вже визначається в низькій концентрації у ворсинках хоріону та починає збільшуватися в 13–18 тижнів гестації, коли плодовий рівень АТ становить близько 10% від материнського. Найбільше зростання загального рівня IgG спостерігається між 22 і 26-м тижнями гестації, коли плодова концентрація IgG становить 50% від материнської. Загальна концентрація фетального IgG збільшується протягом останнього триместру вагітності та, як правило, перевищує концентрацію IgG материнського на пізніх термінах вагітності [28, 29, 43].

**Мета** роботи — визначити рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG та IgM із пуповинної крові доношених і недоношених новонароджених порівняно з венозною кров'ю матерів методом імуноферментного аналізу.

Автори не ставили за мету аналіз отриманого рівня антитіл порівняно з клінічними даними і визначення їх імунореактивності.

### Матеріали та методи дослідження

На базі Київського міського пологового будинку № 5 обстежено 19 жінок під час I періоду пологів та їх новонароджених шляхом

обстеження кордової крові. Обстеження проведено шляхом забору венозної крові в роділь і пуповинної крові у новонароджених у кількості по 7 мл. Згідно з терміном вагітності при пологах, роділь та їхніх дітей розподілено на 2 групи. До I групи (контрольну) віднесено 10 жінок і новонароджених у терміні пологів 37–40 тижнів гестації, до II групи — 9 жінок із передчасними пологами в терміні від 28 до 36 тижнів та їхні новонароджені діти. Зразки сироватки пуповинної та материнської крові досліджено на рівень IgG та IgM антитіл проти Hsp60 людини методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Рівень IgG та IgM антитіл проти Hsp60 людини у сироватці визначено з використанням ІФА з модифікаціями [9]. Антиген, розведений у фосфатно-сольовому буфері (PBS 140 мМ NaCl, 50 мМ фосфатного буферу рН 7,2) у концентрації 10 мкг/мл, внесено (в об'ємі 100 мкл) у лунки полістирольної 96-лункової плати та інкубовано протягом ночі при 4°C для адсорбції білка на пластик. У контрольні лунки внесено розчин BSA (концентрація 10 мкг/мл) у PBS. Для видалення антигену, що не зв'язався, плати ретельно відмито розчином PBS з 0,1% твін-20 (PBS-T). Для попередження неспецифічного зв'язування білків сироватки крові з адсорбованим білком внесено по 100 мкл PBS-T та інкубовано 1 год. при 37°C. Після відмивання плат PBS-T розчин видалено, у лунки внесено сироватку вагітних або новонароджених у розведенні 1:100 (у 3 повторях). Плати інкубовано протягом 18 год. при 4°C. Після закінчення інкубації розчин видалено, плати відмито розчином PBS-T. Внесено вторинні антитіла кроля проти IgG та IgM людини, мічені пероксидазою хрому (фірми «Promega» та «Sigma»), та інкубовано протягом 1 год. при 37°C. Після відмивання плат у лунки внесено субстрат для пероксидази хрому АВТС у концентрації 0,5 мкг/мл в 50 мМ цитратного буфера, рН 5,0 з 0,05% концентрованим перекисом водню. Через 15 хв після інкубації плат при 37°C виміряно оптичну густину (довжина хвилі 405 нм) на приладі «Multiscan» («Titertek», Велика Британія).

### Результати дослідження та їх обговорення

Антитіла проти Hsp60 людини класу IgG та IgM виявлялись у всіх обстежених вагітних і новонароджених дітей (за результатами ELISA).

У I групі (контрольній) у 5 із 10 дітей рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG був



Таблиця 1

**Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у зразках сироватки материнської та пуповинної крові при доношеній вагітності**

Термін гестації (тижні)	Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у материнській крові в одиницях оптичної густини	Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у пуповинній крові в одиницях оптичної густини
37	0,08	0,05
38	0,202	0,184
39	0,152	0,265
39	0,041	0,092
39	0,474	0,578
40	0,061	0,093
40	0,395	0,468
40	0,185	0,145
40	0,604	0,285
40	0,108	0,102

Таблиця 2

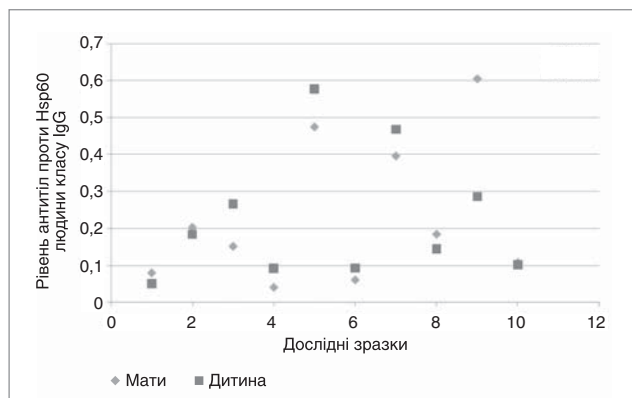
**Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у зразках сироватки материнської та пуповинної крові при недоношеній вагітності**

Термін гестації (тижні)	Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у материнській крові в одиницях оптичної густини	Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у пуповинній крові в одиницях оптичної густини
28	0,083	0,031
31	0,295	0,162
34	0,209	0,241
34	0,034	0,02
34	0,164	0,173
34	0,081	0,066
35	0,466	0,564
36	0,053	0,051
36	0,175	0,177

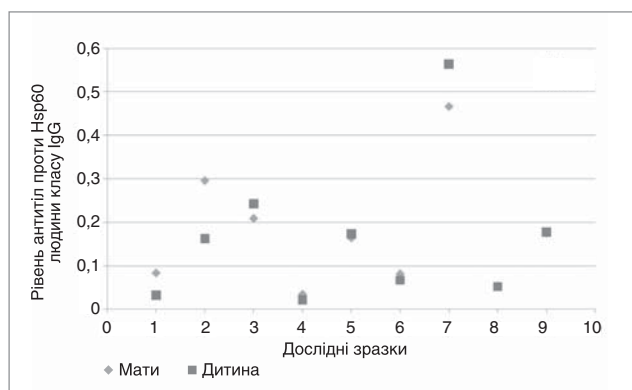
вищим, а у 4 — незначно нижчим, ніж у матерів. В одному випадку при термінових пологах відмічалася значна різниця між рівнями материнських і плодових антитіл (табл. 1, рис. 1).

У II групі з 9 дітей у 4 рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG був вищим за материнський рівень. У 2 дітей рівень антитіл був незначно нижчим за материнський. У дітей, які народилися в термін гестації 28 та 31 тиждень, рівень антитіл класу IgG був значно нижчим порівняно з материнським (табл. 2, рис. 2).

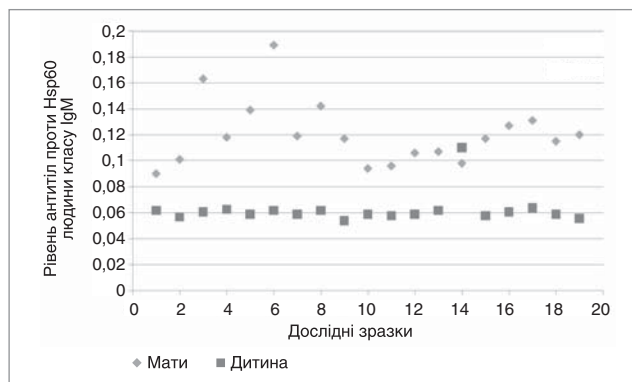
Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgM у 18 із 19 новонароджених дітей був у межах 0,05 до 0,07 одиниць оптичної густини і не перевищував материнські рівні. В однієї дитини в пуповинній крові рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgM був вищим, ніж у материнській (рис. 3).



**Рис. 1.** Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у першій групі (контрольній)



**Рис. 2.** Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgG у другій групі



**Рис. 3.** Рівень антитіл проти Hsp60 людини класу IgM у досліджуваних зразках

## Висновки

Отримані нами результати підтверджують літературні дані про проходження через плаценту імуноглобулінів, зокрема IgG. Ми вважаємо, що, крім цього, мати передає плоду власний набір антигенів. Плід, своєю чергою, під дією материнських антигенів, у тому числі IgG, формує власний імунний статус Імункулус. Можна зробити висновок, що з підвищенням терміну гестації збільшується потік від матері до плода. Це пов'язано зі зменшенням товщини мембрани, яка з гемодихоріальної стає гемомонохоріальною, у результаті цього транспорт

IgG полегшується. З цього можна зробити висновки, що зрілість плода залежить не тільки від анатомо-функціонального стану плода, але й від кількості отриманих від матері антигенів і захисних механізмів організму плода до зустрічі з новим антигенним середовищем. Мати, умовно кажучи «імунізує», чи здійснює вакцинацію плода. З іншого боку, мати передає плоду антигени захворювань, наявні в її організмі, і дитина вже від народження запрограмована на певну кількість захворювань, таких як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія... Це не означає, що дитина, умовно кажучи, захворює на цукровий діабет у перші роки життя, але схильність до продукції ауто-антитіл до цих антигенів присутня. На нашу думку, мати «експортує захворювання» плоду, і реалізація цього захворювання буде залежати від імунного статусу плода, який, своєю чергою, теж передається матір'ю, а також від способу життя та факторів зовнішнього середовища. Чим меншою кількістю хвороб переживала мати, тим менше негативу внутрішньоутробно

отримає плід, і в нього буде кращий імунологічний потенціал. Оскільки плід має власний Імункулус вже внутрішньоутробно, можна говорити про те, що материнський Імункулус, який передається плоду та взаємодіє з плодом, є динамічною системою взаємодії двох систем, які можуть впливати одна на одну та формувати нові зв'язки в мережі.

Якщо говорити про імунологічний статус плода — Імункулус, то, на нашу думку, найважливішим вузлом усіх взаємодій у цій мережі є IgM. Отримані нами дані свідчать, що рівень IgM майже в усіх новонароджених дітей є на певному фоновому рівні («базовий рівень»). На нашу думку, новонароджена дитина використовує IgM-ауто-АТ для пошуку антигенів і швидкого представлення та розпізнавання їх імунною системою. Ці IgM-ауто-АТ використовуються плодом як «пошукові собаки», для швидкого знаходження та знешкодження патологічних елементів. До кінця роль IgM у формуванні вродженого імунітету невідома і потребує подальшого вивчення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Пальцев М.А. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии / М.А. Пальцев, А.Б. Полетаев, С.В. Сучков; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава // Вестник Российской АМН. — 2010. — № 8.
2. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология / А.Б. Полетаев. — Москва: МИА, 2008. — 208 с.
3. Полетаев А.Б. Иммунологический гомункулус (иммункулус) в норме и патологии / А.Б. Полетаев // Биохимия. — 2002. — Вып. 67 (5). — С. 721—731.
4. Полетаев А.Б. Новые подходы в раннем выявлении патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к превентивной медицине): метод. рук-во для врачей / А.Б. Полетаев. — 2-е изд. — Москва: МИЦ Иммукулус, 2011. — 64 с.
5. Полетаев А.Б. Очерки клинической иммунологии / А.Б. Полетаев. — Москва: МИА, 2006.
6. An IgG Transporting Fc Receptor Expressed / N.E. Simister, C.M. Story, H.L. Chen, J.S. Hunt / J. Borghesi [et al.] Syncytiotrophoblast of Human Placenta // European Journal of Immunology. — 1996. — Vol. 26. — P. 1527—1531. — <http://dx.doi.org/10.1002/eji.1830260718>.
7. Analysis of the natural human IgG antibody repertoire: life-long stability of reactivities towards self antigens contrasts with age-dependent diversification of reactivities against bacterial antigens / S. Lacroix-Desmazes, L. Mouthon, A. Coutinho, M.D. Kazatchkine // Eur. J. Immunol. — 1995. — Vol. 25 (9). — 2598604.10.1002/eji.1830250929.
8. Audus K.L. Controlling Drug Delivery across the Placenta / K.L. Audus // European Journal of Pharmaceutical Sciences. — 1999. — Vol. 8. — P. 161—165. — [http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987\(99\)00031-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987(99)00031-7).
9. Avrames S. Monoclonal IgG and autoantibodies obtained after polyclonal activation, show reactivities similar to those of polyclonal natural autoantibodies / S. Avrames, T. Termynck // Mol. Immunol. — 1993. — Vol. 30. — P. 119—127.
10. B cells expressing a natural polyreactive autoantibody have a distinct phenotype and are overrepresented in immunoglobulin heavy chain transgenic mice / Q. Tian, M. Beardall, Y. Xu [et al.] // J. Immunol. — 2006. — Vol. 177 (4). — P. 2412-22.10.4049/jimmunol.177.4.2412.
11. Barabasi A.L. How Everything is Connected to Everything Else and What it Means for Business / A.L. Barabasi // Science and Everyday Life, Perseus Publishing. — 2003.
12. Borges J.C. Protein folding assisted by chaperones / J.C. Borges, C.H. Ramos // Protein Pept. Lett. — 2005. — Vol. 12. — P. 257—261.
13. Boyd J.D. The Human Placenta / J.D. Boyd, W.J. Hamilton. — Cambridge: Heffer & Sons, 1970.
14. Chlamydia trachomatis infection and anti-Hsp60 immunity: the two sides of the coin / F. Cappello, E. Macario, V. Di Felice [et al.] // Plos Pathogens. — 2009. — Vol. 5, № 8. — P. 1—9.
15. Chorioallantoic and Yolk Sac Placentation in the Plains Viscacha (Lagostomus maximus): A Caviomorph Rodent with Natural Polyovulation / M.A. Flamini, E.L. Portiansky, P.O. Favaron [et al.] // Placenta. — 2011. — Vol. 32. — P. 963—968. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2011.09.002>.
16. Chorioallantoic Placentation in Galea spixii (Rodentia, Caviomorpha, Caviidae) / M.F. Oliveira, A. Mess, C.E. Ambrosio [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. — 2008. — Vol. 6. — P. 39. — <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-6-39>.
17. Colostrum of Healthy Mothers Contains Broad Spectrum of Secretory IgA Autoantibodies / J. Pribylova, K. Krausova, I. Kocourkova [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 32. — P. 1372—1380.
18. Development of the Inverted Visceral Yolk Sac in Three Species of Caviids (Rodentia, Caviomorpha, Caviidae) / M.A. Miglino,

- A.L.R. Francioli, M.F. Oliveira [et al.] // *Placenta*. — 2008. — Vol. 29. — P. 748—752.
19. Development of Yolk Sac Inversion in *Galea spixii* and *Cavia porcellus* (Rodentia, Caviidae) / M.F. Oliveira, A.M. Vale, P.O. Favaron [et al.] // *Placenta*. — 2012. — Vol. 33. — P. 878—881. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2012.06.019>.
20. Distribution of the IgG Fc Receptor, FcRn, in the Human Fetal Intestine / U. Shah, B.L. Dickinson, R.S. Blumberg [et al.] // *Pediatric Research*. — 2003. — Vol. 53. — P. 295—301. — <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200302000-00015>.
21. Dynamics of Immunoglobulins at the Feto-Maternal Interface / F. Saji, Y. Samejima, S. Kamiura, M. Koyama // *Reviews of Reproduction*. — 1999. — Vol. 4. — P. 81—89. <http://dx.doi.org/10.1530/ror.0.0040081>.
22. Effects of ageing and gender on naturally acquired antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides and virulence-associated proteins / B. Simell, M. Lahdenkari, A. Reunanen [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2008. — Vol. 15 (9). — P. 1391—7. <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00110-08>.
23. Enders A.C. A Comparative Study of the Fine Structure in Several Hemochorial Placentas / A.C. Enders // *American Journal of Anatomy*. — 1965. — Vol. 118. — P. 29—67. — <http://dx.doi.org/10.1002/aja.1001160103>.
24. Evolution of Maternofetal Transport of Immunoglobulins during Human Pregnancy / A. Malek, R. Sager, P. Kuhn [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 1996. — Vol. 36. — P. 248—255. — <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.1996.tb00172.x>.
25. Expression of the neonatal Fc Receptor, FcRn, on Human Intestinal Epithelial Cells // E.J. Israel, S. Taylor, Z. Wu [et al.] // *Immunology*. — 1997. — Vol. 92. — P. 69—74. — <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2567.1997.00326.x>.
26. FcRn: the Neonatal Fc Receptor Comes of / D. Roopenian, S. Akilesh // *Nature Reviews Immunology*. — 2007. — Vol. 7. — P. 715—725. — <http://dx.doi.org/10.1038/nri2155>.
27. Fujimura M.D. Serum Levels of Immunoglobulin G Subclasses in Normal and Nephrotic Children. Ph.D. Dissertation / M.D. Fujimura. — Sao Paulo: Universidade de Sao Paulo, 1991.
28. Gitlin D. Development of the  $\gamma$ G,  $\gamma$ A,  $\gamma$ M,  $\beta$ IC/ $\beta$ IA, C'I Esterase Inhibitor, Ceruloplasmin, Transferrin, Hemopexin, Haptoglobin, Fibrinogen, Plasminogen,  $\alpha$ 1-Antitrypsin, Orosomucoid,  $\beta$ -Lipoprotein,  $\alpha$ 2- Macroglobulin and Prealbumin in the Human Conceptus / D. Gitlin, A. Biasucci // *The Journal of Clinical Investigation*. — 1969. — Vol. 48. — P. 1433—1446. — <http://dx.doi.org/10.1172/JCI106109>.
29. Gitlin D. Serum Alpha-Fetoprotein, Albumin and Gamma-Globulin in the Human Conceptus / D. Gitlin, M. Boesman // *The Journal of Clinical Investigation*. — 1966. — Vol. 45. — P. 1826—1838. — <http://dx.doi.org/10.1172/JCI105486>.
30. Griffin D.O. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70- / D.O. Griffin, N.E. Holodick, T.L. Rothstein // *J. Exp. Med.* — 2011. — Vol. 208 (1). — P. 67—80. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20101499>.
31. Growth and Development of the Placenta in the Capybara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) / C. Kanashiro, T.C. Santos, M.A. Miglino [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2009. — Vol. 7 (57). — <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-7-57>.
32. Identification methods and characteristics of antibodies for HSP60 in pregnant women / M.V. Makarenko, D.O. Govsiev, R.M. Vorona [et al.] // *IJPT*. — 2016. — June, Vol. 8 (Issue No.2). — P. 14666—14673.
33. IgG autoantibody activity in normal mouse serum is controlled by IgM / M. Adib, J. Ragimbeau, S. Avrameas, T. Ternynck // *J. Immunol.* — 1990. — Vol. 145 (11). — P. 3807—3813.
34. Immune and Non-Immune Functions of the (Not So) Neonatal Fc Receptor / K. Baker, S.W. Qiao, T. Kuo [et al.] // *FcRn. Seminars in Immunopathology*. — 2009. — Vol. 31. — P. 223—236. — <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-009-0160-9>.
35. Increased production of autoantibodies and specific antibodies in response to influenza virus vaccination in physically active older individuals / A.L. Bachi, V.M. Suguri, L.R. Ramos [et al.] // *Results Immunol.* — 2013. — Vol. 3. — P. 10-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rinim.2013.01.001>.
36. Isolation from Human Placenta of the IgG Transporter, FcRn and Localization to the Syncytiotrophoblast / J.L. Leach, D.D. Sedmak, J.M. Osborne [et al.] // *The Journal of Immunology*. — 1996. — Vol. 157. — P. 3317—3322.
37. Kane S.V. Placental Transport of Immunoglobulins: A Clinical Review for Gastroenterologists Who Prescribe Therapeutic Monoclonal Antibody Estrogens during Conception and Pregnancy / S.V. Kane, L.A. Acquah // *American Journal of Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 104. — P. 228—233. — <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.71>.
38. Leiser R. Placental Structure: In a Comparative Aspect / R. Leiser, P. Kaufmann // *Experimental and Clinical Endocrinology*. — 1994. — Vol. 102. — P. 122—134. — <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1211275>.
39. Lemke H. Benefits and burden of the maternally-mediated immunological imprinting / H. Lemke, I. Tanasa // *Autoimmunity Reviews*. — 2009. — Vol. 8. — P. 394—399.
40. Lipopolysaccharide-free heat shock protein 60 activates T cells / A. Osterloh, Meier-F. Stiegen, A. Veit [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 47906—47911.
41. Malek A. Ex Vivo Human Placenta Models: Transport of Immunoglobulin G and Its Subclasses / A. Malek // *Vaccine*. — 2003. — Vol. 21. — P. 3362—3364. — [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00333-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00333-5).
42. Martin F. Positive selection from newly formed to marginal zone B cells depends on the rate of clonal production, CD19, and btk. / F. Martin, J.F. Kearney // *Immunity*. — 2000. — Vol. 12 (1). — P. 39—49. [http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80157-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80157-0).
43. Matzinger. The danger model: a renewed sense of self / Matzinger // *Science*. — 2002. — Vol. 296. — P. 301—305.
44. Natural anti-carbohydrate IgM in mice: dependence on age and strain / S.D. Love, W. Lee, Y.C. Nakamura [et al.] // *J. Immunol. Methods*. — 2000. — Vol. 246 (1). — P. 61-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-1759\(00\)00296-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-1759(00)00296-9).
45. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease / E.P. Nagele, M. Han, N.K. Acharya [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8 (4). — P. e60726. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060726>.
46. Nicoletti C. Repertoire diversity of antibody response to bacterial antigens in aged mice. III. Phosphorylcholine antibody from young and aged mice differ in structure and protective activity against infection with *Streptococcus pneumoniae* / C. Nicoletti, X. Yang, J. Cerny // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 150 (2). — P. 543—549.
47. Organization of the autoantibody repertoire in healthy newborns and adults revealed by system level informatics of antigen microarray data / A. Madi, I. Hecht, Sh. Bransburg-Zabarya [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2009. — Vol. 106, № 34. — P. 14484—14489.
48. Placentation in Sigmodontinae: A Rodent Taxon Native to South America / P.O. Favaron, A.M. Carter, C.E. Ambrosio [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2011. — Vol. 9 (55). — <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-9-55>.
49. Placentation in the Paca (*Agouti paca L*) / M. Bonatelli, A.M. Carter, M.C. Lima, M.A. Miglino // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2005. — Vol. 3 (9). — <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-3-9>.
50. Poletaev A. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus) / A. Poletaev, L. Osipenko // *Autoimmunity Review*. — 2003. — Vol. 2 (5). — P. 264—271.
51. Positive selection of natural autoreactive B cells / K. Hayakawa, M. Asano, S.A. Shinton [et al.] // *Science*. —

1999. — Vol. 285 (5424). — P. 113—6.10.1126/science.285.5424.113.
52. Production of immunoglobulin isotypes by Ly-1+ B cells in viable motheaten and normal mice / C.L. Sidman, L.D. Shultz, R.R. Hardy [et al.] // Science. — 1986. — Jun. 13; Vol. 232 (4756). — P. 1423.
53. Ramsey E.M. The Placenta-Human and Animal / E.M. Ramsey. — New York: Praeger Publishers, CBS Educational and Professional Publishing, 1982.
54. Schelonka R.L. Neonatal Immunology. Seminars in Perinatology / R.L. Schelonka, A.F. Infante. — 1998. — Vol. 22. — P. 2—14. — [http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(98\)80003-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(98)80003-7).
55. Solvason N. An embryonic source of Ly1 but not conventional B cells / N. Solvason, A. Lehen, J.F. Kearney // Int. Immunol. — 1991. — Jun.; Vol. 3 (6). — P. 543—550.
56. Story C.M. A Major Histocompatibility Class I-Like Fc Receptor Cloned from Human Placenta: Possible Role in Transfer of Immunoglobulin G from Mother to Fetus / C.M. Story, J.E. Mikulska, N.E. Simister // The Journal of Experimental Medicine. — 1994. — Vol. 180. — P. 2377—2381. — <http://dx.doi.org/10.1084/jem.180.6.2377>.
57. Studies on natural antibodies and autoantibodies / S. Avrameas, G. Dighiero, P. Lymberi [et al.] // Ann. Immunol. (Paris). — 1983. — Vol. D134 (1). — P. 103—113.
58. Takizawa T. A Novel Fc-γR-Defined, IgG-Containing Organelle in Placental Endothelium / T. Takizawa, C.L. Anderson, J.M. Robinson // Journal of Immunology. — 2005. — Vol. 175. — P. 2331—2339. — <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.175.4.2331>.
59. The natural autoantibody repertoire in newborns and adults: A current overview. Chapter 15 / A. Madi, Sh.Bransburg-Zabary, D.Y. Kenett [et al.] // Naturally Occurring Antibodies (NAbs) / Ed. by H.U.Lutz. Landes Biosci. & Springer Sci.+Business Media Publ. — 2012. — P. 198—212.
60. Trundley A. Human Uterine Leukocytes and Pregnancy / A. Trundley, A. Moffett // Tissue Antigens. — 2004. — Vol. 63. — P. 1—12. — <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2004.00170.x>.
61. Vanderbeeken Y., Sarfati M., Bose R. // Am. J. Reproduction Immunol. Microbiol. — 1985. — Vol. 8 (2). — P. 39—42.
62. Zaichik A.Sh. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease / A.Sh. Zaichik, L.P. Churilov, V.J. Utekhin // Pathophysiology. — 2008. — Vol. 15 (3). — P. 191—207.

#### Сведения об авторах:

**Макаренко Михаил Васильевич** — гл. врач Киевского городского родильного дома №5. Адрес: г. Киев, пр. Лобановского, 2.  
**Говсеев Дмитрий Александрович** — зам. гл. врача Киевского городского родильного дома №5. Адрес: г. Киев, пр. Лобановского, 2.  
**Берестовой Владислав Олегович** — Киевский городской родильный дом №5. Адрес: г. Киев, пр. Лобановского, 2.  
**Сокол Инна Викторовна** — Киевский городской родильный дом №5. Адрес: г. Киев, пр. Лобановского, 2.  
**Ворона Роман Николаевич** — Киевский городской родильный дом №5. Адрес: г. Киев, пр. Лобановского, 2.  
 Статья поступила в редакцию 23.02.2017 г.

#### НОВОСТИ

##### **Ожирение во время беременности повышает риск ДЦП у будущего ребенка время беременности повышает риск ДЦП у будущего ребенка**

Известно, что ожирение у будущей матери связано с рядом негативных последствий для детей. Новое исследование, проведенное в Университете Мичигана, показало: одним из таких последствий является детский церебральный паралич (ДЦП).

Количество случаев ДЦП среди детей, родившихся в срок, возросло за последние годы, пишет The Daily Mail.

Ученые проанализировали данные более 1,4 миллиона детей, родившихся в Швеции в 1997–2011 годах. У 3029 участников выявили ДЦП. Специалисты

обнаружили тесную связь между ожирением во время беременности и ДЦП у детей, родившихся с нормальным весом. У недоношенных детей той же корреляции исследователи не нашли.

Кстати, ранее ученые из Центрального южного университета установили: ожирение матери увеличивает риск аутизма у ребенка. Специалисты проанализировали данные исследований, в которых приняли участие в общей сложности 200000 человек. Исследователи выяснили: у женщин, страдавших ожирением, риск рождения ребенка с аутизмом был повышен на 47%.

**Источник: med-expert.com.ua**



УДК 616.89-008.438.3-056.7

Л.Г. Кирилова<sup>1</sup>, О.О. Юзва<sup>1</sup>, О.О. Мірошников<sup>1</sup>, О.В. Радзіховська<sup>2</sup>

## Синдром Кабукі як причина генетично детермінованої затримки психомоторного розвитку та розладів аутистичного спектра

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна<sup>2</sup>НДСЛ «ОХМАТДИТ», медико-генетичний центр, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):103-108; doi 10.15574/PP.2017.69.103

Синдром Кабукі є рідкісним непрогресуючим генетичним захворюванням, яке характеризується поєднанням фенотипічних ознак. Основні симптоми включають у себе риси обличчя, які нагадують макіяж акторів театру Кабукі, розумову відсталість, затримку мовленнєвого розвитку, постнатальну затримку росту, скелетні аномалії, особливості дерматогліфіки, також можуть поєднуватися з розладами аутистичного спектра. Пацієнти з цим захворюванням можуть привернути до себе увагу як педіатрів, так і інших фахівців (неврологів, психіатрів, ортопедів, ендокринологів).

Наведений нами випадок ілюструє проблему складності в діагностиці розладів аутистичного спектра в дітей. Розлад аутистичного спектра в більшості випадків розвивається в структурі генетичних синдромів або інших рідкісних захворювань. Детальний огляд дитини із симптомами розладу аутистичного спектра може допомогти у встановленні правильного діагнозу, виборі тактики подальшого спостереження, лікування та реабілітації пацієнтів.

**Ключові слова:** синдром Кабукі, орфанні захворювання, розлади аутистичного спектра, затримка психомоторного розвитку.

### Kabuki syndrome as the cause of genetically determined delay of movement and mental development and autism spectrum disorders

L. Kyrylova<sup>1</sup>, O. Yuzva<sup>1</sup>, O. Mirosnykov<sup>1</sup>, O. Radzhivovska<sup>2</sup><sup>1</sup> SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv<sup>2</sup> The National Children Specialized Hospital «OHMATDET», Kyiv, Ukraine

Kabuki syndrome is a rare non-progressive genetic disease and characterized by a combination of phenotypic traits. The main symptoms of the pathology are facial features that resemble the make-up of Kabuki actors, mental retardation, delay of speech and movement development, postnatal growth retardation, skeletal abnormalities, dermatoglyphic features, and can also be symptoms of autism spectrum disorder. Patients with this disease can attract attention of pediatricians, as well as others specialists such as neurologists, psychiatrists, orthopedists, endocrinologists.

Herein we presented the case that illustrates the diagnostic complexity of autism spectrum disorder in children. Autism spectrum disorder in most cases can occur in the structure of genetic syndromes or other rare diseases. A detailed examination of the child with symptoms of autism spectrum disorder can help in establishing the correct diagnosis, tactics of follow-up and patient rehabilitation.

**Key words:** Kabuki syndrome, orphan disease, autism spectrum disorder, delay of movement and mental development.

### Синдром Кабуки как причина генетически детерминированной задержки психомоторного развития и расстройств аутистического спектра

Л.Г. Кирилова<sup>1</sup>, А.А. Юзва<sup>1</sup>, А.А. Мирошников<sup>1</sup>, Е.В. Радзиховская<sup>2</sup><sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина<sup>2</sup>НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

Синдром Кабуки является редким непрогрессирующим генетическим заболеванием, которое характеризуется сочетанием фенотипических признаков. Основные симптомы включают в себя черты лица, напоминающие макияж актеров театра Кабуки, умственную отсталость, задержку психоречевого развития, постнатальную задержку роста, скелетные аномалии, особенности дерматоглифики, также могут сочетаться с расстройствами аутистического спектра. Пациенты с этим заболеванием могут привлечь к себе внимание как педиатров, так и других специалистов (неврологов, психиатров, ортопедов, эндокринологов).

Представленный нами случай иллюстрирует проблему сложности в диагностике расстройств аутистического спектра у детей. Расстройство аутистического спектра в большинстве случаев развивается в структуре генетических синдромов или других редких заболеваний. Детальный осмотр ребенка с симптомами расстройства аутистического спектра может помочь в постановке правильного диагноза, выборе тактики дальнейшего наблюдения, лечения и реабилитации пациентов.

**Ключевые слова:** синдром Кабуки, орфанные заболевания, расстройства аутистического спектра, задержка психомоторного развития.

#### Вступ

Одним із пріоритетних завдань відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та органічними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» є вивчення рідкісних (раритетних), або так званих орфанних (сирітських) захворювань. Термін «орфанні хвороби» вперше введений у 1983 р. та охоплює захворювання, частота яких не перевищує 5 випадків на 10 тис. осіб. У США орфаними визнають захворювання, на яке хворіє 1 людина з 1500, в Японії — 1 з 2500, в Україні — 1 на 2000 [1, 19].

За даними Європейського комітету експертів із рідкісних захворювань (EUCERD),

загальна кількість різних орфанних хвороб у світі сягає 8 тис. Встановлено, що 80% рідкісних захворювань обумовлені генетичними причинами [23].

Особливість більшості орфанних захворювань полягає у відсутності лабораторних методів їх підтвердження. Таким чином, основою для їх діагностики переважно є специфічна сукупність клініко-фенотипових ознак.

Щодо орфанних захворювань спостерігається низький рівень обізнаності серед спеціалістів різних країн, можливо, через те, що такі патології «маскуються» під відомі хвороби. Лікарі повинні розширювати власний кругозір у сфері рідкісних нозологій, які можуть бути причиною

поширених у дитячій практиці неврологічних синдромів. У свій час видатний невролог професор Євтушенко С.К. стосовно раритетних захворювань зазначив: «Якщо такі захворювання є в Європі, то вони є і в нашій країні» [24].

З іншого боку, у світі щорічно зростає кількість хворих із розладами аутистичного спектра (РАС). Даній групі порушень приділяється значна увага як науковців, так і практичних лікарів. Однією з причин зростання рівня захворюваності на РАС є гіпердіагностика цієї нозології. РАС є гетерогенною групою патологічних станів, що може об'єднувати дітей з надзвичайно різними проявами поведінкових і психічних порушень. Таким чином, РАС є так званим «терміном-парасолею», який покриває сотні неврологічних синдромів, що мають характерні аутистичні симптоми, але можуть мати різноманітні причини, тактику лікування і прогноз [2].

У даній публікації звертаємо увагу на синдром Кабукі — рідкісне, непрогресуюче генетичне захворювання, яке характеризується фенотиповими рисами, затримкою психомовленнєвого розвитку та аутистикоподібною симптоматикою. У клінічній практиці діагноз синдрому Кабукі встановлюється за наявності чотирьох із п'яти клінічних діагностичних ознак: характерні риси обличчя, скелетні аномалії, затримка психомовленнєвого розвитку, дефіцит росту, дерматогліфічні аномалії. Генетичні дослідження проводяться для виключен-

ня інших захворювань із подібною симптоматикою [6, 8].

#### Історична довідка

Уперше даний синдром був описаний японськими лікарями N. Niikawa та Y. Kuroki у 1981 р. і отримав назву «синдром гриму Кабукі» через наявність фенотипових рис обличчя, які нагадують вигляд акторів театру Кабукі [8]. Актори японського театру Кабукі мають характерний вираз обличчя (рис. 1). В англomовній літературі можна зустріти епонімічну назву даного синдрому «Niikawa-Kuroki syndrome». У номенклатурі орфанних захворювань синдром Кабукі знаходиться під кодом ORPHA 2322, а в класифікації МКХ-10 має шифр Q87.0.

Поширеність синдрому Кабукі становить близько 1 на 32 тис. населення. Випадки даного захворювання спочатку були описані тільки в Японії. У 1990 р. з'явилися повідомлення про випадки в Європі та США [8, 21]. Станом на 2011 р. у світі виявлено близько 350 дітей із синдромом Кабукі [15].

#### Клінічні ознаки

Автори першого опису даного синдрому N. Niikawa та Y. Kuroki серед основних клініко-фенотипових ознак виділяють:

- своєрідні риси обличчя;
- скелетні аномалії;
- затримка психомовленнєвого розвитку;
- дефіцит росту;
- дерматогліфічні аномалії.

При встановленні даного синдрому в пацієнтів можуть спостерігатися інші симптоми ураження органів і систем організму, але вони не відіграють ролі у встановленні діагнозу.

Перше, що привертає увагу лікаря при огляді пацієнта із синдромом Кабукі, — це обличчя. Дослідники даного синдрому N. Niikawa та Y. Kuroki незалежно один від одного детально описали обличчя хворих дітей: мікроцефальна форма голови, брови аркоподібної форми зі згущенням по центру або розрідженням латеральної частин, гіпертелоризм, подовжені очні щілини, довгі густі вії, виворіт латеральної частини нижньої повіки, коротка приплюснута форма носа, виступаючі або деформовані вушні раковини, мікрогнатія, стоншена верхня губа та готичне піднебіння, можливі аномалії зубів із формуванням неправильного прикусу, недостатній ріст волосся на потилиці, шкіра з проявами гіпереластичності, на щоках характерний рум'янець, що нерідко сприймається як прояв алергії [13]. Саме через своєрідні риси обличчя синдром спочатку набув назви «гриму



Рис. 1. Фото актора театру Кабукі (Lucie Folan, *Stars of the Tokyo stage. Natori Shunsen's kabuki actor prints*) [18]

Кабукі», тобто вигляд артиста японського театру, але з часом частка «гриму» була вилучена з назви.

Серед скелетних аномалій найчастіше зустрічаються аномалії швів черепа (коронарний або лобний синостоз), аномалії хребта (ранній сколіоз, лордоз), можливі аномалії хребців, лопаток і ребер, аномалії кисті (брахідактилія, клинодактилія), часті вивихи або підвивихи суглобів [12].

Затримка психомовленнєвого розвитку в пацієнтів із синдромом Кабукі зустрічається у 100% випадків, але зазвичай не є тяжкою. Інтелектуальний дефіцит може перебувати в межах від легкого ступеня до помірного. У пацієнтів жіночої статі частіше зустрічається нижчий рівень IQ. Описано декілька випадків наявності в дітей із синдромом Кабукі аутистично-подібної поведінки, зокрема, затримки мовленнєвого розвитку з асоціальною поведінкою, проявами агресії або аутоагресії, відсутністю зорового контакту, сюжетної гри, з гіперактивністю та стереотипними рухами [2, 22].

Серед неврологічних проявів при захворюванні можуть спостерігатися м'язова гіпотонія, одно- або двобічний птоз, страбизм, ністагм, координаторні порушення. Зазвичай у таких дітей відмічається затримка розвитку статокінетичних навиків. Також у пацієнтів із синдромом Кабукі часто діагностуються епілептичні напади. У більшості випадків пацієнти страждають на фокальні форми епілепсії, але на сьогодні не з'ясована етіологічна причина розвитку епілептичних нападів. Характерним для дітей з епілептичними нападами є наявність міжіктальних вогнищевих епілептиформних змін на ЕЕГ, локалізованих переважно у скронево-потиличних ділянках. Зокрема, Verrotti et al. наведено опис 10 пацієнтів із синдромом Кабукі, які мали епілептичні напади. З них у 8 пацієнтів вдалося досягти контролю над нападами, переважно за допомогою препаратів вальпроєвої кислоти, проте у 2 випадках напади залишалися резистентними [3, 7, 14, 15].

У всіх пацієнтів із синдромом Кабукі виявляється дефіцит зросту з відхиленням близько  $-2\text{ SD}$ , що розвивається постнатально протягом перших років життя. Діти з синдромом Кабукі, як правило, народжуються без ознак затримки внутрішньоутробного розвитку. Генез даного стану ще не з'ясований. Останні дослідження Schott et al. у дітей з дефіцитом зросту при синдромі Кабукі вказують на нормальні показники соматотропного гормону [11].

Ще одним з обов'язкових симптомів при синдромі Кабукі є особливості дерматогліфіки.

Вони включають у себе виступаючі високі фетальні подушечки на кінчиках пальців, збільшення ульнарного радіуса, збільшення радіуса гіпотенара, відсутність пальцевого трирадіуса — єдина складка на долоні [10].

Серед інших патологічних симптомів при синдромі Кабукі можуть бути вади шлунково-кишкового тракту, ЛОР-органів, серцево-судинної системи, проте вони не обов'язкові і зустрічаються не у всіх випадках. Діти із синдромом Кабукі схильні до бронхо-легеневих захворювань із затяжним перебігом. У дівчаток часто діагностується передчасне статеве дозрівання [7, 14].

### Етіологія

Стосовно етіології синдрому Кабукі однозначної відповіді сьогодні не існує. У дослідженнях 2010 та 2012 рр. встановлено, що синдром Кабукі викликається мутаціями гену KMT2D (також відомий як MLL2) і гену KDM6A [20]. Від 55% до 80% випадків синдрому Кабукі викликані мутаціями гену KMT2D. Цей ген контролює синтез ферменту лізинспецифічної метилтрансферази 2D, який міститься в багатьох органах і тканинах організму. Лізинспецифічна метилтрансфераза 2D функціонує як гістонова метилтрансфераза. Гістонові метилтрансферази являють собою ферменти, які беруть участь у модифікації білків-гістонів. Гістони приєднуються до ДНК і впливають на її функціонування. Лізинспецифічна метилтрансфераза 2D активує певні гени, які є важливими для розвитку організму [4].

Близько 6% синдрому Кабукі викликані мутаціями KDM6A гену. Як і лізинспецифічна метилтрансфераза 2D, так і лізинспецифічна деметилаза 6A регулюють активність певних генів; дослідження дають змогу припустити, що ці два ферменти працюють разом, щоб контролювати певні процеси, пов'язані з психомоторним розвитком [16].

Генні мутації KMT2D і KDM6A, пов'язані із синдромом Кабукі, призводять до відсутності функціонування відповідного ферменту. Відсутність даних ферментів порушує нормальне метилювання гістонів і активацію специфічних генів у багатьох органах і тканинах організму, унаслідок чого розвивається синдром Кабукі [14, 20].

У деяких пацієнтів із синдромом Кабукі не визначаються мутації генів KMT2D або KDM6A. Причина розвитку даного синдрому в цих пацієнтів не відома. У більшості випадків синдрому Кабукі мутації є спорадичними (de novo) [5, 7].

При синдромі Кабукі, викликаному мутаціями гену KMT2D, характерний аутосомно-домінантний тип успадкування. Але коли спостерігається мутація гену KDM6A успадкування відбувається за Х-зчепленим домінантним типом [17].

### Лікування

На сьогодні не існує специфічного лікування синдрому Кабукі. Терапія спрямована на корекцію конкретних симптомів у дитини. Найбільш результативним є мультидисциплінарний підхід, необхідний для всебічного обстеження та планування тактики лікування дитини [6, 15].

Важливо провести раннє втручання для забезпечення мінімальних проявів когнітивної недостатності та соматичних порушень у дитини. До лікувального процесу залучають спеціальну педагогічну, фізичну і трудотерапію, логопедичну корекцію. Сенсорна інтеграція — терапія, при якій проводять певні сенсорні дії для того, щоб допомогти регулювати реакцію дитини на сенсорні стимули, може використовуватися в деяких випадках. Епілептичні припадки добре контролюються монотерапією препаратами вальпроєвої кислоти. Генетичне консультування необхідне як для дитини, так і для членів її родин [6, 15, 21, 22].

### Прогноз

Синдром Кабукі не загрожує життю, загальна тривалість життя порівнянна з середньою в популяції. Раннє втручання, психолого-педагогічна корекція та інклюзія дитини в соціум значно підвищують якість життя [8, 21].

### Клінічний випадок

Дівчинка М., 2 р. (46, XX), госпіталізована до відділення дитячої психоневрології зі скаргами матері на затримку в дитини стато-кінестичного розвитку у вигляді відсутності самостійної ходи, відсутності мови (вимовляє 2–3 слова), гіперзбудливості, дефіциту соціальних навичок, відсутності зорового контакту та вказівного жесту, одноманітності інтересів.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від II вагітності, яка перебігала на фоні бронхіту матері у II триместрі. Від I вагітності син народився 5 років, здоровий. Зі слів мами, у дитини відмічалися фокальні міоклонічні судомні напади 1–3 рази на рік після перевтоми. Пологи II, фізіологічні, у термін 38 тижнів. Маса при народженні — 2750 г, довжина тіла — 49 см, оцінка за шкалою Апгар — 7/7 балів, води меконіальні. Дитина після народження була переведена до відділення дитячої реаніма-

ції у тяжкому стані, встановлено діагноз «Вроджена вада розвитку легень, солітарні кісти нижніх часток обох легень, внутрішньоутробний сепсис, двобічна пневмонія». Отримувала специфічну терапію.

Дитина розвивалася із затримкою: голову утримувала з 8 міс., сиділа з 1 року, на момент огляду могла стояти біля опори, похитуючись з боку в бік. Часто хворіла на бронхо-легеневі захворювання зі схильністю до бронхообструкції.

У соматичному статусі: дитина низького зросту — 80 см (-1,5 SD) Шкірні покриви чисті, бліді, шкіра з явищами гіпереластозу. На щоках характерний рум'янець. Низький рівень росту волосся на потилиці. Слизова зіву рожева. Високе готичне піднебіння. Серцеві тони звучні ритмічні. Над легеньми вислуховується жорстке дихання. Має місце аномальна форма лопаток та прояви порушення постави. Живіт м'який, не болісний при пальпації. Фізіологічні відправлення не порушені.

У неврологічному статусі: дитина в свідомості, на огляд реагує збудливо, концентрація уваги знижена, слідує за предметом короткочасно, команди не виконує, зоровий контакт не тривалий, мова відсутня, наявні стереотипні рухи руками, стоїть невпевнено, хода хитка. Голова мікроцефальної форми, ОГ 44 см. (-2,5 SD). Множинні дизморфічні ознаки (гіпертелоризм, брахідактилія). Спонтанний ністагм, птоз D<S. Тонус м'язів знижений D=S. Сухожильні рефлекси викликаються D=S, дещо ослаблені. Черевні рефлекси живі. Синдром Бабінського негативний D=S. Чутливих порушень не виявлено. Хода відсутня, стоїть із підтримкою. Менінгеальні симптоми відсутні.

Обстеження в клініці: загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі патологічних — відхилень не виявлено. При ЕЕГ-обстеженні: фонові активність, представлена переважно низькоамплітудними коливаннями тета- і дельта-діапазону, симетрична, регулярна, не виявлено пароксизмальних станів і специфічної епілептиформної активності. За даними обстеження внутрішніх органів: ознаки реактивних змін паренхіми печінки, помірна гепатоспленомегалія. При магнітно-резонансній томографії головного мозку: МР-ознаки множинних перивентрикулярних та субкортикальних вогнищ гліозу як наслідок гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку. Дитина проконсультована пульмонологом: виключена вроджена вада бронхо-легеневого апарату. При ортопедичному обстеженні: дисплазія кістко-



вого скелету, сколіотична постава, гіпоплазія лопаток. При офтальмологічному обстеженні: початкова атрофія зорових нервів обох очей. При медико-генетичному дослідженні проведено тандемну маспектрометрію амінокислот та ацилкарнітинів, в якому не виявлено відхилення від вікових нормативів. Висновок медичного генетика: «Генетично детермінована затримка психомовленнєвого розвитку, з найбільшою ймовірністю має місце синдром Кабукі, успадкування спорадичне». Дитина обстежена мультидисциплінарною командою за участю дитячого психіатра, медичного психолога, логопеда, які підтвердили наявність у дитини РАС (рис. 2–4).

### Обговорення

Наведений нами клінічний випадок є неординарним, оскільки на сьогодні існує всього декілька повідомлень про поєднання синдрому Кабукі та РАС [2, 15]. Зокрема, Parisi et al. (Італія) наводять опис трьох дітей із синдромом Кабукі та проявами РАС. Sertcelik et al. (Туреччина) повідомляють про 4-річного хлопчика з відсутністю впорядкованої мови, аутоагресивною поведінкою, неспокоєм, істериками, відсутністю навичок охайності, проявами аутистичкоподібної поведінки У дитини з народження спостерігаються резистентні до терапії епілептичні напади, а також дефект міжшлуночкової перегородки. На думку деяких дослідників [12], поведінковий фенотип дітей з синдромом Кабукі характеризується у близько 50% випадків порушеннями соціальної взаємодії, зниженням необхідності в спілкуванні та одноманітністю вподобань, при цьому для таких дітей характерні весела вдача та підвищений настрій. Оскільки затримка психомовленнєвого розвитку характерна для усіх дітей з синдромом Кабукі, багато з них можуть мати прояви поведінки, які нагадують аутистичну. Однак у процесі розвитку дитини аутистичні симптоми можуть зникати, у такому випадку пацієнт із даним синдромом може позбавитися супутнього діагнозу РАС.

Відомо, що генетичні фактори відіграють значну роль у розвитку РАС, однак частка дітей з РАС, які мають встановлений генетичний синдром, порівняно незначна. Наведені нами дані мають спонукати практичного лікаря до активного пошуку етіології РАС у кожному конкрет-



Рис. 2. Синдром Кабукі. Брахідактилія



Рис. 3. Синдром Кабукі. Гіпоплазія лопаток



Рис. 4. Синдром Кабукі. Мікроцефальна форма голови, брови аркоподібної форми зі згущенням по центру та розрідженням латеральної частини, гіптелоризм, подовжені очні щілини, коротка приплюснута форма носа.

Фото узгоджене з батьками дитини згідно існуючих етичних норм

ному випадку. Раннє встановлення правильного нозологічного діагнозу в дитини з РАС дає змогу розробити програму лікувально-реабілітаційних заходів, яка базується на індивідуальних особливостях і потребах пацієнтів, що в багатьох випадках дає можливість значно підвищити якість життя дитини та її родини.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань: Закон України від 15.04.2014 р. № 1213-VII // Відомості Верховної Ради (ВВР). — 2014. — № 26. — Ст. 894.
2. A Child with Kabuki Syndrome and Autism Spectrum Disorder / Sertcelik M. [et al.] // Arch. Neuropsychiatry. — 2016. — Vol. 53. — P. 280—282.
3. A Long-term outcome of epilepsy in Kabuki syndrome / Verrotti [et al.] // Seizure. — 2011. — Oct.; Vol. 20 (8). — P. 650—654. — doi: 10.1016/j.seizure.2011.06.005. Epub 2011 Jul 7.
4. A novel KMT2D mutation resulting in Kabuki syndrome: a case report / Jun Lu, Guiling Mo, Yaojun Ling, and Lijuan Ji. // Mol. Med. Rep. — 2016. — Oct.; Vol. 14 (4). — P. 3641—3645.
5. Absence of deletion and duplication of MLL2 and KDM6A genes in a large cohort of patients with Kabuki syndrome / M. Priolo, L. Micale, B. Augello [et al.] // Mol. Genet. Metab. — 2012. — Nov.; Vol. 107 (3). — P. 627—629.
6. Bethany D Kasdon. Kabuki syndrome: diagnostic and treatment considerations / Bethany D. Kasdon // Ment. Health Fam. Med. — 2012. — Sep.; Vol. 9 (3). — P. 171—179.
7. Bogershausen N. Unmasking Kabuki syndrome / N. Bogershausen, B. Wollnik // Clin. Genet. — 2013. — Vol. 83. — P. 201—211.
8. Bokinni Y. Kabuki syndrome revisited / Y. Bokinni // J. Hum. Genet. — 2012. — Apr.; Vol. 57 (4). — P. 223—227.
9. Expressive language in children with Kabuki syndrome / T. Defloor, J. van Borsel [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2005. — Vol. 132A. — P. 256—259.
10. Further evidence for autosomal dominant inheritance and ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome / W. Courtens, A. Rassart, J.-J. Stene, E. Vamos // Am. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 93. — P. 244—249.
11. Growth Hormone Stimulation Tests in Children with Kabuki Syndrome / D.A. Schott [et al.] // Horm Res Paediatr. — 2016. — Sep. 21.
12. How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome? MLL2 testing in 116 patients, review, and analyses of mutation and phenotypic spectrum / S. Banka, R. Veeramachaneni [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. — 2012. — Vol. 20. — P. 381—388.
13. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: A study of 62 patients / N. Niikawa, Y. Kuroki [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 1988. — Vol. 31. — P. 565—589.
14. Kabuki syndrome genes KMT2D and KDM6A: functional analyses demonstrate critical roles in craniofacial, heart and brain development / P.M. Van Laarhoven, L.R. Neitzel [et al.] // Hum. Molec. Genet. — 2015. — Vol. 24. — P. 4443—4453.
15. Kabuki syndrome with epilepsy: clinical case / N.Y. Borovikova, K.S. Borovikov, K.Y. Mukhin, M.B. Mironov // Epilepsy and Paroxysmal Statuses. — 2011. — Vol. 3 (4). — P. 8—13.
16. KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome / N. Miyake, S. Mizuno, N. Okamoto [et al.] // Hum. Mutat. — 2013. — Jan.; Vol. 34 (1). — P. 108—110.
17. Lederer D, Shears D, Benoit V, Verellen-Dumoulin C, Maystadt I. A three generation X-linked family with Kabuki syndrome phenotype and a frameshift mutation in KDM6A // Am. J. Med. Genet. A. — 2014. — May; Vol. 164A (5). — P. 1289—1292.
18. Lucie Folan, Stars of the Tokyo stage / Lucie Folan. — Natori Shunsen's Kabuki actor prints. University of Washington Press, 2012. — 114 p.
19. McCabe C. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? / C. McCabe, K. Claxton, A. Tsuchiya // BMJ. — 2005. — Oct. 29; Vol. 331 (7523). — P. 1016—1019.
20. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome / N. Miyake, E. Koshimizu, N. Okamoto [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2013. — Sep.; Vol. 161A (9). — P. 2234—2243.
21. Molecular analysis, pathogenic mechanisms, and readthrough therapy on a large cohort of Kabuki syndrome patients / L. Micale [et al.] // Hum. Mutat. — 2014. — Vol. 35. — P. 841—850.
22. Parisi L. Autism spectrum disorder in Kabuki syndrome: clinical, diagnostic and rehabilitative aspects assessed through the presentation of three cases / L. Parisi, T. Di Filippo, M. Roccella // Minerva Pediatr. — 2015. — Aug.; Vol. 67 (4). — P. 369—375.
23. Puiu M. Rare diseases, from European resolutions and recommendations to actual measures and strategies / M. Puiu, D. Dorica // Maedica (Buchar). — 2010. — Apr.; Vol. 5 (2). — P. 128—131.
24. Yevtyshenko S.K. On the anniversary our teacher / S.K. Yevtyshenko // International Neurological Journal. — 2011. — Vol. 2 (40).

## Сведения об авторах:

**Кирилова Людмила Григорьевна** — д.мед.н., научный руководитель отделения психоневрологии для детей первых трех лет с перинатальными поражениями нервной системы ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-24.

**Юзв Александр Александрович** — н.с. отделения психоневрологии для детей первых трех лет с перинатальными поражениями нервной системы ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Мирошников Александр Александрович** — н.с. отделения психоневрологии для детей первых трех лет с перинатальными поражениями нервной системы ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Радзиховская Елена Владимировна** — врач медико-генетического центра НДСБ «ОХМАТДЕТ». Адрес: г. Киев, ул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-31-06.

Статья поступила в редакцию 23.02.2017 г.

О.К. Слепов, М.Ю. Мигур, В.П. Сорока

## Ефективність застосування ентерального зонду після проведення пластики дванадцятипалої кишки у новонароджених дітей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):109-114; doi 10.15574/PP.2017.69.109

**Мета** — дослідити ефективність застосування ентеральних зондів після пластики дванадцятипалої кишки при високій природженій обструкції тонкої кишки у новонароджених дітей.

**Пацієнти та методи.** Проведено ретроспективний аналіз медичних карток 46 новонароджених дітей з високою природженою обструкцією тонкої кишки. Для дослідження впливу застосування ентеральних зондів усі пацієнти були розділені на дві групи. До 1-ї групи (основної) увійшли діти з високою природженою обструкцією тонкої кишки, у яких при проведенні оперативного лікування виконувалась пластика дванадцятипалої кишки ( $n=34$ ; 73,9%); до 2-ї групи (порівняння) — новонароджені з природженою високою обструкцією тонкої кишки, у яких пластика дванадцятипалої кишки не проводилась ( $n=12$ ; 26,1%).

**Результати.** Пластика дванадцятипалої кишки достовірно впливає на терміни відновлення пасажу по шлунково-кишковому тракту, збільшуючи їх ( $p=0,02$ ;  $P<0,05$ ). Незважаючи на ранній початок ентерального харчування в дітей зі встановленим ентеральним зондом як в основній групі, так і в групі порівняння не виявлено достовірної різниці в термінах повного відновлення моторики кишечника в післяопераційному періоді ( $p=0,07$ ;  $P>0,05$ ). Тривалість гастростазу була достовірно довшою в основній групі ( $p=0,01$ ;  $P<0,05$ ) і групі порівняння ( $p=0,01$ ;  $P<0,05$ ) серед дітей, у яких застосовувався ентеральний зонд. В усіх випадках стаз зі шлунка припинявся лише після видалення ентерального зонда, причому достовірно швидше серед дітей, у яких не виконувалась пластика дванадцятипалої кишки ( $p=0,03$ ;  $P<0,05$ ). Через достовірно довшу тривалість гастростазу в дітей, серед яких застосовувався ентеральний зонд, часткове ентеральне харчування через шлунок розпочиналося пізніше ( $P<0,05$ ). Діти, в яких після пластики дванадцятипалої кишки ентеральний зонд не застосовувався, достовірно швидше досягали повного ентерального харчування ( $p=0,03$ ;  $P<0,05$ ).

**Висновки.** Заведення ентерального зонда за лінію анастомозу призводить до затримки відновлення пасажу у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту та подовження часу до досягнення повного ентерального харчування.

**Ключові слова:** природжена обструкція тонкої кишки, пластика дванадцятипалої кишки, ентеральний зонд, новонароджені діти.

### Efficacy of enteral probe after duodenoplasty in newborns

O. Slepov, M. Migur, V. Soroka

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to investigate the efficacy of enteral probe usage after duodenoplasty in newborns with congenital high small-bowel obstruction.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 46 newborns case histories with high small-bowel obstruction was conducted. To study the efficacy of the enteral probe, all patients were divided into two groups. The first group (index) included children with high small-bowel obstruction who were performed duodenoplasty during the surgery ( $n=34$ ; 73.9%). The second group (comparison) comprised infants with small-bowel obstruction whom duodenoplasty was not performed ( $n=12$ ; 26.1%).

**Results.** Duodenoplasty significantly increased the timing of gastrointestinal transit renewal ( $p=0.02$ ,  $P<0.05$ ). Despite the early enteral nutrition in children with established enteral probe (in both groups), significant differences in terms of full renewal of bowel motility in the postoperative period were not found ( $p=0.07$ ,  $P>0.05$ ). Gastrostasis was significantly longer in the index group ( $p=0.01$ ,  $P<0.05$ ) and in the comparison group ( $p=0.01$ ,  $P<0.05$ ) among children with enteral probes. In all cases gastrostasis stopped only after the removal of enteral probe and more significantly among children without duodenoplasty ( $r=0.03$ ,  $P<0.05$ ). Due to significantly longer duration of gastrostasis in children with enteral probes, enteral nutrition per os were initiated later ( $P<0.05$ ). Children who underwent duodenoplasty without enteral probes, full enteral nutrition started significantly earlier ( $p=0.03$ ,  $P<0.05$ ).

**Conclusions.** Establishing of enteral probe above the line of duodenal anastomosis leads to postpone of gastrointestinal transit renewal of the upper gastrointestinal tract and of the full enteral nutrition.

**Key words:** congenital small-bowel obstruction, duodenoplasty, enteral probe, newborns.

### Эффективность применения энтерального зонда после проведения пластики двенадцатиперстной кишки у новорожденных детей

О.К. Слепов, М.Ю. Мигур, В.П. Сорока

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Цель** — исследовать эффективность применения энтеральных зондов после пластики двенадцатиперстной кишки при высокой врожденной обструкции тонкой кишки у новорожденных детей.

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 46 новорожденных детей с высокой врожденной обструкцией тонкой кишки. Для исследования влияния применения энтеральных зондов все пациенты были разделены на две группы.

В 1-ю группу (основную) вошли дети с высокой врожденной обструкцией тонкой кишки, у которых при проведении оперативного лечения выполнялась пластика двенадцатиперстной кишки ( $n=34$ ; 73,9%); во 2-ю группу (сравнения) — новорожденные с врожденной высокой обструкцией тонкой кишки, у которых пластика двенадцатиперстной кишки не выполнялась ( $n=12$ ; 26,1%).

**Результаты.** Пластика двенадцатиперстной кишки достоверно влияет на сроки восстановления пассажа по желудочно-кишечному тракту, увеличивая их ( $p=0,02$ ;  $P<0,05$ ). Несмотря на раннее начало энтерального питания в детей с установленным энтеральным зондом как в основной группе, так и в группе сравнения не выявлено достоверной разницы в сроках полного восстановления моторики кишечника в послеоперационном периоде ( $p=0,07$ ;  $P>0,05$ ). Продолжительность гастростазу была достоверно выше в основной группе ( $p=0,01$ ;  $P<0,05$ ) и группе сравнения ( $p=0,01$ ;  $P<0,05$ ) среди детей, у которых применялся энтеральный зонд. Во всех случаях стаз из желудка прекращался только после удаления энтерального зонда, причем достоверно быстрее среди детей, у которых не проводилась пластика двенадцатиперстной кишки ( $p=0,03$ ;  $P<0,05$ ). Через достоверно большую продолжительность гастростазу у детей, среди которых применялся энтеральный зонд, частичное энтеральное питание через желудок начиналось позже ( $P<0,05$ ). Дети, у которых после пластики двенадцатиперстной кишки энтеральный зонд не применялся, достоверно быстрее достигали полного энтерального питания ( $p=0,03$ ;  $P<0,05$ ).

**Выводы.** Заведение энтерального зонда за линию анастомоза приводит к задержке восстановления пассажа в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и увеличения времени до достижения полного энтерального питания.

**Ключевые слова:** врожденная обструкция тонкой кишки, пластика двенадцатиперстной кишки, энтеральный зонд, новорожденные дети.

## Вступ

Висока природжена обструкція тонкої кишки (ПОТК) є вітальною вадою розвитку, яка характеризується порушенням прохідності дванадцятипалої кишки (ДПК) і потребує оперативного лікування, за життєвими показами, в перші дні життя дитини [1, 7, 10]. Обструкція дванадцятипалої кишки (ДПК) може бути спричинена внутрішніми або зовнішніми чинниками. Атрезія та стеноз ДПК вважаються «внутрішніми» обструкціями, тоді як кільцевидна підшлункова залоза та обструкції через порушення ротації кишечника, або компресія аберантною судиною, — «зовнішніми» обструкціями [5, 7, 10]. В усіх випадках, крім порушення ротації та фіксації тонкої кишки, оперативне лікування цих вад розвитку пов'язане з пластикою ДПК. У намаганнях поліпшити хірургічне лікування дітей з високою ПОТК дитячі хірурги після пластики ДПК застосовують проведення ентеральних зондів (назоентеральних, трансанастомотичних, харчових) за межі анастомозу, в початковій відділі голодної кишки, з метою введення раннього ентерального харчування в післяопераційному періоді. Незважаючи на те, що існують дослідження, які вказують на неефективність застосування таких зондів [10] і можливість розвитку ускладнень, пов'язаних з їх проведенням, деякі автори доповідають про кращі результати лікування при використанні такої методики [7, 11].

**Мета** роботи — вивчити ефективність застосування ентерального зонду після пластики ДПК при високій ПОТК у новонароджених дітей.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз медичних карток 46 новонароджених дітей з високою ПОТК, які знаходились на лікуванні в хірургічному відділенні ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», за період 1988–2016 рр. Усім пацієнтам проведено оперативне лікування. Для дослідження впливу застосування ентерального зонду усі пацієнти були розділені на дві групи. До 1-ї групи (основної) увійшли діти з високою ПОТК, у яких при проведенні оперативного лікування виконувалася пластика ДПК (n=34; 73,9%). Серед пацієнтів цієї групи діагностовано такі форми обструкції: атрезію ДПК I типу (n=17; 36,9%), атрезію ДПК II типу (n=3; 6,5%), атрезію ДПК III типу (n=9; 19,6%) та кільцеподібну підшлункову залозу (n=5; 10,9%). До 2-ї групи (порівняння) увійшли новонароджені з високою ПОТК, у яких пластика ДПК не проводилась (n=12; 26,1%). Висока ПОТК у цих пацієнтів була спричинена синдромом Леда (n=9; 19,6%), заворотом середньої кишки (n=2; 4,3%) і мальпозицією ДПК у дитини, первинно прооперованої з приводу правобічної діафрагмальної грижі (n=1; 2,1%). Кожна з груп була відповідно розділена на дві підгрупи (А та В). До підгруп 1А та 2А увійшли діти, в яких під час оперативного втручання проводився ентеральний зонд у голодну кишку. Серед пацієнтів підгруп 1В та 2В ентеральний зонд не застосовувався. У пацієнтів двох груп вивчалися такі показники: повне відновлення моторики кишечника;

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика термінів відновлення пасажу по шлунково-кишковому тракту залежно від застосування ентерального зонда в дітей з пластикою дванадцятипалої кишки (основна група)**

Підгрупа	Вид операції	Самостійні випорожнення після операції (добі) $M \pm m$	Видалення ентерального зонда (добі) $M \pm m$	Тривалість стазу після видалення ентерального зонда (добі) $M \pm m$	Тривалість стазу після операції (добі) $M \pm m$	Тривалість харчування через ентеральний зонд (добі) $M \pm m$	Початок харчування через шлунок (добі) $M \pm m$	Початок повного ентерального харчування (добі) $M \pm m$
1А	Пластика ДПК з постановкою ентерального зонда	3,82 $\pm$ 1,44	9,45 $\pm$ 4,14	1,95 $\pm$ 2,91	11,50* $\pm$ 5,05	2,70 $\pm$ 0,99	9,95* $\pm$ 4,42	21,45* $\pm$ 8,91
1В	Пластика ДПК без постановки ентерального зонда	4,25 $\pm$ 1,89	—	—	4,75* $\pm$ 2,63	—	6,25* $\pm$ 2,36	16,5 $\pm$ 1,91

Примітки: М — середнє значення; m — середньоквадратичне відхилення; \* — значення, яке достовірно відрізняється в порівнюваних підгрупах.



термін видалення ентерального зонда; тривалість стази зі шлунка після видалення ентерального зонда; загальна тривалість стази зі шлунка в післяопераційному періоді; термін початку харчування через ентеральний зонд; початок самостійного ентерального харчування і тривалість часу до досягнення повного ентерального харчування. Статистична значущість різниці між порівнюваними групами оцінювалася за U-критерієм Манна–Уїтні (Mann–Whitney U-test). При проведенні статистичного аналізу не враховувалися дані дітей, в яких ентеральний зонд не видалявся до моменту повторного оперативного втручання з приводу неспроможності анастомозу ДПК (n=1; 2,1%) або смерті дитини (n=6; 13%), а також пацієнти із заворотом середньої кишки (n=2; 4,2%) і мальпозицією ДПК (n=1; 2,1%) через відмінність органічної природи та патофізіології цих вад розвитку.

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати наведено в таблицях 1 і 2 та представлено у вигляді середніх значень і середньоквадратичних відхилень. Останні відображають терміни відновлення пасажу по шлунково-кишковому тракту (ШКТ) після оперативного лікування з приводу високої ПОТК залежно від застосування ентерального зонда в основній групі та групі порівняння.

Під час оперативного лікування дітей з підгруп 1А та 2А застосовувалося проведення ентерального зонда в початковій відділі голодної кишки. В післяопераційному періоді харчування дітей розпочиналося шляхом введення грудного молока або харчової суміші в енте-

ральный зонд із  $2,70 \pm 0,99$  доби (в підгрупі 1А) і  $3,0 \pm 0,8$  доби (у підгрупі 2А). Самостійна дефекація спостерігалася з  $3,82 \pm 1,44$  доби (в підгрупі 1А) і  $2,7 \pm 0,6$  доби (в підгрупі 2А). Видалення ентерального зонда проводилося через  $9,45 \pm 4,14$  доби (у підгрупі 1А) і  $6,0 \pm 2,6$  доби (в підгрупі 2А) після оперативного лікування. Протягом усього терміну перебування ентерального зонда в кишечнику спостерігалася виділення стази по шлунковому зонду (гастростаз). Після видалення ентерального зонда, гастростаз спостерігався до  $1,95 \pm 2,91$  доби (в підгрупі 1А) і  $0,3 \pm 0,6$  доби (в підгрупі 2А). Харчування через шлунковий зонд розпочиналося через  $9,95 \pm 4,42$  доби (в підгрупі 1А) і  $6,3 \pm 2,3$  доби (в підгрупі 2А) після операції з наступним збільшенням харчового об'єму та переходом до самостійного годування *per os*. Перехід на повне ентеральне харчування в підгрупах 1А та 2А був можливим на  $21,45 \pm 8,91$  і  $8,0 \pm 1,4$  добу після операції відповідно.

Оперативне лікування дітей з підгруп 1В та 2В було без застосування ентеральних зондів. Тривалість гастростазу в післяопераційному періоді становила  $4,75 \pm 2,63$  доби (в підгрупі 1В) і  $1,33 \pm 1,75$  доби (в підгрупі 2В). Поява самостійної дефекації відмічалася з  $4,25 \pm 1,89$  доби (в підгрупі 1В) і  $4,38 \pm 2,50$  доби (в підгрупі 2В) після операції. Ентеральне харчування починалося з введення грудного молока або харчової суміші через шлунковий зонд із  $6,25 \pm 2,36$  доби (в підгрупі 1В) і  $2,50 \pm 0,84$  доби (в підгрупі 2В) з подальшим збільшенням харчового об'єму і переходом до самостійного годування *per os*. Перехід на повне ентеральне харчування в підгрупах 1В та 2В

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика термінів відновлення пасажу по шлунково-кишковому тракту залежно від застосування ентерального зонда в дітей без пластики дванадцятипалої кишки (група порівняння)**

Підгрупа	Вид операції	Самостійні випорожнення після операції (доби) $M \pm m$	Видалення ентерального зонда (доби) $M \pm m$	Тривалість стази після видалення ентерального зонда (доби) $M \pm m$	Тривалість стази після операції (доби) $M \pm m$	Тривалість харчування через ентеральний зонд (доби) $M \pm m$	Початок харчування через шлунок (доби) $M \pm m$	Початок повного ентерального харчування (доби) $M \pm m$
2А	Операція Леда із встановленням ентерального зонда	$2,7 \pm 0,6$	$6,0 \pm 2,6$	$0,3 \pm 0,6$	$6,0^* \pm 1,4$	$3,0 \pm 0,8$	$6,3^* \pm 2,3$	$8,0 \pm 1,4$
2В	Операція Леда без встановлення ентерального зонда	$3,17 \pm 0,41$	–	–	$1,33^* \pm 1,75$	–	$2,50^* \pm 0,84$	$6,50 \pm 2,35$

Примітки: М – середнє значення; m – середньоквадратичне відхилення; \* – значення, яке достовірно відрізняється в порівнюваних підгрупах.

досягався на  $16,5 \pm 1,91$  і  $6,50 \pm 2,35$  доби після операції відповідно.

До 1916 р. не було жодних публікацій щодо успішного лікування атрезії ДПК, поки Ernst з Данії не описав випадок дитини, яка вижила [1]. Після цього смертність залишалася на дуже високому рівні протягом декількох десятиліть, аж до 1949 р., коли Ehrenpreis доповів про 9 із 20 дітей, які вижили після хірургічного лікування обструкції ДПК [5]. Вживання дещо поліпшилося (з 39% до 75%) при застосуванні процедури заведення харчової трубки (ентерального зонда) за лінію створеного анастомозу [7]. У зазначеному періоді часу заведення ентеральних зондів дало змогу новонародженим рости і розвиватись у післяопераційному періоді, особливо у випадках, коли тривалий час неможливо ввести повне ентеральне харчування.

Незважаючи на те, що в сучасних умовах спостерігається тенденція до відмови від використання ентеральних зондів [10], але деякі хірурги виступають за їх застосування і сьогодні, аргументуючи це тим, що післяопераційний набряк анастомозу призводить до звуження просвіту та порушення прохідності кишки, а проксимальне щодо анастомозу розширення ДПК — до порушення перистальтики і, що харчування, яке вводиться в дистальні відділи, буде засвоюватись швидше [7, 11].

За результатами нашого дослідження, у дітей з установленим у початковій відділі голодної кишки ентеральним зондом раннє ентеральне харчування розпочиналося з  $2,70 \pm 0,99$  доби (в основній групі) і  $3,0 \pm 0,8$  доби (в групі порівняння). Серед дітей, яким ентеральний зонд не установлювався, годування вводилося через шлунковий зонд після припинення гастростазу, з  $6,25 \pm 2,36$  доби (в основній групі) і  $2,50 \pm 0,84$  доби (у групі порівняння). Незважаючи на ранній початок ентерального харчування в дітей зі встановленим ентеральним зондом як в основній групі, так і в групі порівняння не виявлено достовірної різниці ( $p=0,07$ ;  $P>0,05$ ) у термінах повного відновлення моторики кишечника в післяопераційному періоді. Встановлено, що серед дітей основної групи та групи порівняння, у котрих застосовувався ентеральний зонд, гастростаз тривав протягом усього терміну перебування зонда в початковому відділі голодної кишки ( $9,45 \pm 4,14$  і  $6,0 \pm 2,6$  доби). Стаз зі шлунка припинявся лише після видалення ентерального зонда, причому достовірно швидше

( $p=0,03$ ;  $P<0,05$ ) серед дітей, у яких не проводилася пластика ДПК ( $1,95 \pm 2,91$  проти  $0,3 \pm 0,6$  доби). Загальна тривалість гастростазу серед дітей, у яких застосовувався ентеральний зонд, становила  $11,50 \pm 5,05$  доби (в основній групі) і  $6,0 \pm 1,4$  доби (в групі порівняння). Стаз зі шлунка спостерігався також у дітей, яким встановлювався лише шлунковий зонд. Тривалість стазу в них складала  $4,75 \pm 2,63$  доби (в основній групі) та  $1,33 \pm 1,75$  доби (в групі порівняння). Таким чином, тривалість гастростазу була достовірно довшою в основній групі ( $p=0,01$ ;  $P<0,05$ ) і групі порівняння ( $p=0,01$ ;  $P<0,05$ ) серед дітей, у яких застосовувався ентеральний зонд.

Через достовірно довшу тривалість гастростазу в дітей з ентеральним зондом часткове ентеральне харчування через шлунок розпочиналося пізніше: із  $9,95 \pm 4,42$  доби — в основній групі ( $p=0,04$ ;  $P<0,05$ ),  $6,3 \pm 2,3$  доби — в групі порівняння ( $p=0,02$ ;  $P<0,05$ ).

За деякими даними, раннє розгодовування дитини через ентеральний зонд може сприяти уникненню потреби в парентеральному харчуванні та встановленні центрального венозного доступу (з відповідними ускладненнями) та зменшує час до початку повного ентерального харчування [11, 12]. Незважаючи на це, вищенаведене заперечують інші дослідники, які зазначають, що застосування ентеральних зондів асоційоване з подовженим часом до забезпечення повного ентерального харчування та довшого перебування в стаціонарі [3, 8].

За отриманими нами результатами, проведення пластики ДПК при високій ПОТК достовірно впливало на терміни відновлення пасажу по ШКТ ( $p=0,02$ ;  $P<0,05$ ), а застосування ентерального зонда призводило до подовження терміну переходу до повного ентерального харчування як в основній, так і в групі порівняння. Так, досягнення повного ентерального харчування було найбільш тривалим серед дітей, яким проводилася пластика ДПК із заведенням трансанастомотичного зонда в початковий відділ голодної кишки, вона становила  $21,45 \pm 8,91$  доби. Натомість, серед дітей, у яких зонд за анастомоз не проводився, самостійне ентеральне харчування досягалося достовірно швидше, у середньому на  $4,65$  доби ( $p=0,03$ ;  $P<0,05$ ). У пацієнтів із високою ПОТК, у яких не було потреби в проведенні пластики ДПК, відмічалось достовірно швидше ( $p=0,02$ ;  $P<0,05$ ) відновлення нормального пасажу по ШКТ. Найшвидший перехід до само-

стійного ентерального харчування спостерігався серед дітей, яким не проводилася пластика ДПК і не застосовувався ентеральний зонд —  $6,50 \pm 2,35$  доби. Проте в дітей, у яких при тій самій природженій мальформації заводився ентеральний зонд, досягалося повне ентеральне харчування на 1,5 доби довше, ніж при відсутності зондування.

Не можна виключити роль розширення проксимальної частини ДПК і набряку анастомозу у збільшенні тривалості до досягнення повного ентерального харчування в цих дітей. Проте, за отриманими нами результатами, тривалість гастростазу була більшою навіть у тих дітей, в яких не проводилося створення анастомозу ДПК, але проводився ентеральний зонд у голодну кишку. Такі дані засвідчили на користь того, що саме застосування зонда, який проходить через просвіт ДПК, призводить до персистенції гастростазу, а зникнення останнього спостерігається в короткі терміни після видалення зонда. Механізм такого негативного впливу трансдуоденальних зондів вивчений недостатньо, проте, імовірно, він може бути пов'язаний із блокуванням констриктивних скорочень ДПК.

Відповідно до численних доповідей дитячих хірургів, роль ентеральних зондів значно зменшилася з середини 1970 р., після значного поширення застосування парентерального харчування, яке значно поліпшило виживання цих пацієнтів. Тому післяопераційне парентеральне харчування стало стандартом лікування [2, 4, 7]. Нутритивна підтримка дала змогу новонародженим рости і розвиватися до того моменту, поки розширена та, вірогідно, гіпомоторна проксимальна частина ДПК почне задовільно функціонувати. Проте в літературі існує багато протиріч довкола часу її відновлення та початку нормального засвоєння ентерального харчування [10]. Є фактом те, що деякі діти можуть засвоювати повне ентеральне харчування вже через декілька днів (найкоротший час до повного ентерального харчування становить лише 3 доби після операції). Це призводить до того, що деякі хірурги відмовляються від парентерального харчування у ранньому післяопераційному періоді [10]. У ретроспективному порівняльному дослідженні Bishay M. (2013), до якого увійшли 54 новонароджені дитини, показано, що діти з атрезією чи стенозом ДПК можуть бути проліковані без парентерального харчування. Такий підхід став успішним у більшості випадків і був асоційований

зі скороченням часу до досягнення повного ентерального харчування і скороченням тривалості госпіталізації. Це дало змогу уникнути ускладнень, пов'язаних із парентеральним харчуванням, та встановленням центрального венозного доступу.

Отримані нами результати частково підтвердили дослідження V. Upadhyay et al. [3], у якому, з метою визначення найбільш прийнятної способу хірургічного лікування атрезії ДПК у новонароджених, здійснювалося порівняльне дослідження трьох методів оперативного лікування. Проводився ретроспективний аналіз 33 послідовних випадків атрезії ДПК у новонароджених дітей, яким виконувалися операції зі створенням дуодено-дуоденоанастомозу. Усі пацієнти мали ізольовану ваду без будь-яких асоційованих гастроінтестинальних вад. Пацієнти були розподілені на три групи нерандомізованим шляхом: група А — дуоденостомія (кінець до кінця) з накладанням гастростоми та проведенням трансанастомотичного ентерального зонда для харчування ( $n=12$ ); група В — дуодено-дуоденостомія шляхом ромбовидної пластики з єюностомічним зондом для харчування ( $n=12$ ); група С — дуодено-дуоденостомія (ромбовидна) без проведення ентерального зонда за лінію анастомозу ( $n=9$ ). Назогастральний зонд застосовувався в усіх випадках. Жодних відмінностей між групами в гестаційному віці, масі тіла при народженні та віці дитини на момент операції не виявлено. Оцінка результатів лікування мала на меті порівняння цих груп щодо часу до досягнення повного ентерального харчування і тривалості госпіталізації. Виявилось, що пацієнти групи С потребували значуще меншого часу до досягнення повного ентерального харчування, ніж діти двох інших груп ( $p<0,05$ ; Mann–Whitney U) [3].

При проведенні статистичного аналізу отриманих нами результатів не враховувалися дані 10 пацієнтів. У 7 дітей видалення ентерального зонда не проводилося.

В 1 новонародженого на 6-ту добу після операції діагностувалася неспроможність анастомозу та проводилася релапаротомія, а ентеральний зонд до повторної операції не видалявся. Ще у 6 пацієнтів спостерігався ускладнений перебіг природженої вади, а зонд не видалявся до моменту настання смерті. Два пацієнти мали природжений заворот середньої кишки. Незважаючи на те, що в цих пацієнтів не проводилася пластика ДПК і не застосову-

вався ентeральний зонд, серед них спостерігалася більш пізня поява самостійної дефекації ( $8\pm 2,83$  доби), тривалий гастростаз ( $7\pm 2,83$  доби) і пізнє досягання повного ентeрального харчування ( $14\pm 1,41$  доби). З найбільшою вірогідністю це обумовлено тяжким ішемічним ураженням кишкової стінки з наступним тривалим відновленням її функції. Ще в 1 дитини з правобічною природженою діафрагмальною грижею мала місце мальпозиція ДПК, яка розвинулася вторинно, внаслідок тракції її гепато-дуоденальною зв'язкою, на тлі повної герніації печінки в праву плевральну порожнину. Після успішної корекції природженої діафрагмальної грижі на 23-ту добу життя в дитини відмічалася клініка високої ПОТК. Оперативне лікування з приводу високої кишкової непрохідності проводилося на 45-ту добу життя. Під час операції виявлялася злукова деформація ДПК та її перфорація після спроби ендоскопічного проведення ентeрального зонда [1].

При високій ПОТК окрему групу становлять ускладнення, асоційовані із застосуванням центральних венозних катетерів і назоентeральних зондів. Про недостатнє функціонування таких зондів широко доповідається в

літературі. Ускладнення, асоційовані з їх використанням, включають оклюзію, міграцію у шлунок або зміщення зонда, неспроможність анастомозу та перфорації кишечника при спробах установлення зондів [3, 7, 11]. Катетерний сепсис часто розвивається при тривалому проведенні парентерального харчування через центральний венозний доступ [3, 7, 11].

## Висновки

Трансдуоденальне проведення ентeральних зондів у початковій відділі голодної кишки за лінію створеного анастомозу після пластики ДПК достовірно призводить до зростання тривалості гастростазу, подовження терміну до початку годування дитини через шлунок і досягнення повного ентeрального харчування. Це подовжує тривалість парентерального харчування з відповідними його ускладненнями і тривалість перебування дитини в стаціонарі.

Застосування шлункового зонда є достатнім заходом для забезпечення декомпресії шлунка в ранньому післяопераційному періоді та дає змогу раннього введення ентeрального харчування через шлунок (зондового або перорального).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Успішна етапна хірургічна корекція природженої правобічної діафрагмальної грижі, ускладненої баротравмою гіпоплазованих легень, і обструкції дванадцятипалої кишки в недоношеній новонародженій дитини / О.К. Слепов, В.П. Сорока, О.П. Пономаренко [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. — 2015. — № 1. — С. 95—100.
2. Davenport M. Intestinal atresia / M. Davenport, A. Pierro // Paediatric surgery. Oxford University Press, Oxford. — 2009. — Vol. — P. 146—151.
3. Duodenal atresia: a comparison of three modes of treatment / V. Upadhyay, R. Sakalkale, K. Parashar [et al.] // European Journal of Pediatric Surgery. — 1997. — Vol. — P. 75—77.
4. Duodenal atresia and stenosis — annular pancreas / H. Applebaum, J.L. Grosfeld, J.A. O'Neill, E.W. Fonkalsrud [et al.] // Pediatric surgery. Mosby, Philadelphia. — 2006. — Vol. — P. 1260—1268.
5. Ehrenpreis T. Duodenal atresia and stenosis / P. Sandblom, T. Ehrenpreis // Acta Paediatr. — 1949. — Vol. — P. 109—134.
6. Ernst N.P. A case of congenital atresia of the duodenum treated successfully by operation / N.P. Ernst // British Medical Journal. — 1916. — Vol. — P. 644—645.
7. Holcomb G.W. Ashcraft's Pediatric Surgery / G.W. Holcomb III, M.D., J.P. Murphy, M.D., D.J. Ostlie, M.D. — 6th ed. — Philadelphia: Elsevier Saunders. — 2014. — 1040 p.
8. Newborn duodenal atresia: an improving outlook / D. Mooney, J.E. Lewis, R.H. Connors [et al.] // The American Journal of Surgery. — 1987. — Vol. — P. 347—349.
9. Nixon H.H. Etiology and treatment of small intestinal atresia: analysis of a series of 127 jejunoileal atresias and comparison with 62 duodenal atresias / H.H. Nixon, R. Tawes // Surgery. — 1971. — Vol. — P. 41—51.
10. The role of parenteral nutrition following surgery for duodenal atresia or stenosis / M. Bishay, B. Lakshminarayanan, A. Arnaud [et al.] // Pediatric Surgery International. — 2013. — Vol. — P. 191—195.
11. Trans-anastomotic tubes reduce the need for central venous access and parenteral nutrition in infants with congenital duodenal obstruction / N.J. Hall, M. Drewett, R.A. Wheeler [et al.] // Pediatric Surgery International. — 2011. — Vol. — P. 851—855.
12. Transanastomotic feeding tube after an operation for duodenal atresia / E. Arnbjornsson, M. Larsson, Y. Finkel [et al.] // European Journal of Pediatric Surgery. — 2002. — Vol. — P. 159—162.

## Сведения об авторах:

**Слепов Алексей Константинович** — д.мед.н., проф., руководитель отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

**Мигур Михаил Юрьевич** — мл.н.с., врач хирург детского отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Сорока Василий Петрович** — к.мед.н., вед.н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Статья поступила в редакцию 09.03.2017 г.



УДК 616.2-053.2:616-018.2:612.017.1

О.А. Ошлянська<sup>1</sup>, В.М. Вовк<sup>2</sup>

## Особенности захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна<sup>2</sup>ТОВ «ДМЦ «Добробут», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):115-120; doi 10.15574/PP.2017.69.115

**Мета** — вивчити особливості захворюваності на гостру респіраторну патологію в дітей із недиференційованою дисплазією сполучної тканини.**Пацієнти та методи.** Ретроспективно проаналізовано анамнез і загальну захворюваність на гостру респіраторну патологію за даними 117 амбулаторних карт дітей віком від 1 до 10 років, які спостерігалися в ТОВ «ДМЦ «Добробут», з них було 55 дітей без ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини та 62 дитини з клінічними проявами цієї хвороби.**Результати.** Встановлено, що діти з клінічними проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини удвічі частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання та схильні до довготривалого перебігу, частіше мають ускладнення у вигляді отитів, бронхітів, аденоїдитів. У таких дітей відмічається достовірна різниця зареєстрованих гострих респіраторних захворювань з ускладненнями і тривалим перебігом до вакцинації та після вакцинації проти пневмококу. Призначення профілактичних доз вітаміну Д не впливає на рівень захворюваності у дітей із недиференційованою дисплазією сполучної тканини.**Висновки.** Діти з клінічними проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини значно частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання. Серед них групу ризику підвищеної захворюваності становлять пацієнти з обтяженим перинатальним анамнезом. Проведення вакцинопрофілактики проти пневмококовими вакцинами ефективно щодо зменшення частоти бактеріальних ускладнень на фоні гострої респіраторної патології в дітей із недиференційованою дисплазією сполучної тканини.**Ключові слова:** діти, недиференційована дисплазія сполучної тканини, гостра респіраторна патологія.

## Incidence peculiarities of acute respiratory disease among children with undifferentiated connective tissue dysplasia

O.A. Oshlyanska<sup>1</sup>, V.M. Vovk<sup>2</sup><sup>1</sup> SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv<sup>2</sup> LLC «Children's Medical Center «Dobrobyt», Kyiv, Ukraine**Purpose** — to study the peculiarities of acute respiratory pathology among children with undifferentiated connective tissue dysplasia.**Materials and methods.** We conducted retrospective analysis of data history and the overall incidence of children with acute respiratory disease according to 117 patient cards of children aged 1 to 10 years, who were observed in LLC «Children's Medical Center «Dobrobyt». There were 55 children with no signs of undifferentiated connective tissue dysplasia and 62 children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia.**Results.** It has been shown that children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia twice more often suffered from respiratory diseases and were prone to long-term course, more often have complications in the form of otitis, bronchitis, and adenoiditis. The results of the analysis showed a significant difference of the reported acute respiratory diseases with complications and long course before vaccination and after vaccination against pneumococcus among children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia. The preventive doses of vitamin D intake had no effect on the incidence rate of children with undifferentiated connective tissue dysplasia.**Conclusions.** Our research showed that children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia much more often suffer from acute respiratory infections, including the high-risk group that consists of children with complicated perinatal history. Preventative vaccination with pneumococcal vaccines is efficacious in reducing the incidence rate of acute respiratory disease among children with undifferentiated connective tissue dysplasia.**Key words:** children, undifferentiated connective tissue dysplasia, acute respiratory disease.

## Особенности заболеваемости острой респираторной патологией у детей с недеференцированной дисплазией соединительной ткани

Е.А. Ошлянская<sup>1</sup>, В.Н. Вовк<sup>2</sup><sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина<sup>2</sup>ТОВ «ДМЦ «Добробут», г. Киев, Украина**Цель** — изучить особенности заболеваемости острой респираторной патологией у детей с недеференцированной дисплазией соединительной ткани.**Пациенты и методы.** Ретроспективно проанализирован анамнез и общая заболеваемость острой респираторной патологией по данным 117 амбулаторных карт детей в возрасте от 1 до 10 лет, которые наблюдались в ООО «ДМЦ «Добробут», из них было 55 детей без признаков недеференцированной дисплазии соединительной ткани и 62 ребенка с признаками этой болезни.**Результаты.** Установлено, что дети с клиническими проявлениями недеференцированной дисплазии соединительной ткани вдвое чаще болеют острыми респираторными заболеваниями и склонны к затяжному течению, чаще имеют на фоне острых респираторных заболеваний бактериальные осложнения в виде отитов, бронхитов, аденоидитов. У таких детей отмечается достоверная разница зарегистрированных острых респираторных заболеваний с осложненным и длительным течением до вакцинации и после вакцинации против пневмококка. Назначение профилактических доз витамина Д не влияет на уровень и частоту заболеваемости острыми респираторными заболеваниями у детей с недеференцированной дисплазией соединительной ткани.**Выводы.** Дети с клиническими проявлениями недеференцированной дисплазии соединительной ткани значительно чаще болеют острыми респираторными заболеваниями. Среди них группу риска составляют пациенты с обтяженным перинатальным анамнезом. Проведение вакцинопрофилактики против пневмококка эффективно снижает частоту бактериальных осложнений при острых респираторных заболеваниях у детей с недеференцированной дисплазией соединительной ткани.**Ключевые слова:** дети, недеференцированная дисплазия соединительной ткани, острая респираторная патология.

**Вступ**

Дослідження останніх років значно сприяли розширенню наукових уявлень про роль недиференційованих дисплазій сполучної тканини (НДСТ) у розвитку численної кількості патології. Останніми десятиліттями суттєво зросла частота їх реєстрації. На думку багатьох дослідників, структурні аномалії внутрішніх органів при НДСТ сприяють порушенням їх моторики та змінам функціональних можливостей, що в сукупності з особливостями кровопостачання призводять до неадекватності репаративних механізмів і хронізації запальних процесів в організмі [7, 8, 10]. Тому НДСТ вважається частою причиною формування хронічної соматичної патології, проте значний внесок у її розвиток роблять рецидивні інфекції.

Оскільки фізіологічною складовою частиною рідкої сполучної тканини є імунна система, увагу науковців привертають її порушення на тлі НДСТ.

У медичній літературі постійно з'являються роботи, в яких обговорюється питання імунних порушень у формуванні багатьох захворювань при вродженій патології сполучної тканини [14, 18]. Деякі дослідники вказують на певні комплексні зміни з боку імунної системи в пацієнтів із вродженою патологією сполучної тканини. Так, на думку В.М. Яковлевої, А.В. Глотова, З.В. Нестеренко [13], саме ці зміни призводять до розвитку хронічних запальних захворювань носоглотки, легенів, шкіри при НДСТ. За даними Л.М. Аббакумової [1], відмічається вірогідне зменшення вмісту клітин із певними кластерами диференціювання (CD) на їх поверхні — CD3+CD4+-клітин при зростанні кількості CD3+CD8+-лімфоцитів (за методом розеткоутворення), підвищення фагоцитарної і цитотоксичної активності нейтрофілів, збільшення концентрації імуноглобулінів (Ig) А та Е у крові дітей з НДСТ. Вітчизняні науковці, навпаки, відзначають певну недостатність фагоцитозу та місцевого імунітету в дітей з НДСТ, що, на нашу думку, може бути обумовлене різним періодом проведення дослідження в пацієнтів з інфекційним синдромом на тлі імунних порушень при НДСТ і потребує подальшого вивчення.

За даними інших авторів, які вивчають стан імунної системи в дорослих із різними формами НДСТ, імунологічні порушення різняться залежно від її варіантів. Так, при марфаноподібному її фенотипі та в пацієнтів з ізольованим пролапсом мітрального клапана відмічається зменшен-

ня показників тесту з нітросинім тетразолієм, на відміну від пацієнтів з ізольованим гіпермобільним синдромом. Ця закономірність, на думку авторів, найбільш притаманна хворим із тяжкими вторинними ураженнями шлунково-кишкового тракту — наявністю виразкової хвороби. Зміни з боку клітинного імунітету аналогічні отриманим іншими дослідниками: пригнічення клітинного імунітету при зростанні показників активації гуморального імунітету. Підвищення вмісту прозапальних цитокінів [як інтерлейкінів (ІЛ)-маркерів гострого запалення (ІЛ-1 $\beta$ , інтерферону- $\gamma$ ), так і цитокінів хронічного запалення (ІЛ-6, ІЛ-10, фактора росту  $\beta$ )] та зміни системи комплементу відмічаються тільки за умови наявності запального процесу в шлунково-кишковому тракті і не притаманне змінам в імунній системі в пацієнтів із НДСТ за його відсутності. В умовах ремісії виразкового чи запального процесу шлунка суттєві відмінності в цитокіновому статусі обстежених з ознаками НДСТ чи без них не виявлені. Проте описана гірша динаміка нормалізації цих показників за наявності НДСТ, що пояснюється незалежністю їх синтезу від морфологічних змін при НДСТ і, на нашу думку, обумовлює недоцільність подальшого дослідження вмісту окремих ІЛ у крові дітей з НДСТ в якості маркерів запального процесу.

При артритах на тлі гіпермобільного синдрому в дітей дослідники Харківської школи вказують на пригніченість Т-клітинної та макрофагально-фагоцитарної ланки системи імунітету, виявлене утворення антитіл до колагену і підвищення вмісту ІЛ-1.

Аналогічні імунні порушення в жінок із НДСТ приводять до розвитку урогенітальних захворювань. Інші дослідження свідчать, що зміни в системі імунітету при НДСТ ускладнюють перебіг інфекційних та алергічних захворювань. Як і у вищезазначених дослідженнях, у дітей виявляються порушення агрегації клітин крові, ендотеліальна дисфункція, зростання вмісту IgE, IgA та циркулюючих імунних комплексів при недостатності процесів фагоцитозу при НДСТ у дорослих. Доведено, що порушення функцій імунної системи при НДСТ асоційовані з алельним поліморфізмом окремих генів головного комплексу гістосумісності.

Імунні порушення, у тому числі аутоімунні реакції, найчастіше виникають на тлі генетичних аномалій, що актуально і для НДСТ. Гени, які кодують синтез аномальних протейнів при

Таблиця 1

Частота реєстрації ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини в обстежених дітей, абс. (%)

Оглянуті діти	Кількість дітей відповідної вікової групи			
	від 1 до 3 років	від 3 до 6 років	від 6 до 10 років	від 10 до 15 років
З ознаками НДСТ	11 (17,74)	36 (58,06)	14 (22,58)	1 (1,61)
Без ознак НДСТ	21 (38,18)	28 (50,91)	6 (10,91)	0

Таблиця 2

Клінічні прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини в обстежених дітей, абс. (%)

Клінічна ознака	Кількість реєстрацій ознаки в групах дітей	
	з НДСТ (n=62)	без НДСТ (n=55)
Деформація кінцівок	13 (20,97)	0
Дисплазія кульшових суглобів	3 (4,82)	0
Плоскостопість	47 (75,8)	0
Деформація грудної клітки	16 (25,8)	0
Ксероз шкіри, атрофічні зміни шкіри	3 (4,82)	0
Тубулопатія	3 (4,82)	1 (1,82)
Нейрогенний сечовий міхур	2 (3,23)	0
Астигматизм	5 (8,06)	0
Умбілікарні та пахові кили	5 (8,06)	0
Алопеція чи витончене волосся	1 (1,61)	0
Вроджені вади серця	2 (3,23)	0
Мікроаномалії серця (аномальні хорди, пролапс мітрального клапана)	45 (72,58)	0
Варикоцеле	6 (9,68)	0
Аномалії форми жовчного міхура	25 (40,32)	2 (3,64)
Фімоз	5 (8,06)	0

НДСТ, розташовані в багатьох хромосомах (2, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 16, 17, 19 та 21) [7], а дизимунні порушення також обумовлені мультифокальним ураженням ДНК (найчастіше в локусах 5, 6, 8, 9, 11 та X-хромосом), тому цілком можливе формування зчеплених уражень із розвитком різних імунопатологічних синдромів у дітей з клінічними ознаками НДСТ, що відкриває перспективу подальших досліджень.

На нашу думку, суперечливість змін імунологічних показників при НДСТ, виявлених у різних дослідженнях, обумовлена саме їх спостереженням у хворих із різними імунопатологічними синдромами. Провідними імунопатологічними синдромами є інфекційний, алергічний, пухлинний та аутоімунний. Розвиток аутоімунного синдрому досліджений у наших попередніх роботах.

Проте вплив імунних порушень при НДСТ на перебіг специфічної протиінфекційної відповіді ще не вивчався.

**Мета** роботи — вивчити особливості захворюваності на гостру респіраторну патологію в дітей з НДСТ.

### Матеріали та методи дослідження

Ретроспективно аналізувалися анамнез і загальна захворюваність на гострі респіратор-

ні захворювання (ГРЗ) за даними 117 амбулаторних карт дітей віком від 1 до 10 років, які спостерігалися в ТОВ ДМ «Добробут», з них було 55 дітей без ознак НДСТ та 62 дитини з клінічними проявами цієї хвороби. НДСТ встановлювалася за критеріями Т. Мілковської—Дімітрової і А. Карашевим та доповненими Т.І. Кадурою [7]. Для підвищення вірогідності враховувалися висновки вузьких профільних спеціалістів і результати інструментальних методів обстеження (ультразвукового дослідження серця тощо). У дослідження включалися діти, які мали не менше трьох ознак дисплазії сполучної тканини в різних системах організму (не менше 2–3 систем) поліорганного характеру. Частина обстежених дітей у попередньому році отримали щеплення проти пневмококу. Так, вакцинацію отримали 26 дітей з клінічними проявами НДСТ та 28 дітей без НДСТ. Рівень загальної захворюваності на ГРЗ оцінювався за кількістю звернень на рік із приводу ГРЗ.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених у клініці «Добробут» 117 дітей у 62 пацієнтів відмічалися ознаки НДСТ, розподіл дітей за віком наведено в таблиці 1.

Найбільшу вікову групу серед обстежених становили діти від 3 до 6 років.

Таблиця 3

**Частота виявлення можливих чинників ризику підвищення захворюваності на гостру та хронічну соматичну патологію в дітей з клінічними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини за даними анамнезу, абс. (%)**

Фактор анамнезу	Частота виявлення фактора в групі дітей	
	з НДСТ (n=62)	без НДСТ (n=55)
Вагітність, ускладнена внутрішньоутробними інфекціями	5 (8,06)*	1 (1,82)
Вагітність, ускладнена супутніми захворюваннями матері	7 (11,29)	5 (9,09)
Вагітність та пологи, ускладнені гіпоксією плода (загроза переривання, передчасне відділення плаценти, кесарів розтин)	20 (32,26)	11 (20)
Відсутність або нетривалий термін (до 6 місяців) грудного вигодовування	26 (41,94)*	11 (20)
Недостатнє отримання вітаміну Д3 та незбалансоване харчування перших років життя	0	1 (1,82)
Проживання у великому місті	62 (100)	53 (96,36)
Раннє відвідування дошкільних закладів (до 3 років)	30 (48,39)	18 (32,73)
Кількість дітей у сім'ї (більше 1 дитини)	23 (37,1)	11 (20)
Передчасні пологи	2 (3,23)	0

Примітка: \* — різниця вірогідна при порівнянні зі значенням показника в групі дітей без НДСТ.

Таблиця 4

**Захворюваність на гострі респіраторні захворювання в дітей різних вікових груп (M±m)**

Захворювання	Середнє число захворювань за рік у групі дітей		
	від 1 до 3 років (n=11)	від 3 до 6 років (n=36)	від 6 до 10 років (n=14)
Ринофарингіт	4,82±0,95	6,14±0,54	5,07±0,58
Середній отит	0,55±0,26	1,75±0,25	1,57±0,30
Секреторний отит	0	0,31±0,14	0,29±0,16
Аденоїдит	0,55±0,38	2,36±0,39	2,64±0,37
Бронхіт	0	0,67±0,21	0,86±0,43
Усього	5,92±1,59	(11,23±1,53)*	(10,43±1,84)*

Примітка: \* — різниця вірогідна при порівнянні значення показника в дітей молодшого віку.

Таблиця 5

**Захворюваність на гострі респіраторні захворювання в обстежених дітей (M±m)**

Захворювання	Середнє число захворювань на рік у групі дітей			
	без НДСТ		з НДСТ	
	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації
Ринофарингіт	4,13±0,37	0,47±0,11	5,62±0,038	0,87±0,24
Середній отит	0,86±0,16	0,03±0,03	1,52±0,18	0,01±0,02
Секреторний отит	0,07±0,07	0,02±0,02	0,25±0,07	0,03±0,02
Аденоїдит	1,78±0,22	0,31±0,09	2,05±0,25	0,20±0,07
Бронхіт	0,58±0,14	0,03±0,03	5,62±0,14	0,06±0,04
Усього	7,42±0,96	(0,86±0,28) #	(15,06±1,02) *	(1,17±0,39) *#

Примітки: \* — різниця вірогідна (p<0,05) при порівнянні значення показника в дітей без НДСТ; # — різниця вірогідна (p<0,05) при порівнянні зі значенням показника до вакцинації.

Частка дітей із проявами НДСТ закономірно зростала з віком. Це може пояснюватися незрілістю сполучнотканинних структур, особливостями звернення пацієнтів та розвитком саме в цей час диспластикоасоційованих патологій.

Найбільш часті ознаки НДСТ в обстежених дітей наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, найчастішими ознаками сполучнотканинної дисплазії в обстежених дітей були плоскостопість, мікроаномалії серця, жовчного міхура, деформація грудної клітки, кінцівок, кили.

Загалом, прояви НДСТ в обстежених дітей вкладалися в легкий ступінь дисплазії сполучної тканини.

Нами проводився аналіз впливу анамнестичних чинників на захворюваність дітей з НДСТ (табл. 3).

Далі аналізувалася частота звернень дітей з приводу ГРЗ. Захворюваність на гостру респіраторну патологію у дітей молодшого віку в цілому була меншою за таку в більш старших дітей, що пояснювалося початком відвідування дитячих дошкільних закладів (табл. 4).



Таблиця 6

**Середнє число захворювань на рік у різних вікових групах дітей  
з клінічними проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини (M±m)**

Захворювання	Середнє число захворювань на рік					
	до вакцинації у вікових групах			після вакцинації у вікових групах		
	від 1 до 3 років (n=6)	від 3 до 6 років (n=15)	від 6 до 10 років (n=5)	від 1 до 3 років (n=6)	від 3 до 6 років (n=15)	від 6 до 10 років (n=5)
Ринофарингіт	3,83±1,18	4,6±0,79	3,8±1,22	0,67±0,63	2±0,54	2,6±1,05
Секреторний отит	0	0,07±0,19	0	0,17±0,08	0,07±0,05	0
Середній отит	0,5±0,95	1,8±0,33	1,2±0,56	0	0,07±0,04	0
Аденоїдит	0,17±0,32	2±0,76	1,8±0,52	0,17±0,08	0,53±0,15	0
Бронхіт	0	0,8±0,19	0,8±0,66	0	0,2±0,09	0
Усього:	4,5±2,45	9,27±2,26	7,6±2,96	1,01±0,79	2,87±0,87	2,6±1,05

Таблиця 7

**Середнє число захворювань на рік у різних вікових групах дітей  
без клінічних проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (M±m)**

Захворювання	Середнє число захворювань на рік у вікових групах дітей					
	до вакцинації у вікових групах			після вакцинації у вікових групах		
	від 1 до 3 років (n=11)	від 3 до 6 років (n=14)	від 6 до 10 років (n=3)	від 1 до 3 років (n=11)	від 3 до 6 років (n=14)	від 6 до 10 років (n=3)
Ринофарингіт	2,91±0,71	4,14±0,63	2,67±1,94	0,27±0,28	1±0,24	1±0,58
Секреторний отит	0	0	1,33±0,39	0	0,07±0,04	0
Середній отит	0,36±0,34	1,07±0,29	1,66±0,83	0	0,14±0,06	0
Аденоїдит	0,45±0,47	1,93±0,40	2,66±1,16	0,09±0,22	1,07±0,19	0
Бронхіт	0,18±0,23	0,21±0,20	1,33±0,73	0	0,14±0,06	0
Усього	3,9±1,75	7,35±1,52	9,65±5,05	0,36±0,5	2,42±0,59	1±0,58

У дослідженні проводився аналіз захворюваності на ГРЗ у дітей з ознаками НДСТ та без клінічних проявів НДСТ до та після вакцинопрофілактики (табл. 5).

Аналогічні зміни відмічалися у хворих різних вікових груп (табл. 6).

У середньому найвища частота захворюваності на ГРЗ відмічалася в групі дітей віком від 3 до 6 років. Це може бути пов'язане саме з активацію соціальної активності дитини, більш активними впливами зовнішнього середовища, стресами. Із нозологічних форм, з якими найчастіше звертались діти до клініки, були ринофарингіт та середній отит. Звернув на себе увагу факт зменшення частоти ГРЗ більш ніж удвічі в дітей протягом періоду спостереження після вакцинації проти пневмококу, що ще раз опосередковано може свідчити про значну роль пневмококу в етіології розвитку бактеріальних ускладнень при ГРЗ у дітей даної вікової групи.

Далі проводився аналіз частоти захворюваності дітей із груп порівняння залежно від віку (табл. 7).

За результатами аналізу (табл. 6 та 7), діти з клінічними проявами НДСТ частіше звертались до клініки з приводу ГРЗ і становили групу дітей, які часто і тривало хворіють. Ускладнення при перебігу вірусних інфекцій у

дітей із клінічними проявами НДСТ виникали частіше.

Це могло бути обумовлене порушенням дренажної функції органів дихання при НДСТ або функціональними змінами з боку імунної системи.

Для визначення внеску специфічної імунної відповіді у рівень загальної захворюваності у дітей з груп порівняння аналізувалася захворюваність на ГРЗ до та після вакцинопрофілактики (на прикладі протипневмококової вакцинації). До груп включалися лише ті діти, які пройшли повний курс вакцинації кон'югованими вакцинами (табл. 6).

За даними таблиці 6 та 7, у дітей з клінічними проявами НДСТ, так само як і в дітей без НДСТ, відмічалася достовірне зменшення кількості ГРЗ протягом наступного сезону, проте навіть після вакцинопрофілактики зберігалась вірогідна різниця між загальною захворюваністю дітей з та без НДСТ, що свідчило про суттєвий вплив не лише специфічної імунної відповіді, але й неспецифічних чинників на сукупну захворюваність на ГРЗ.

Діти, обстежені під час проведеного дослідження, отримали профілактичну дозу вітамінну ДЗ згідно з діючим протоколом МОЗ. На першому році життя щоденно — 99,15%

усіх дітей, на другому та третьому році в осінньо-зимовий період — 47,86% усіх дітей, у дозі 500 МО — 30%, 1000 МО — 70%. Жодна дитина не отримала лікувальну дозу. Зв'язок між отриманням профілактичної дози вітаміну Д 500 МО та 1000 МО і рівнем захворюваності на ГРЗ не виявлений. Потребує подальшого дослідження вплив призначення більших доз вітаміну Д на рівень захворюваності на ГРЗ.

Поодинокі випадки ускладнень ГРЗ у дітей, щеплених проти пневмококу в групі з НДСТ, потребують аналізу спектра реальних патогенів і визначення факторів місцевого й загального імунітету, що будуть проведені на наступному етапі роботи.

## Висновки

Діти з НДСТ удвічі частіше хворіють на ГРЗ. Найвищий рівень захворюваності на ГРЗ у дітей із клінічними ознаками НДСТ спостерігається при вагітності, обтяженій інфекційними захворюваннями, та в дітей, які отримували грудне вигодовування протягом нетривалого терміну.

Вакцинопрофілактика протипневмококови-ми вакцинами є ефективною щодо зниження рівня захворюваності на ГРЗ, проте вірогідно вищою є ефективність вакцинопрофілактики в дітей без клінічних проявів НДСТ. Призначення профілактичних доз вітаміну Д не впливає на рівень захворюваності в дітей з НДСТ.

## ЛІТЕРАТУРА

- Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей [Электронный ресурс] / Л.Н. Аббакумова. — Санкт-Петербург, 2006. — 36 с. — Режим доступа: [http://window.edu.ru/window\\_catalog/files/r60403/displ.pdf](http://window.edu.ru/window_catalog/files/r60403/displ.pdf). — Название с экрана.
- Верещагина Г.Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: методическое пособие для врачей / Г.Н. Верещагина; Новосибир. гос. мед. ун-т. — Новосибирск, 2008. — 70 с.
- Вершинина М.В. Особенности внебольничной пневмонии у больных с признаками дисплазии соединительной ткани: дис. ... к.мед.н. [Электронный ресурс] / М.В. Вершинина. — Омск, 2004. — 160 с. — Режим доступа: <http://www.disscat.com/content/kardio-respiratornaya-sistema-pri-nebolnichnoi-pnevmonii-u-molodykh-patsientov-s-sindromom>. — Название с экрана.
- Возможные нарушения иммунного статуса у женщин с дисплазией соединительной ткани / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, М.С. Жданова, С.В. Юмина // Иммунология. — 2009. — № 1. — С. 57—59.
- Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк, М.В. Вершинина // Пульмонология. — 2004. — № 2. — С. 116—119.
- Ильина И.Ю. Дисплазия соединительной ткани и возможные изменения в иммунном статусе у женщин с генитальным пролапсом / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, М.С. Жданова // Вестник РУДН, серия «Медицина». — 2009. — № 5. — С. 72—76.
- Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т.И. Кадурина. — Санкт-Петербург: Невский диалект, 2000. — 271 с.
- Клементов А.В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... д.мед.н. / А.В. Клементов. — Москва, 2005. — 27 с.
- Кондусова Ю.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения и реабилитации: автореф. ... дис. к.мед.н. [Электронный ресурс] / Ю.В. Кондусова. — Воронеж, 2009. — Режим доступа: <http://www.pandia.ru/393426>. — Название с экрана.
- Марушко Ю.В. Клиническое значение синдрома дисплазии соединительной ткани для врачебной и спортивной практики / Ю.В. Марушко, Т.В. Марушко, И.Н. Гордиенко // Спортивная медицина. — 2007. — № 2. — С. 24—31.
- Недифференцирована дисплазия сполучної ткани у дітей: діагностика і тактика лікування / Т.В. Починок, М.М. Васюкова, Н.І. Горобець [та ін.] // Медицина транспорту України. — 2007. — № 1. — С. 85—92.
- Нелина И.Н. Состояние иммунологического гомеостаза у детей и подростков с неблагоприятным течением дисплазии соединительной ткани / И.Н. Нелина // Матеріали наук.-практ. конференції «Патологія сполучної ткани — основа формування хронічних захворювань у дітей і підлітків». — Харків, 2004. — С. 99—100.
- Нестеренко З.В. Преобразование структуры органов и тканей человека [Электронный ресурс] / З.В. Нестеренко // Здоровье ребенка. — 2010. — № 4 (25). — Режим доступа: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue—13219/article-13266>. — Название с экрана.
- Ошлянська О.А. Передумови та імунпатологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей з дисплазіями сполучної тканини: автореф. ... д.мед.н. / О.А. Ошлянська. — Київ, 2012. — 31 с.
- Рудой А.С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения): автореф. дис. ... д.мед.н. [Электронный ресурс] / А.С. Рудой. — Санкт-Петербург, 2010. — 44 с. — Режим доступа: <http://oldvak.ed.gov.ru/common/img/uploaded/files/vak/2010/announcements/medicin/22-03/RudoyAS.doc>. — Название с экрана.
- Торшин И.Ю. Молекулярные механизмы магна и дисплазии соединительной ткани / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Росс. мед. ж. — 2008. — № 2. — С. 263—269.
- Цимбаліста О.Л. Синдром недифференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію / О.Л. Цимбаліста, О.І. Гаврилюк // Здоровье ребенка. — 2011. — № 3 (10). — С. 52—54.
- ADPRT alleles from the chromosome 1q41-q42 linked region are associated with SLE / B.P. Tsao, R.M. Cantor, J.M. Grossman [et al.] // Arthritis Rheum. — 1998. — Vol. 41. — P. 80.

## Сведения об авторах:

**Ошлянская Елена Анатольевна** — д.мед.н., вед.н.с. отделения болезней соединительной ткани ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-51.  
**Вовк Виктория Николаевна** — врач-педиатр ООО «ДМЦ «Добробут». Адрес: г. Киев, ул. Драгоманова, 21А.  
 Статья поступила в редакцию 11.01.2017 г.

УДК 616.248-053.2:577.161.2-008.64

В.М. Дудник, Н.В. Заічко, О.П. Федчишен

## Активність антимікробних пептидів та 25-гідроксиколекальциферолу у дітей, хворих на бронхіальну астму

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):121-125; doi 10.15574/PP.2017.69.121

**Мета** — визначити активність антимікробних пептидів, зокрема кателіцидину LL-37 та 25-гідроксиколекальциферолу, в дітей, хворих на бронхіальну астму.

**Пацієнти та методи.** Нами комплексно обстежено 200 дітей, хворих на бронхіальну астму, віком від 6 до 17 років. Вміст 25(OH)D<sub>3</sub> та кателіцидину LL-37 у сироватці крові визначено імуноферментним методом відповідно до інструкції фірми-виробника.

**Результати.** При обстеженні встановлено, що загальний вміст 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, відрізняється від значень здорових дітей та характеризується достовірним зменшенням його рівня ( $p \geq 0,01$ ). Вміст кателіцидину LL-37 у пацієнтів із бронхіальною астмою достовірно вищий ( $p \geq 0,001$ ), ніж у групі здорових дітей. Виявлено позитивний взаємозв'язок між вмістом протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 і значеннями інтерлейкіну 1 ( $r_{xy}=0,398$  ( $p=0,02$ )) та 6 ( $r_{xy}=0,178$  ( $p=0,034$ )) у дітей із бронхіальною астмою. У пацієнтів з оптимальним рівнем 25(OH)D<sub>3</sub> вміст кателіцидину LL-37 достовірно нижчий, на відміну від дітей із недостатністю даного вітаміну ( $p \leq 0,05$ ).

**Висновки.** Встановлено, що вміст кателіцидину LL-37 у дітей, хворих на бронхіальну астму, зростає при неалергічному її варіанті (в 1,87 разу вищий, ніж при алергічній формі) та залежить від тяжкості й контролю захворювання. Рівень кателіцидину LL-37 у пацієнтів із недостатністю 25(OH)D<sub>3</sub> вищий на 69,15%, ніж у пацієнтів з оптимальним його рівнем. Це пов'язано з тим, що 25(OH)D<sub>3</sub> сприяє індукції регуляторних Т-клітин, які потенційно інгібують продукцію прозапальних інтерлейкінів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, 25-гідроксиколекальциферолу, кателіцидину LL-37.

### Activity of antimicrobial peptides and 25-hydroxycholecalciferol in children with asthma

V.M. Dudnyk, N.V. Zaichko, O.P. Fedchysheh

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

**Purpose** — to determine the activity of antimicrobial peptides, such as cathelicidin LL-37 and 25-hydroxycholecalciferol in children with asthma.

**Materials and methods.** We have comprehensively examined 200 children with asthma aged 6 to 17 years. The contents of 25(OH)D<sub>3</sub> and cathelicidin LL-37 in serum were determined by ELISA according to the instructions of the manufacturer.

**Results.** The examination revealed that the total content of 25(OH)D<sub>3</sub> in the serum of children with asthma differs from the values of healthy children and characterized by a significant decrease of its level ( $p \geq 0,01$ ). Concentration of cathelicidin LL-37 in patients with asthma was significantly higher ( $p \geq 0,001$ ), than in the group of healthy children. The positive correlation between the cathelicidin LL-37, interleukin 1 ( $r_{xy}=0,398$  ( $p=0,02$ )) and interleukin 6 ( $r_{xy}=0,178$  ( $p=0,034$ )) in children with asthma was determined. The concentration of cathelicidin LL-37 in patients with optimal levels of 25 (OH) D<sub>3</sub> was significantly lower compared to children with deficiency of this vitamin ( $p \leq 0,05$ ).

**Conclusions.** The study found that the concentration of cathelicidin LL-37 in children with non-allergic asthma increased (1.87 times higher than with allergic form) and depended on the severity and control of the disease. It was established that the level of cathelicidin LL-37 in patients with 25(OH)D<sub>3</sub> insufficiency 69.15% higher, than in patients with normal levels. The latter was due to the fact that 25(OH)D<sub>3</sub> induces the regulatory T-cells, which potentially inhibit the production of pro-inflammatory interleukins.

**Key words:** asthma, children, 25-hydroxycholecalciferol, cathelicidin LL-37.

### Активность антимикробных пептидов и 25-гидроксиколекальциферола у детей с бронхиальной астмой

В.М. Дудник, Н.В. Заичко, А.П. Федчишен

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

**Цель** — определить активность антимикробных пептидов, а именно кателіцидина LL-37 и 25-гидроксиколекальциферола у детей, больных бронхиальной астмой.

**Пациенты и методы.** Нами комплексно обследовано 200 детей, больных бронхиальной астмой, в возрасте от 6 до 17 лет. Содержание 25(OH)D<sub>3</sub> и кателіцидина LL-37 в сыворотке крови определено иммуноферментным методом в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

**Результаты.** Установлено, что общее содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, отличается от значений у здоровых детей и характеризуется достоверным уменьшением его уровня ( $p \geq 0,01$ ). Содержание кателіцидина LL-37 у пациентов с БА достоверно выше ( $p \geq 0,001$ ), чем в группе здоровых детей. Выведена положительная взаимосвязь между содержанием противомикробного пептида кателіцидина LL-37 и значениями интерлейкина 1 ( $r_{xy}=0,398$  ( $p=0,02$ )) и 6 ( $r_{xy}=0,178$  ( $p=0,034$ )) у детей с бронхиальной астмой. У пациентов с оптимальным уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> содержание кателіцидина LL-37 достоверно ниже, в отличие от детей с недостаточностью данного витамина ( $p \leq 0,05$ ).

**Выводы.** Установлено, что содержание кателіцидина LL-37 у детей, больных бронхиальной астмой, возрастает при неаллергическом ее варианте (в 1,87 раза выше, чем при аллергической форме) и зависит от тяжести и контроля заболевания. Уровень кателіцидина LL-37 у пациентов с недостаточностью 25(OH)D<sub>3</sub> выше на 69,15%, чем у пациентов с оптимальным его уровнем. Это связано с тем, что 25(OH)D<sub>3</sub> способствует индукции регуляторных Т-клеток, которые потенциально ингибируют продукцию провоспалительных интерлейкинов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, 25-гидроксиколекальциферол, кателіцидина LL-37.

Актуальність проблеми захворюваності на бронхіальну астму (БА) для педіатричної практики визначається значним рівнем інвалідизації та зниженням якості життя пацієнтів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, серед 15 млн пацієнтів, визнаних інвалідами, 1% становлять хворі на БА. Згідно з існуючим підходом до патогенезу БА, остання розглядається як генетично детерміноване захворювання з імунним, так і неімунним механізмами розвитку гіперчутливості бронхів [4]. Схильність до алергічної БА пов'язана з трьома групами генів, які кодують наступні успадковані її критерії: гіперпродукцію загального IgE, синтез специфічних IgE, гіперреактивність бронхів. Підтвердженням ролі генетичних механізмів у розвитку БА є порушення в системі HLA, які зумовлюють розлади функції лімфоцитів і макрофагів [2].

Однак доведено, що такі зміни можуть викликати також респіраторнотропні вірусні, грибкові та бактеріальні агенти. Гострі респіраторні вірусні інфекції супроводжуються підвищенням експресії HNP, які індукують продукцію інтерлейкіну 8 епітеліальними клітинами, що, своєю чергою, обумовлює перехід нейтрофілів до місця ураження респіраторного тракту і селективно інгібує продукцію інтерлейкіну 4 і IgE. Протимікробні пептиди безпосередньо і опосередковано пов'язані з наведеним процесом, тобто стимулюють продукцію інтерлейкіну 17, який індукують експресію інтерлейкіну 6 та 8 фібробластами бронхів, та інтерлейкіну 1 — макрофагами [1]. Таким чином, протимікробні пептиди зумовлюють розвиток як алергічної, так і неалергічної форми БА.

В якості протимікробного пептиду нами обрано катіонний антимікробний білок із родини кателіцидинів, який на сьогодні виявлено в гранулах нейтрофілів, лімфоцитах та моноцитах у сквамозному епітелії, кератиноцитах та епітелії дихальних шляхів. Даний пептид виявляє протимікробну активність як проти грамнегативних, так і грампозитивних бактерій, грибів, вірусів та простіших. Має ангіогенну активність, виступає в якості хемотаксичного агента нейтрофілів, моноцитів і Т-клітин. Установлено, що при інфекційних захворюваннях вміст даної речовини в сироватці крові підвищується [3].

Враховуючи, що найвищий рівень поширеності БА спостерігається в європеїзованих, індустріалізованих країнах, є припущення, що дефіцит 25-гідроксихолекальциферолу

(25(OH)D<sub>3</sub>) може частково це пояснити. У скоригованих регресійних логістичних моделях рівень 25(OH)D<sub>3</sub> достовірно і обернено пропорційно пов'язаний із рівнями загального IgE і еозинофілів. Установлено, що 25(OH)D<sub>3</sub> уповільнює погіршення дихальної функції в пацієнтів із БА і хронічним бронхітом, за рахунок зниження продукції факторів росту, що призводить до уповільнення проліферації гладкої мускулатури в дихальних шляхах [5].

Відомо, що віруси є потужним активуючим фактором загострення БА, а часті респіраторні вірусні інфекції в ранній період життя пов'язані з розвитком БА у подальшому. Рівень 25(OH)D<sub>3</sub> являє собою один із факторів, який може опосередковувати високий ризик розвитку більш тяжких симптомів інфекцій, за рахунок того, що індукують продукцію протимікробного поліпептиду, кателіцидину, який міститься в пульмонарному епітелії та має антибактеріальний і противірусні ефекти [6].

**Мета** роботи — визначити активність антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та 25-гідроксихолекальциферолу в дітей, хворих на бронхіальну астму.

### Матеріали та методи дослідження

Нами комплексно обстежено 200 дітей, хворих на БА, віком від 6 до 17 років. Верифікацію діагнозу БА проведено згідно з наказом МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» із урахуванням рекомендацій «Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2016) та рекомендацій, затверджених на XII з'їзді педіатрів України (2010 р., м. Київ). Усі дослідження та лікувальні заходи проведено за згодою хворих дітей та їхніх батьків. Для верифікації діагнозу БА застосовано клініко-анамнестичний метод дослідження: вивчення скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, даних об'єктивного обстеження.

При проведенні клінічного дослідження крові визначено кількість гемоглобіну за Салі, проведено підрахунок еритроцитів (Ер), досліджено їх морфологію, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) за Панченковим, морфологічне дослідження лейкоцитів із підрахунком лейкоцитарної формули, тромбоцитів. Результати гемограм у хворих порівняно з результатами дослідження показників периферичної крові у 40 практично здорових дітей того



ж віку. У загальному аналізі крові відмічено кількість еозинофілів: при рівні еозинофілів 5–10% діагностовано незначну еозинофілію, при рівні 10–20% — помірну еозинофілію, при рівні понад 20% — високу еозинофілію.

В якості маркерів запального процесу нами визначено вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів (інтерлейкін 1 та 6) методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH (Франція) за загальновизнаною методикою.

Вміст 25(ОН)D3 у сироватці крові встановлено імуноферментним методом за набором «25-ОН-Vitamin D-ELISA» (BioVendor, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Вміст кателіцидину LL-37 у сироватці крові визначено імуноферментним методом за набором «Human Cathelicidin LL-37» (HK321, HUMAN LL-37 ELISA; Nycultbiotech, Нідерланди) відповідно до інструкції фірми-виробника. Розподіл рівнів кателіцидину LL-37 здійснено за допомогою статистичного методу поділу варіаційних рядів на квартилі: I квартиль (до 17,55 пг/мл), II квартиль (17,56–33,70 пг/мл), III квартиль (33,71–51,87 пг/мл) та IV квартиль (понад 51,9 пг/мл).

В якості контрольної групи обстежено 40 здорових дітей, яким виконано увесь спектр клінічного, біохімічного та інструментального дослідження. Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 20 (2013 р.), із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Враховуючи те, що підвищення рівня еозинофілів супроводжує більшість алергічних захворювань, у нашому дослідженні аналізувалися рівні еозинофілів у периферичній крові. Рівень еозинофілів у дітей, хворих на БА, становив  $8,56 \pm 2,42\%$ , що було достовірно вищим ( $p \leq 0,01$ ), ніж у групі здорових дітей ( $2,88 \pm 1,30\%$ ). Встановлено, що при atopічному варіанті БА достовірно частіше відмічався високий вміст еозинофілів у периферичній крові (у  $58,33 \pm 6,36\%$  випадків), а при неатопічній БА переважала мінімальна еозинофілія ( $55,56 \pm 6,26\%$ ). Що стосується змішаної етіології захворювання не відзначалось достовірної різниці в рівні еозинофілів: у рівнозначних частинах відзначалась мінімальна, помірна та висока еозинофілія.

При обстеженні встановлено, що загальний вміст 25(ОН)D3 у сироватці крові дітей, хво-

рих на БА ( $20,09 \pm 0,21$  нг/мл), відрізнявся від значень здорових дітей ( $34,22 \pm 0,29$  нг/мл) та характеризувався достовірним зменшенням його рівня ( $p \geq 0,01$ ). Вміст катіонного протимікробного пептиду С-кінцевого hCAP18 кателіцидину LL-37 у пацієнтів із БА ( $33,64 \pm 0,33$  нг/мл) достовірно був вищим ( $p \geq 0,001$ ), ніж у групі здорових дітей ( $7,74 \pm 0,27$  нг/мл).

Проаналізувавши вміст 25(ОН)D3 залежно від варіантів БА встановлено, що при atopічному перебігу захворювання вміст наведеної речовини становив  $21,12 \pm 0,51$  нг/мл та був достовірно вищим, аніж при неатопічному і змішаному ( $19,42 \pm 0,37$  та  $20,15 \pm 0,29$  нг/мл відповідно) її варіантах ( $p \leq 0,001$ ). Найнижчий показник вітаміну D3 спостерігався при неатопічній формі БА ( $19,42 \pm 0,37$  нг/мл), при якій патогенним чинником виступали переважно інфекційні агенти ( $p \leq 0,05$ ).

Атопічний варіант БА не передбачав достовірної зміни вмісту протимікробних пептидів, зокрема кателіцидину LL-37. Проте відмічалась достовірна ( $p \leq 0,001$ ) різниця між показниками кателіцидину LL-37 у пацієнтів із неатопічним та змішаним перебігом захворювання і показниками здорових дітей. Також встановлено, що вміст наведеного протимікробного пептиду був вищим при неатопічному та змішаному варіантах БА, ніж при atopічному її варіанті (табл. 1).

Достовірна різниця між вмістом 25(ОН)D3 у пацієнтів із БА та здорових дітей відмічалась лише при персистуючому перебігу захворювання усіх ступенів тяжкості. Інтермітуючий перебіг БА не супроводжувався достовірною різницею рівня 25(ОН)D3 ( $23,01 \pm 2,81$  нг/мл) зі значеннями дітей контрольної групи ( $34,22 \pm 0,29$  нг/мл), що можна пояснити лише початковими або незначними патогенетичними змінами дихальних шляхів і рідкими загостреннями захворювання. Найнижчий вміст 25(ОН)D3 відзначався у дітей із тяжким персистуючим перебігом БА ( $16,19 \pm 5,67$  нг/мл;  $p \leq 0,01$ ).

Таблиця 1

**Вміст кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від форми захворювання (M $\pm$ m)**

Форма БА		Вміст кателіцидину LL-37, нг/мл
Алергічна	атопічна	$6,64 \pm 0,47^{**}$
	неатопічна	$55,73 \pm 0,54^*$
Змішана		$29,71 \pm 0,33^*$
Здорові діти		$7,74 \pm 0,27$

Примітки: \* —  $p \leq 0,001$  — різниця вірогідна щодо показників здорових дітей; \*\* —  $p \leq 0,001$  — різниця вірогідна щодо показників пацієнтів із неатопічною БА.

Таблиця 2

**Вміст 25(ОН)D<sub>3</sub> та кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання (M±m)**

Рівень контролю БА	Вміст 25(ОН)D <sub>3</sub> , нг/мл	Вміст кателіцидину LL-37, нг/мл
Контрольована	23,98±3,86*	9,46±3,11
Частково-контрольована	20,22±1,04*	33,15±3,01*
Неконтрольована	18,73±1,08**	35,66±2,66**
Вперше встановлена	20,60±3,01*	33,98±2,85*
<b>Здорові діти</b>	<b>34,22±0,29</b>	<b>7,74±0,27</b>

Примітки: \* —  $p \leq 0,05$  — різниця вірогідна щодо показників здорових дітей; \*\* —  $p \leq 0,05$  — різниця вірогідна щодо показників дітей, хворих на БА з контрольованим перебігом.

Відповідно значення кателіцидину LL-37 у сироватці крові пацієнтів з інтермітуючим перебігом БА становило 25,72±4,13 нг/мл, що достовірно відрізнялося від значень здорових дітей, а також пацієнтів із персистуючим перебігом захворювання (37,56±2,87), ( $p \leq 0,05$ ).

У пацієнтів, яким вперше встановили діагноз БА і які ще не отримували базисної терапії, відмічалася недостатність 25(ОН)D<sub>3</sub> на рівні з тими, в яких не вдалося досягти необхідного контролю (частково контрольований та неконтрольований перебіг). Щодо вмісту кателіцидину LL-37 у пацієнтів із різними рівнями контролю, то діти з контрольованим перебігом (9,46±3,11 нг/мл) мали вміст наведеної речовини в сироватці крові достовірно ( $p \leq 0,001$ ) нижчий, ніж пацієнти із неконтрольованим перебігом (35,66±2,66 нг/мл). Контрольований варіант БА був єдиним, при якому не відмічалася достовірної різниці 25(ОН)D<sub>3</sub> та кателіцидину LL-37 із групою здорових дітей, що підкреслило необхідність досягнення адекватного контролю у всіх пацієнтів із БА (табл. 2).

Проаналізувавши залежність рівня кателіцидину LL-37 від вмісту 25(ОН)D<sub>3</sub> у сироватці крові пацієнтів із БА, встановлено, що діти з оптимальним рівнем 25(ОН)D<sub>3</sub> мали досто-

Таблиця 3

**Вміст кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня 25(ОН)D<sub>3</sub> (M±m)**

Рівень 25(ОН)D <sub>3</sub>	Рівень кателіцидину LL-37, нг/мл
Оптимальний (30–50 нг/мл)	21,43±4,61*
Субоптимальний (20–30 нг/мл)	33,82±4,79*
Недостатність (10–20 нг/мл)	36,20±4,55**
Дефіцит (до 10 нг/мл)	37,08±4,75**
<b>Здорові діти</b>	<b>7,74±0,27</b>

Примітки: \* —  $p \leq 0,001$  — різниця вірогідна щодо показників здорових дітей; \*\* —  $p \leq 0,05$  — різниця вірогідна щодо показників дітей з оптимальним рівнем 25(ОН)D<sub>3</sub>.

вірно найнижчий вміст кателіцидину LL-37, на відміну від дітей із недостатністю даного вітаміну ( $p \leq 0,05$ ), (табл. 3).

В якості маркерів запального процесу визначався вміст прозапальних цитокінів: інтерлейкіну 1 та 6. Вміст наведених речовин у сироватці крові дітей, хворих на БА, становив 27,95±0,19 пг/мл та 22,27±0,22 пг/мл відповідно, що мало достовірну ( $p \leq 0,001$ ) різницю зі значеннями здорових дітей (10,93±0,19 та 2,49±0,14 відповідно). Прослідкувавши вміст прозапальних цитокінів залежно від форми захворювання, ми не встановили достовірної різниці між різними її варіантами. Щодо тяжкості БА, то в дітей з інтермітуючим перебігом вміст інтерлейкіну 1 та 6 становив 16,28±1,47 пг/мл та 8,07±1,83 пг/мл відповідно, що достовірно більше, ніж у здорових дітей, та менше, ніж у пацієнтів із персистуючим легким перебігом БА (28,17±0,66 пг/мл та 22,01±0,91 пг/мл відповідно). У дітей, хворих на БА із персистуючим тяжким перебігом, вміст прозапальних цитокінів (34,63±4,70 та 27,09±2,73 пг/мл) достовірно був вищим, ніж при усіх інших ступенях тяжкості захворювання. Достовірної різниці між різними видами контрольованості захворювання та вмістом прозапальних цитокінів інтерлейкінів 1 та 6 не відмічалася, в усіх випадках їх значення відрізнялись від групи здорових дітей.

Вміст інтерлейкінів 1 та 6 достовірно відрізнявся у пацієнтів з оптимальним рівнем 25(ОН)D<sub>3</sub> та його дефіцитом. У дітей, хворих на БА, у яких відзначався дефіцит наведеного вітаміну, вміст прозапальних цитокінів був достовірно вищим, ніж у дітей з оптимальним його вмістом, що лише підтвердило його активність і значення при БА (табл. 4).

Таблиця 4

**Вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня 25(ОН)D<sub>3</sub> (M±m)**

Рівень 25(ОН)D <sub>3</sub>	Прозапальні цитокіни	
	інтерлейкін 1	інтерлейкін 6
Оптимальний (30–50 нг/мл)	27,05±2,72*	15,14±3,21*
Субоптимальний (20–30 нг/мл)	27,94±2,67*	22,66±3,17*
Недостатність (10–20 нг/мл)	29,44±2,71*	23,15±3,15*
Дефіцит (до 10 нг/мл)	39,29±2,59**	23,15±3,15**
<b>Здорові діти</b>	<b>10,93±0,19</b>	<b>2,49±0,14</b>

Примітки: \* —  $p \leq 0,001$  — різниця вірогідна щодо показників здорових дітей; \*\* —  $p \leq 0,05$  — різниця вірогідна щодо показників дітей з оптимальним рівнем 25(ОН)D<sub>3</sub>.

Між вмістом протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 і значеннями інтерлейкіну 1 ( $r_{xy}=0,398$  ( $p=0,02$ )) та 6 ( $r_{xy}=0,178$  ( $p=0,034$ )) відмічався позитивний взаємозв'язок у дітей із БА. Також спостерігався негативний слабкої сили зв'язок між вмістом 25(ОН)D3 та рівнем протимікробного пептиду кателіцидину LL-37 у сироватці крові,  $r_{xy}=-0,243$  ( $p=0,028$ ).

При аналізі взаємозв'язків протимікробного пептиду та вмісту прозапальних цитокінів залежно від форм БА виявлявся негативний зв'язок між наведеними речовинами при неатопічному варіанті БА (для інтерлейкіну 1:  $r_{xy}=-0,013$  ( $p=0,921$ )) та для інтерлейкіну 6:  $r_{xy}=-0,120$  ( $p=0,053$ )), а також прямий зв'язок при атопічній (для інтерлейкіну 1:  $r_{xy}=0,106$  ( $p=0,027$ )) і для інтерлейкіну 6:  $r_{xy}=0,516$  ( $p=0,014$ )) та змішаній формі БА (для інтерлейкіну 1:  $r_{xy}=0,129$  ( $p=0,021$ )) і для інтерлейкіну 6:  $r_{xy}=0,171$  ( $p=0,089$ )).

## Висновки

При дослідженні вмісту інтерлейкінів 1 та 6, як основних маркерів ранньої та пізньої фази запалення, у сироватці крові дітей, хворих на атопічну БА, встановлено їх прямий кореляційний зв'язок зі значеннями вмісту кателіцидину LL-37, а при неалергічній формі захворювання

виявлено їх зворотний взаємозв'язок (для інтерлейкіну: 1  $r_{xy}=-0,013$  ( $p=0,921$ )), для інтерлейкіну: 6  $r_{xy}=-0,120$  ( $p=0,053$ )).

Показано, що вміст кателіцидину LL-37 зростає при неалергічному варіанті БА (в 1,87 разу вищий, ніж при алергічній формі) і залежить від тяжкості й контролю захворювання, зокрема, при персистуючій тяжкій БА вміст кателіцидину LL-37 вищий на 39,58% та 10,87%, ніж при інтермітуючому і легкому персистуючому перебігу відповідно, а при неконтрольованій БА його вміст вищий у 3,76 разу, ніж при контрольованому перебігу захворювання.

Встановлено, що вміст кателіцидину LL-37 у пацієнтів із недостатністю 25(ОН)D3 вищий на 69,15%, ніж у пацієнтів з оптимальним його рівнем. Це пов'язано з тим, що 25(ОН)D3 сприяє індукції регуляторних Т-клітин, які потенційно інгібують продукцію прозапальних інтерлейкінів.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні методів, спрямованих на можливість впливу на рівень 25(ОН)D3 і кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей, хворих на БА, що дасть змогу краще контролювати перебіг захворювання, а також зменшити кількість його ускладнень у подальшому.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: Дефензины и кателіцидины. : дефензины-молекулы, переживающие ренессанс: (часть 2) / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. — 2011. — № 8. — С. 137—142.
2. Беш Л.В. Нове в діагностиці і терапії бронхіальної астми у дітей: практичний підхід до трактування найсучасніших вітчизняних та міжнародних узгоджувальних документів / Л.В. Беш // Здоров'я України. — 2014. — Тематичний номер, лютий. — С. 16—17.
3. Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection / Robert Bals // Respiratory Research. — 2010. — № 1. — С. 141—150.
4. GINA-Report-2016 [Electronic resource]. — Access mode : <http://gina-asthma.org>. — Title from screen.
5. Serum 25-dihydroxyvitamin D levels correlate with CD4(+) Foxp3(+) T-cell numbers in moderate/severe asthma / E.S. Chambers, A.M. Nanzer, D.F. Richards [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 130 (2). — P. 542—544.
6. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study / H. Maalmi, A. Berraies, E. Tangour [et al.] // J. Asthma Allergy. — 2012. — Vol. 5. — P. 11—19.

## Сведения об авторах:

**Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 ВНМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 108.  
**Заичко Наталия Валентиновна** — д.мед.н., доц., зав. каф. биологической и общей химии ВНМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.  
**Федчишен Александр Петрович** — ассистент каф. педиатрии №2 ВНМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 108.

Статья поступила в редакцию 20.01.2017 г.



ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

# **IMF** VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації



## VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної  
науки у практику охорони здоров'я України



## МІЖНАРОДНИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ КОНГРЕС



За підтримки:

Президента України



Кабінету Міністрів  
України



Міністерства охорони  
здоров'я України



Київської міської  
державної адміністрації



Під патронатом:

Комітету Верховної Ради України  
з питань охорони здоров'я



Національна академія  
медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT



**MEDICA EXPO**

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



**DENTALEXPO**

МІЖНАРОДНА  
СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА



**PHARMA EXPO**

МІЖНАРОДНА  
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ  
ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ  
ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН



30

ЕКСПОНЕНТІВ



400

ВІДВІДУВАЧІВ



15000

**25–27  
КВІТНЯ  
2017**

Україна, Київ,  
вул. Салютна, 2-Б



70



НАУКОВИХ  
ЗАХОДІВ

800



ДОПОВІДАЧІВ

100



ЛІКАРСЬКИХ  
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний  
стратегічний  
партнер:



Генеральний  
інформаційний  
партнер:



Генеральний  
інформаційний партнер  
виставки PHARMA EXPO:



Офіційні інформаційні партнери:



Генеральний  
інтернет-партнер:



З питань участі у Форумі:

+380 (44) 206-10-16

@med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@congress@medforum.in.ua

**WWW.MEDFORUM.IN.UA**



# Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word с приложением сканированных копий официального направления и первой (титальной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (\*.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанный автором (ами), и оригинал официального направления высылаются по почте на адрес редакции.

Текст статьи принимается на украинском, русском или английском языках.

**Структура материала:** введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках. Объем реферата не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам. Он будет опубликован отдельно от основного текста статьи и должен быть понятным без самой публикации.

Реферат к оригинальной статье должен быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение; д) ключевые слова. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel, фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi). Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы.

Необходимо подавать два варианта списка литературы.

**Первый вариант.** Список литературы подается сразу же за текстом и оформляется в соответствии с ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, используемым в диссертационных работах. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованные на русском или украинском языках, далее — иностранных авторов, а также отечественных, опубликованные на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.

## Пример оформления:

Бадалян Л. О. Детская неврология / Л. О. Бадалян — М. : МЕДпресс-информ, 2010. — 608 с.

Волосянко А. Б. Ефективність корекції ендотеліальної дисфункції в дітей із мікроаномаліями розвитку серця інгібіторами ангіотензину конвертувального фактору / А. Б. Волосянко, О. Б. Синоверська, Л. Я. Литвинець // Буковинський мед. вісн. — 2007. — Т. 11, № 2. — С. 23–27.

Дедов И. И. Руководство по детской эндокринологии / И. И. Дедов, В. А. Петеркова — М. : Универсум Паблишинг, 2006. — 595 с.

Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита / А. В. Кияев, Л. И. Савельев, Л. Ю. Герасимова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2008. — № 4 (54). — С. 14–17.

**Второй вариант** необходим для анализа статьи в международных наукометрических базах данных, он полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Нельзя использовать предусмотренные ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаки разделения: // и.

## Пример оформления:

*Для статей:* Фамилии авторов и название журнала подаются в транслитерации латиницей, название статьи — на английском языке. Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of article. Title of Journal. 10(2); 3: 49–53.

Kaplin VV, Uglov SR, Bulaev OF, Goncharov VJ, Voronin AA, Piestrup MA.

2002. Tunable, monochromatic x rays using the internal beam of a betatron. Applied Physics Letters. 18(80); 3: 3427–3429.

Kulikov VA, Sannikov DV, Vavilov VP. 1998. Use of the acoustic method of free oscillations for diagnostics of reinforced concrete foundations of contact networks. Defektoskopiya. 7: 40–49.

Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS et al. 2010. The Impact of Prenatal Diagnosis of Complex Congenital Heart Disease on Neonatal Outcomes. Pediatr Cardiol. 31(5): 587–597.

Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной по всему тексту.

Статья заканчивается сведениями об авторах. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона. Если автор работает в нескольких организациях, указываются данные по всем организациям.

Печатный вариант статьи сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

**Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.**

Редколлегия

**Шановні колеги!**  
**Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичній конференції**  
**«Актуальні питання дитячої гепатології»**

**17-18 травня 2017 року**

*Місце проведення:*

**Конференц-зала ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»,  
м. Київ, вул. П. Майбороди, 8**

*Організатор:*

Національна академія медичних наук України

Міністерство охорони здоров'я України

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України

Асоціація педіатрів України

*Куратор:* **Березенко Валентина Сергіївна**, завідувач відділення дитячої гепатології

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», завідувач кафедри

педіатрії №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця,

доктор медичних наук

До участі в науково-практичній конференції запрошуються обласні (міських) спеціалісти зі спеціальностей «Дитяча гастроентерологія», «Дитячі інфекційні хвороби», лікарі педіатри та загальної практики сімейної медицини, завідувачі та співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини вищих навчальних закладів та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ та НАМН України.

**ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ КОНФЕРЕНЦІЇ**

- Організація надання допомоги дітям з хворобами печінки
- Епідеміологічні та етіологічні аспекти захворювань печінки у дитячому віці
- Клініка, діагностика, лікування та профілактика інфекційних захворювань печінки у дітей
- Клініка, діагностика та лікування автоімунних захворювань печінки у дітей
- Спадкові метаболічні хвороби печінки у дітей (клініка, діагностика, лікування)
- Сучасні стандарти діагностики та фармакотерапії хвороб печінки у дітей
- Сучасні можливості діагностики в дитячій гепатології
- Ураження печінки при соматичній патології у дітей
- Хірургічні аспекти в лікуванні захворювань печінки та трансплантація печінки у дітей

**Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів,  
науково-практичних конференцій, наукових семінарів і пленумів на 2017 рік.**

**Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»**

**ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ**

**+38 (044) 374-50-65**

**info@mediamed.com.ua**

**[mediamed.com.ua](http://mediamed.com.ua)**

**Media.med**



# Доктор Биокон: бережный уход для самых любимых



## «Доктор Биокон» для детской кожи: безопасно, натурально, эффективно

Рождение малыша — самый важный момент в жизни родителей. Вместе с желанием окружить ребенка заботой и дать ему самое лучшее у каждой мамы возникает немало вопросов относительно правильного ухода за кожей малыша. Вследствие анатомо-физиологических особенностей детей первого года жизни — тонкого и чувствительного поверхностного слоя эпидермиса, хорошо развитой капиллярной сети, недостаточности местного иммунитета — защитная функция кожи, предохраняющая от неблагоприятных внешних воздействий, у малышей значительно снижена. Поэтому влияние различных повреждающих факторов и неправильное использование средств ухода (кремов, присыпок, мыла, подгузников) может приводить к нарушению нормального состояния детской кожи и даже развитию пеленочного дерматита.

Пеленочный дерматит — это воспаление кожи, которое возникает у каждого второго ребенка при длительном контакте с раздражителями (потом, мочой, испражнениями, особенно в области контакта с подгузниками), а также из-за неправильного ухода за кожей малыша. Усилить негативное влияние может «парниковый эффект», возникающий вследствие длительного пребывания ребенка во влажных пеленках или подгузниках, при использовании некачественных подгузников и синтетической одежды. Основные симптомы пеленочного дерматита — покраснение кожи и высыпания, которые требуют более тщательного ухода за кожей малыша с использованием специальных косметических средств. Для борьбы с пеленочным дерматитом в лаборатории Медицинского научно-производственного объединения «БИОКОН» разработаны специальные средства «Доктор Биокон», рекомендованные дерматологами для детей от рождения.

## Преимущества средств для детей ТМ «Доктор Биокон»:

- Специальная формула эмульсии (обратная эмульсия), которая позволяет:
- создать на поверхности кожи гидрофобный барьер, более стойкий к специфической агрессивной среде;
- обеспечить более длительную экспозицию на коже (защиту кожи);
- обеспечить большую дерматологическую безопасность (обладает физико-химическим и структурным сходством с эпидермальными липидами и поэтому не нарушает защитный слой кожи, не разрушает жиры кожного секрета и не сказывается на его функции).
- Специально подобранный pH в соответствии с физико-химическими процессами при пеленочном дерматите (pH приблизительно 5-5,5).
- Приятный запах (отдушка без аллергенов).
- Прекрасно распределяются по коже.
- Клинически тестированы.



## Эффективность доказана!

Эффективность новых косметических средств лаборатории «Биокон» «Биопантенол Беби» и «Цинкодерм беби» подтверждена в ходе клинических исследований, которые проводились на базе «Ивано-Франковского областного клинического кожно-венерологического диспансера» среди детей с клинической картиной пеленочного дерматита. Результаты исследований позволили детским дерматологам рекомендовать «Биопантенол Беби» и «Цинкодерм беби» ТМ «Доктор Биокон» для использования в борьбе с пеленочным дерматитом. Использование «Биопантенала Беби» и «Цинкодерма беби», как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими лечебно-профилактическими мероприятиями, дало хороший клинический результат, что позволило ускорить регресс патологических состояний и способствовало профилактике рецидивов.

Крем «Биопантенол беби» содержит 5% D-пантенола, масло ши, экстракты череды и алое, аллантоин. Благодаря такому составу крем способствует процессам заживления и восстановления поврежденных участков кожи, хорошо снимает раздражение, увлажняет, питает и смягчает кожу, улучшает ее защитные функции. Крем рекомендован для ежедневного ухода за нежной сухой кожей детей любого возраста, начиная с грудного, для профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и для регулярного профилактического ухода за сосками в период кормления грудью.

Крем «Цинкодерм беби» содержит 15% оксида цинка, экстракты ромашки и календулы, масло ши. Целебные свойства активных компонентов крема

обеспечивают его противовоспалительное и подсушивающее действие на кожу. Крем защищает кожу малыша от опрелостей в области подгузников, создает на коже барьер, препятствующий проникновению раздражающих агентов, что является обязательным условием профилактики и лечения опрелостей кожи и пеленочного дерматита, уменьшает покраснения и снимает раздражение.





[www.tivortin.com](http://www.tivortin.com)



**ТІВОРТІН®**  
аспартам

Створений для фізіологічного  
перебігу **вагітності!**



**Фізіологічний перебіг вагітності –  
ключ до народження  
здорової дитини**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ  
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я