

# Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

3 (79) 2019

Наш підписний індекс 22811



АКУШЕРСТВО

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2019

15-16 Листопада 2020

Україна, Київ

NOVEMBER 15-16, 2020

Ukraine, Kyiv

3<sup>rd</sup> INTERNATIONAL CONGRESS  
RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS

**ANTIBIOTIC**



**RESISTANCE**

III Міжнародний Конгрес  
РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ

ОРГАНІЗАТОРИ  
ORGANIZERS



ГО «УАДВА»  
Українська асоціація за доцільне  
використання антибіотиків



СХВАЛЕНО  
APPROVED BY

ESCMID  
EUROPEAN SOCIETY  
OF CLINICAL MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS DISEASES

ОРГАНІЗАТОРИ CME  
CME ORGANIZERS

siyemі

Група компаній  
**ME**  
МедЕксперт

[antibiotic-congress.com](http://antibiotic-congress.com)

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

Д.О. БАХТІЯРОВА

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ  
ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ  
Науково-практичний журнал  
УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ  
Научно-практический журнал

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 24103-13943 ПР від 02.08.2019 р.

Видається з 1999 р.  
Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»  
Протокол № 6 від 11.09.2019 р.  
Підписано до друку 28.09.2019 р.

Адреса для листування:  
ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»,  
Журнал «Український журнал  
Перинатологія і Педіатрія»  
а/с 80, м. Київ-211, Україна, 04211  
E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@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 л.-вид. арк. 13,95  
Загальний наклад 5000 прим.  
Зам. №29.09/01 від 29.09.2019  
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.  
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

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

«Перинатологія і 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, OAJI. International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), «Джерело». Статтям журналу «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» надається DOI

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 2019  
©Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2019

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

Київ 2019

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

D.O. BAKHTIYAROVA

# UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

<b>EDITOR-IN-SHEAF</b>	<b>Antypkin Yuriy Gennadyovich</b> — Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv <b>Davidova Yuliya Volodymyrivna</b> — Professor of the Medical Sciences, Professor, the Master of Public Administration, the Head of obstetrical problems of an extragenital pathology department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
<b>DEPUTY HEAD EDITOR:</b>	<b>Dronova Victoria Leonidivna</b> — Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv <b>Kvashnina Lyudmila Viktorivna</b> — Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the medical problems of healthy child and premorbid conditions department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv <b>Omelchenko Lyudmila Ivanivna</b> — Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
<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 No.1 of A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv <b>Avramenko Tetyana Vasylivna</b> — Professor of the Medical Sciences, Professor, the Head of the endocrinology obstetric and fetal malformations department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
<b>ACADEMIC SECRETARY:</b>	<b>Marushko Roctislav 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 named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
<b>PROJECT DIRECTOR</b> <b>LAYOUT AND DESIGN</b> <b>EXECUTIVE EDITOR</b>	<b>Bakhtiarova Dana Olegivna</b> <b>Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych</b> <b>Sheiko Irina Olexandrivna</b>

## EDITORIAL BOARD:

Berezenko V.S. (Kyiv, Ukraine)	Zaichenko G.V. (Kyiv, Ukraine)	Limanska A.Yu. (Kyiv, Ukraine)
Bulavenko N.V. (Vinnytsia, Ukraine)	Znamenska T.K. (Kyiv, Ukraine)	Medvedev M.V. (Dnipro, Ukraine)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)	Zelinska M. (Wroclaw, Poland)	Nakonechna A. (Great Britain)
Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	Kaminskyi V.V. (Kyiv, Ukraine)	Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)
Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)	Karpov I.O. (Minsk, Bilorus')	Ogorodnyk A.O. (Kyiv, Ukraine)
Govseev D.O. (Kyiv, Ukraine)	Kyrylova L.G. (Kyiv, Ukraine)	Rudzeviciene O. (Vilnius, Lithuania)
Gordienko I.Yu. (Kyiv, Ukraine)	Korenev M.M. (Kharkiv, Ukraine)	Sliepov O.K. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus Von Voss (Munhen, Germany)	Labbe A. (Clermont-Ferrand-d'Estend, France)	Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Dronov O.I. (Kyiv, Ukraine)	Lazorishinets V.V. (Kyiv, Ukraine)	Husain S. (London, Great Britain)
Dubrov S.O. (Kyiv, Ukraine)	Lapshyn V.F. (Kyiv, Ukraine)	Tsyapkun A.G. (Kyiv, Ukraine)
Zadorozhna T.D. (Kyiv, Ukraine)	Livi P. (Florence, Italy)	Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

**By the Order of the MES of Ukraine № 1222 of 07.10.2016 «Perinatology and Pediatrics» 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 «Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» abstracted by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

## PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of State Registration KB 24103-13943 IIP from 02.08.2019

Published since 1999 y.

Publishing frequency — 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 6 from 11.09.2019

Passed for printing 28.09.2019

### Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC,  
«Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics»,  
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. 29.09/01 from 29.09.2019  
Printed in the «Aurora-print» printing house,  
5, Prichalnaya 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.

### «Perinatology and Pediatrics» 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 named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 2019  
©Group companies Med Expert, LLC, 2019

Attention! Subscribe to the «Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics»  
you can at every post offices of Ukraine  
Subscription index 22811

**Kyiv 2019**

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ  
Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS  
Scientific and Practical journal

УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ  
Научно-практический журнал

3 (79) 2019

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Туманова Л.Є., Коломієць О.В.,  
Деменіна Н.К., Гридіна Т.І.  
Стан молочних залоз під час вагітності  
у жінок з ендокринним та запальним  
безпліддям в анамнезі
- Шевчук Є.В., Лиманська А.Ю.  
Активність автоімунного процесу  
у вагітних із системним червоним вовчаком
- Дудник В.М., Жмурчук В.М.  
Оцінка рівня залізовмісних білків  
та їх рецепторів у сироватці крові дітей,  
хворих на бронхіальну астму, залежно  
від показників функції зовнішнього дихання
- Кушніренко С.В., Ольхович Н.В.  
Карнітиновий статус у дітей,  
хворих на хронічну хворобу нирок
- Дудник В.М., Зборовська О.О., Бур'ян О.В.  
Оцінка стану серця та нирок як цільових органів  
у дітей з первинною артеріальною гіпертензією

ОГЛЯДИ

- Сіромаха С.О., Арванітакві С.С.,  
Руденко С.А., Лазорішинець В.В.  
Коронарна недостатність під час вагітності.  
Епідеміологія, методи діагностики та лікування
- Куріліна Т.В.  
Базові аспекти педіатричної  
паліативної допомоги

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- Ошлянська О.А., Музика Н.М., Арчакова Т.М.,  
Надточій Т.Г., Дорошенко А.О.  
До питання про диференційну діагностику  
лихоманки неуточненого генезу у дітей:  
особливий випадок

МІЖНАРОДНІ  
КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ,  
РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Рекомендації ВООЗ: Uterotonics  
для профілактики післяпологових крововиливів

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- 4  
Tumanova L.E., Kolomiets O.V.,  
Demenina N.K., Gridina T.I.  
History of breasts during pregnancy  
in women with a history of endocrine  
and inflammatory infertility
- 10  
Limanska A.Iu., Shevchuk E.D.  
Autoimmune Activity in Pregnant Women with  
Systemic Lupus Erythematosus
- 15  
Dudnyk V.M., Zhmurchuk V.M.  
Evaluation of the level of reduced proteins  
and their receptors in the blood serum of children  
with bronchial asthma, depending on indicators  
of the external respiratory function
- 20  
Kushnirenko S.V., Olkhovich N.V.  
Carnitine status in children  
with chronic kidney disease
- 26  
Dudnyk V.M., Zborovska O.O., Burian O.V.  
Assessment of the state of heart and kidney  
as target organs in hypertensive children

REVIEWS

- 32  
Siromakha S.O., Arvanytakvy S.S.,  
Rudenko S.A., Lazorishenets V.V.  
Coronary Insufficiency during Pregnancy.  
Epidemiology, Methods of Diagnosis and Treatment
- 40  
Kurilina T.V.  
Basic aspects  
of pediatric palliative care

CLINICAL CASE

- 49  
Oshlyanska O.A., Muzyka N.M., Archakova T.M.,  
Nadtochiy T.G., Doroshenko A.O.  
To the question of the differential  
diagnosis of fever of unknown origin  
in children: a special case

THE INTERNATIONAL  
CLINICAL PROTOCOLS,  
RECOMMENDATIONS

- 58  
WHO recommendations: Uterotonics  
for the prevention of postpartum haemorrhage



Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць, Н.К. Деменіна, Т.І. Гридіна

## Стан молочних залоз під час вагітності у жінок з ендокринним та запальним безпліддям в анамнезі

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 3(79): 4-9; doi 10.15574/PP.2019.79.4

**For citation:** Tumanova L.E., Kolomiets O.V., Demenina N.K., Gridina T.I. (2019). History of breasts during pregnancy in women with a history of endocrine and inflammatory infertility. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(79): 4-9. doi 10.15574/PP.2019.79.4

Висока частота диспластичних захворювань молочних залоз від 70,0% до 83,3% у жінок з ендокринним та поєднаним безпліддям в анамнезі пояснюється наявністю факторів ризику розвитку мастопатії: віком; обтяженим гінекологічним анамнезом (безпліддістю, самовільними викиднями); підвищеною частотою соматичної патології (метаболічним синдромом, ожирінням, інсулінорезистентністю); ускладненим перебігом вагітності.

**Мета** — вивчити стан молочних залоз під час вагітності в жінок з ендокринним та запальним безпліддям в анамнезі.

**Пацієнти та методи.** Проведено пальпаторне та ультразвукове обстеження молочних залоз у 160 вагітних, розподілених на групи з урахуванням фактора безпліддісті: I група — 50 вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі, II група — 50 вагітних із безпліддям запального генезу в анамнезі, III група — 30 вагітних із поєднаним безпліддям (запального генезу та ендокринне) в анамнезі, контрольна група — 30 здорових вагітних, які не мали безпліддісті в анамнезі.

**Результати.** У контрольній групі (без безпліддісті в анамнезі) під час ультразвукового обстеження та пальпації молочних залоз їх патологію виявлено лише у 4 (13,3%) вагітних, із них у 2 (6,7%) — фіброзно-кістозну мастопатію з переважанням фіброзного компоненту, у 1 (3,3%) — фіброаденому молочної залози, у 1 (3,3%) — ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням кістозного компоненту.

У I групі (з ендокринним безпліддям в анамнезі) патологію молочних залоз встановлено у 35 (70,0%) жінок, із них у 18 (36,0%) — фіброзно-кістозну мастопатію з переважанням фіброзного компоненту, у 5 (10,0%) — фіброаденому молочної залози, у 12 (24,0%) — ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням кістозного компоненту.

У II групі (із запальним безпліддям в анамнезі) патологію молочних залоз відмічено у 12 (24,0%) вагітних, з них у 5 (10,0%) — фіброзно-кістозну мастопатію з переважанням фіброзного компоненту, у 2 (4,0%) — фіброаденому молочної залози, у 5 (10,0%) — ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням кістозного компоненту.

У III групі (із поєднаним безпліддям в анамнезі) патологію молочних залоз виявлено у 25 (83,3%) пацієнток, з них у 10 (33,3%) — фіброзно-кістозну мастопатію з переважанням фіброзного компоненту, у 5 (16,6%) — фіброаденому молочної залози, у 10 (33,3%) — ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням кістозного компоненту.

**Висновки.** Під час ультразвукового обстеження та пальпації молочних залоз їх патологію виявлено у 13,3% здорових вагітних, у 24,0% обстежених із запальним безпліддям в анамнезі (II група), а суттєве підвищення рівня патології молочних залоз відмічено в жінок з ендокринною (I група) і поєднаною (III група) безпліддістю в анамнезі — 70,0% і 83,3% відповідно.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** молочні залози, ендокринне та запальне безпліддя в анамнезі, вагітність.

### History of breasts during pregnancy in women with a history of endocrine and inflammatory infertility

L.E. Tumanova, O.V. Kolomiets, N.K. Demenina, T.I. Gridina

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

A significant increase in the incidence of mammary pathology to 70.0% and 83.3%, respectively, in women with endocrine and combined infertility in history is explained by the presence of factors of the development of mastopathies, namely: age, burdened gynecological history (endocrine and combined, infertile, increased frequency of somatic pathology (metabolic syndrome, obesity, insulin resistance), complicated course of pregnancy.

**Purpose** — to study the history of mammary glands during pregnancy in women with a history of endocrine and inflammatory infertility.

**Patients and methods.** We examined breasts during pregnancy in 160 women. The distribution of pregnant women into groups is based on the factor of infertility: group I — 50 pregnant women who had a history of endocrine infertility, group II — 50 pregnant women who had a history of infertility of inflammatory genesis, group III — 30 pregnant women who had a history of combined infertility endocrine, control group — 30 healthy pregnant women without history of infertility.

All women underwent palpation and ultrasound examination of the mammary glands during pregnancy.

**Results.** In the control group with ultrasound examination and palpation of the mammary glands, only 4 (13.3%) pregnant women without infertility revealed a history of mammary gland pathology, of these in 2 pregnant women (6.7%) of the first group we found fibrocystic mastopathy with the predominance of the fibrotic component, breast fibroadenoma was 1 (3.3%), and 1 (3.3%) had signs of fibrocystic mastopathy with a predominance of the cystic component. In ultrasound examination and palpation of mammary glands, 35 (70.0%) pregnant women with a history of endocrine infertility (group I) found a pathology of mammary glands, of these, in 18 pregnant women (36.0%) of the first group, we found fibrocystic mastopathy with predominance fibrous component, in 5 (10.0%) patients revealed breast fibroadenoma, and in 12 (24.0%) signs of fibrocystic mastopathy with a predominance of cystic component.

In the second group, ultrasound examination and palpation of mammary glands in 12 (24.0%) pregnant women with inflammatory infertility revealed a history of mammary gland pathology, of which in 5 pregnant women (10.0%) of the first group we found fibrocystic mastopathy with a predominance of fibrous component, in 2 (4.0%) patients revealed breast fibroadenoma, and in 5 (10.0%) signs of fibrocystic mastopathy with a predominance of the cystic component.

At ultrasound examination and palpation of mammary glands in 25 (83.3%) pregnant women of group III with combined infertility in the anamnesis revealed pathology of mammary glands, of them in 10 pregnant women (33.3%) of the first group we found fibrocystic mastopathy with the predominance of the fibrous component, in 5 (16.6%) patients revealed breast fibroadenoma, and in 10 (33.3%) signs of fibrocystic mastopathy with a predominance of the cystic component.

**Conclusions.** In 13.3% of healthy pregnant women with ultrasound examination and palpation of the mammary glands revealed a pathology of the mammary glands.

Pregnant women with inflammatory infertility had a history of breast cancer (II) in 24.0% of patients. In women with a history of endocrine (I) and combined (III) infertility, there was a significant increase in mammary pathology (70.0% and 83.3%, respectively).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest were declared by the authors. No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** mammary glands, endocrine and inflammatory infertility in history, pregnancy.

## Состояние молочных желез во время беременности у женщин с эндокринным и воспалительным бесплодием в анамнезе

Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец, Н.К. Деменина, Т.И. Гридина

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

Высокая частота диспластических заболеваний молочных желез от 70,0% до 83,3% у женщин с эндокринным и сочетанным бесплодием в анамнезе объясняется наличием факторов риска развития мастопатии: возраста; отягощенного гинекологического анамнеза (бесплодия, самопроизвольных выкидышей); сопутствующей соматической патологии (метаболического синдрома, ожирения, инсулинорезистентности); осложненного течения беременности.

**Цель** — изучить состояние молочных желез во время беременности у женщин с эндокринным и воспалительным бесплодием в анамнезе.

**Пациенты и методы.** Проведено пальпаторное и ультразвуковое обследование молочных желез у 160 беременных, распределенных на группы с учетом фактора бесплодия: I группа — 50 беременных с эндокринным бесплодием в анамнезе, II группа — 50 беременных с бесплодием воспалительного генеза в анамнезе, III группа — 30 беременных с сочетанным бесплодием в анамнезе (воспалительного генеза и эндокринное), контрольная группа — 30 здоровых беременных (без бесплодия в анамнезе).

**Результаты.** В контрольной группе при ультразвуковом обследовании и пальпации молочных желез их патология обнаружена только у 4 (13,3%) беременных без бесплодия в анамнезе, из них у 2 (6,7%) — фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента, у 1 (3,3%) — фиброаденома молочной железы, у 1 (3,3%) — признаки фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием кистозного компонента.

В I группе (с эндокринным бесплодием в анамнезе) патология молочных желез выявлена у 35 (70,0%) женщин, из них у 18 (36,0%) — фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента, у 5 (10,0%) — фиброаденома молочной железы, у 12 (24,0%) — признаки фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием кистозного компонента.

Во II группе (с воспалительным бесплодием в анамнезе) патология молочных желез обнаружена у 12 (24,0%) беременных, из них у 5 (10,0%) — фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента, у 2 (4,0%) — фиброаденома молочной железы, у 5 (10,0%) — признаки фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием кистозного компонента.

В III группе (с сочетанным бесплодием в анамнезе) патология молочных желез отмечена у 25 (83,3%) пациенток, из них у 10 (33,3%) — фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента, у 5 (16,6%) — фиброаденома молочной железы, у 10 (33,3%) — признаки фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием кистозного компонента.

**Выводы.** При ультразвуковом обследовании и пальпации молочных желез их патология обнаружена у 13,3% здоровых беременных, у 24,0% обследованных с воспалительным бесплодием в анамнезе (II группа). Существенное повышение уровня патологии молочных желез выявлено у женщин с эндокринным (I группа) и сочетанным (III группа) бесплодием в анамнезе, — 70,0% и 83,3% соответственно.

Исследование выполнено согласно принципам Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом использованных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** молочные железы, эндокринное и воспалительное бесплодие в анамнезе, беременность.

Епідеміологія захворювань молочних залоз свідчить про те, що в разі погіршення репродуктивного здоров'я, яке характеризується сьогодні зростанням рівня безпліддя в популяції, зменшенням кількості пологів, пізнім народженням першої дитини, великою кількістю абортів, вкороченням періоду грудного вигодовування, обумовлює зростання захворюваності на різні форми мастопатії [9, 11].

Відповідно до цього Всесвітня організація охорони здоров'я у 2015 р. визначила такі фактори ризику раку молочної залози: вік, куріння, ожиріння, відсутність фізичної активності — гіподинамія, репродуктивні проблеми (за рахунок урбанізації та економічного розвитку), інфекція [1, 2].

Відомо, що молочні залози в дівчаток починають інтенсивно розвиватися у віці 12–16 років, коли посилюється функціональна активність кори наднирників і статевих залоз. Основні гормони, які впливають на молочні залози, — стероїдні гормони яєчників (естрогени, прогестерон) беруть участь у мамогенезі, також і гормони гіпофізу, щитоподібної залози, наднирників та інші [5, 11].

Нами обстежено стан молочних залоз під час вагітності в жінок з ендокринною, запальною і поєднаною безплідністю в анамнезі.

Багаторічні дослідження, проведені в Інституті педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, показали, що безплідність у більшості випадків пов'язана з перенесеними запальними захворюваннями, імунними й гормональними розладами (Іванюта Л.І., 2014). За даними досліджень, найпоширенішою формою безплідності є трубно-перитонеальна патологія (35,0%), у т.ч. сактосальпінгси — 23,7%; безплідність, пов'язана із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), тобто ендокринна — 32,0%, з ендометріозом — 21,0%, з фіброміомою матки — 9,4%, з аномаліями розвитку матки — 4,6%. Також це дозволило визначити, що тільки у 25,0% жінок із безплідністю запального генезу гормональна функція відповідала такій, як у здорових жінок, а в переважній більшості (75,0%) вона була порушена. Менструальні цикли перебігали за типом недостатності обох фаз (32,0%) або другої фази (44,0%). Відмічено зміни циркадних ритмів і фолікулогенезу. Розбалансованість циркадних ритмів гормонів спостерігалася частіше в жінок із безплідністю, що тривала понад 5 років. Найчастіше (72,0%) спостерігаються поєднані форми безплідності (Корнацька А.Г., 2017).

Загальновідомо, що будь-яка вагітність, навіть у здорової жінки, супроводжується знач-

ними гормональними перетвореннями. А вагітність, яка наступила після лікування безплідності, як ендокринного, так і запального генезу, відрізняється великим відсотком акушерських і перинатальних ускладнень [4, 7, 12].

У жінок із безпліддям ендокринного та поєднаного генезу в анамнезі найчастіше був СПКЯ і/або в поєднанні з гіперпролактинемією. СПКЯ у 75,0% супроводжується метаболічним синдромом, ожирінням та інсулінорезистентністю [8, 9, 10].

За літературними даними, метаболічний синдром підвищує ризик розвитку доброякісних захворювань молочних залоз із 27,3% до 64,8% [18].

Дані метааналізів показують, що інсулінорезистентність і діабет 2-го типу збільшують захворюваність на рак і смертність від раку грудей у жінок [1]. Відомо, що у 30,0% вагітних жінок з ендокринною і поєднаною безплідністю в анамнезі відмічається інсулінорезистентність і розвивається гестаційний діабет. Відповідно, у них диспластичні захворювання молочних залоз (ДЗМЗ) зустрічаються частіше [17, 18].

Вітчизняні та зарубіжні вчені повідомляють про збільшення в 3 рази ризиків розвитку раку молочної залози в жінок з ожирінням. Останнє зустрічається також у 75,0% жінок із СПКЯ. Дослідники звертають увагу на те, що хронічне запалення в'ялого перебігу є ключовим супутником ожиріння [11] і розглядається, як прямий зв'язок між ожирінням і раком (Colotta et al., 2009) – 40,0% інвазивного раку грудей гіперекспресує циклооксигеназу. Тому вагітних із запальним і поєднаним безпліддям в анамнезі слід розглядати, як групу ризику щодо розвитку ДЗМЗ [13, 14].

Відомі фактори ризику розвитку раку молочної залози (В):

- вік від 35 років (В);
- сімейний анамнез: за наявності онкопатології в родичів (В);
- вік менархе до 12 років (С);
- перші пологи після 30 років (С);
- менопауза після 55 років (С);
- атипія в результатах попередніх біопсійних матеріалів (В);
- зловживання алкоголем (вживання понад 100 мл міцних напоїв або 200 мл вина на добу) (В);
- застосування екзогенних гормонів: при безперервному вживанні комбінованих оральних контрацептивів або замісної гормональної терапії – понад 10 років (С) [15, 16].

Кратність і методи обстеження молочних залоз визначаються віком жінки [1, 17].

Взаємодія спеціалістів дасть змогу виявити причинно-наслідкові взаємозв'язки в розвитку цієї патології, особливо в разі поєднання її з гінекологічними захворюваннями, і, відповідно, призначити патогенетичну терапію, а також визначити ризик виникнення онкологічного захворювання та забезпечити їх своєчасне лікування [2, 5, 12].

Відповідно до сучасних принципів, ведення пацієнтки з ДЗМЖ здійснюють одночасно з дослідженням особливостей гормонального гомеостазу з подальшою корекцією виявлених дисфункцій гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи на тлі лікування існуючої соматичної патології з періодичною ультразвуковою діагностикою (УЗД) і мамографічним контролем. Це сприятиме запобіганню онкопатології [13, 15].

Перелік обстежень жінок із ДЗМЖ:

- гормональне обстеження гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи;
- обстеження функції щитоподібної залози;
- дослідження на інсулінорезистентність;
- обстеження функції печінки;
- обстеження функції вегетативної і центральної нервової системи;
- дослідження функції наднирників.

У разі виявлення відхилень проводять комплекс патогенетичних профілактичних заходів, спрямованих на стабілізацію гормонального та імунного гомеостазу, функції шлунково-кишкового тракту, стану центральної і вегетативної нервової системи [14, 17].

Профілактика пухлин молочної залози поділяється на первинну та вторинну.

Первинна профілактика полягає в попередженні тютюнокуріння, надмірного вживання алкоголю, надмірної ваги, гіподинамії, стресових ситуацій, надмірного сонячного опромінення [15, 17].

Вторинна профілактика полягає в ранньому виявленні доброякісних дисгормональних захворювань молочної залози та у своєчасній корекції гормональних розладів, які є передумовою розвитку пухлин [6, 12].

Необхідно підтримувати здорову (в межах норми) масу тіла, оскільки вищий відсоток жиру в організмі спричиняє гіперінсулінемію, підвищує рівень естрадіолу і запалення, а це, своєю чергою, підвищує ризик розвитку раку грудей [3, 16].

У літературі ми не знайшли робіт, які б свідчили про характер і тривалість лактації у жінок



із ДЗМЗ, що мали в анамнезі безплідність запального та ендокринного генезу.

**Мета** дослідження — вивчити стан молочних залоз під час вагітності в жінок з ендокринним та запальним безпліддям в анамнезі.

### Матеріали та методи обстеження

Нами обстежено молочні залози у 160 вагітних, розподілених на групи з урахуванням фактора безплідності: I група — 50 вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі, II група — 50 вагітних із безпліддям запального генезу в анамнезі, III група — 30 вагітних із поєднаним безпліддям (запального генезу та ендокринне) в анамнезі, контрольна група — 30 здорових вагітних, які не мали безплідності в анамнезі.

До I групи (з ендокринною безплідністю в анамнезі) увійшли вагітні із СПКЯ, гіперпролактинемією (ГП) та їх поєднанням; до II групи (із запальною безплідністю в анамнезі) — жінки з позаматковими вагітностями, сактосальпінгсами, хронічними рецидивними сальпінгоофоритами і хронічними метритами; до III групи — найтяжчі пацієнтки, які мали в анамнезі поєднання гормонального (СПКЯ і ГП) та запального факторів безплідності перед цією вагітністю.

Усім жінкам під час вагітності проведено пальпаторне та ультразвукове обстеження молочних залоз.

Для оцінки стану молочної залози під час вагітності застосовано найбільш поширену класифікацію Рожкової Н.І. [1], за якою розрізняють такі форми мастопатій:

- 1) дифузна кістозно-фіброзна мастопатія з переважанням залозистого компоненту (аденоз);
- 2) дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з переважанням фіброзного компоненту;
- 3) дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з переважанням кістозного компоненту;
- 4) змішана форма дифузної фіброзно-кістозної мастопатії;
- 5) вузлова фіброзно-кістозна мастопатія.

Ультразвукова діагностика є високоінформативною і необтяжливою для хворої, дає змогу уникнути променевого навантаження. Комплексне УЗД дає змогу визначити наявність або відсутність об'ємного утворення, провести диференційну діагностику, оцінити взаєморозташування пухлини з навколишніми структурами та судинами й виробити оптимальну тактику лікування [2, 4, 5]. Цей метод є провідним в обстеженні лімфатичних вузлів і дифузних змін у молочних залозах [7, 8].

Ехографічними проявами дисплазії (мастопатії) молочних залоз є кісти і/або розширені протоки (у невагітних і негодуючих жінок), гіперплазія залозистої тканини, що можна розцінити, як кістозний, фіброзний, залозистий або змішаний вид дисплазії молочних залоз [6].

Ультразвукове дослідження молочних залоз проведено за допомогою ультразвукового апарату G40 «Siemens — 30314» (Японія).

Ультразвукове обстеження молочних залоз проведено в положенні пацієнтки на спині у В-режимі електронним датчиком із частотою сканування 7,5–15 МГц у масштабі реального часу. Під час оцінки акустичної структури інтактних молочних залоз використано методичні рекомендації з ультразвукового зображення нормальних молочних залоз.

Під час огляду та пальпаторного обстеження оцінено такі параметри: розташування і форму молочних залоз; колір і стан шкіри; форму соска і характер виділень; стан лімфатичних вузлів, наявність пухлиноподібних утворень.

Так, у разі виявлення патології молочних залоз застосовано правило «семи позицій» (В):

- 1) положення — обстеження жінки проводили спочатку в положенні сидячи, далі — стоячи, після цього — лежачи з піднятими руками;
- 2) розмір — звертали увагу на асиметрію розмірів залоз;
- 3) пальпація — проводили «за часовою стрілкою годинника» подушечками пальців;
- 4) тиск — відмічали щільність молочної залози, за наявності утворення — його щільність і зміщення;
- 5) методика обстеження — повинна відповідати прийнятому алгоритму;
- 6) зворотний зв'язок — передбачає узгодженість і наступність дій спеціалістів різного фаху;
- 7) диспансерне спостереження.

На УЗД оцінено стан преамарної жирової клітковини, паренхіми залози, молочних протоків, лімфовузлів.

Для стандартизації методики і оцінки локалізації патологічного процесу використано розподіл молочних залоз на чотири квадранти: верхньозовнішній, нижньозовнішній, нижньовнутрішній і верхньовнутрішній. Обов'язково обстежено такі зони, як пахвинна, підключична, надключична, передньогрудна.

Достовірність для відносних величин оцінено за методом кутового перетворення Фішера.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазна-

Таблиця

## Дані ультразвукового дослідження молочних залоз у вагітних по групах, абс. (%)

Форма мастопатії	Група вагітних			
	I (n=50)	II (n=50)	III (n=30)	контрольна (n=30)
Фіброзно-кістозна з переважанням фіброзного компоненту	18 (36,0)* <sup>Δ</sup>	5 (10,0) <sup>°</sup>	10 (33,3)	2 (6,7)
Фіброаденома	5 (10,0)*	2 (4,0) <sup>°</sup>	5 (16,6)	1 (3,3)
Фіброзно-кістозна з переважанням кістозного компоненту	12 (24,0)* <sup>Δ</sup>	5 (10,0)* <sup>°</sup>	10 (33,3)	1 (3,3)

Примітки. \* — різниця достовірна відносно контрольної групи, <sup>Δ</sup> — різниця достовірна відносно II групи, <sup>°</sup> — різниця достовірна відносно III групи.

чених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

## Результати дослідження та їх обговорення

У вагітних, які завагітніли самостійно і не мали безплідності в анамнезі (контрольна група), виявлено дуже незначні зміни в молочних залозах під час візуального, пальпаторного та ультразвукового обстеження. У всіх жінок молочні залози розташовувалися між III і VII ребрами та між linea parasternalis і linea axillaris anterior. Молочні залози мали форму півкулі. Шкіра молочних залоз була звичайного кольору, чистою. Соски мали випуклу форму, були чистими. При надавлюванні з сосків виділялось молозиво в мізерній кількості. Лімфатичні вузли (парамамарні, аксиллярні, підлопаткові, підключичні, надключичні, парастернальні) не пальпувалися. Пухлиноподібні утворення пальпаторно не визначалися. На УЗД у цих жінок структура молочних залоз була представлена залозистою тканиною, з незміненою ехогенністю. Молочні протоки не розширені, товщина залозистого слою справа і зліва була однаковою. Вузова патологія на момент огляду не виявлялася.

У контрольній групі (без безплідності в анамнезі) під час УЗД і пальпації молочних залоз їх патологію виявлено лише в 4 (13,3%) вагітних, із них у 2 (6,7%) — фіброзно-кістозну мастопатію з переважанням фіброзного компоненту, в 1 (3,3%) — фіброаденому молочної залози, в 1 (3,3%) — ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням кістозного компоненту (табл.).

У I групі (з ендокринним безпліддям) патологію молочних залоз встановлено у 35 (70,0%) жінок, із них у 18 (36,0%) — фіброзно-кістозну мастопатію з переважанням фіброзного компоненту, у 5 (10,0%) — фіброаденому молочної залози, у 12 (24,0%) — ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням кістозного компоненту (табл.).

Слід зазначити, що у вагітних із кістозною мастопатією анехогенні округлі утворення

визначалися в обох молочних залозах, тоді як у жінок із фіброзними утвореннями з чіткими текстурами зниженої ехогенності виявлялися лише в одній із молочних залоз.

У II групі (із запальним безпліддям в анамнезі) патологію молочних залоз відмічено у 12 (24,0%) вагітних, з них у 5 (10,0%) — фіброзно-кістозну мастопатію з переважанням фіброзного компоненту, у 2 (4,0%) — фіброаденому молочної залози, у 5 (10,0%) — ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням кістозного компоненту (табл.).

Дані про стан молочних залоз у жінок із запальним безпліддям в анамнезі суттєво не відрізнялися від отриманих результатів у контрольній групі.

У III групі (із поєднаним безпліддям в анамнезі) патологію молочних залоз виявлено у 25 (83,3%) пацієнток, з них у 10 (33,3%) — фіброзно-кістозну мастопатію з переважанням фіброзного компоненту, у 5 (16,6%) — фіброаденому молочної залози, у 10 (33,3%) — ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням кістозного компоненту (табл.).

Частота фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням фіброзного компоненту не відрізнялася від показників I групи. Тоді як частота фіброаденому молочної залози і фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням кістозного компоненту мала чітку тенденцію до підвищення.

Таким чином, у вагітних з ендокринною і поєднаною безплідністю відмічалось збільшення патології молочної залози. Тому подальше дослідження лактаційної функції в цієї категорії жінок є актуальним завданням, оскільки їх кількість невпинно зростає.

## Висновки

У контрольній групі (без безпліддя в анамнезі) під час УЗД і пальпації молочних залоз їх патологію виявлено в 13,3% вагітних.

У II групі (із запальним безпліддям в анамнезі) патологію молочних залоз встановлено у 24,0% пацієнток.

У жінок з ендокринною (І група) і поєднаною (ІІІ група) безплідністю в анамнезі виявлено суттєве збільшення патології молочних залоз (70,0% і 83,3% відповідно). Це пояснюється наявністю в них факторів розвитку мастопатій: віком, обтяженим гінекологічним анамнезом (ендокринною та поєднаною безплідністю, самовільними викиднями), підви-

щеною частотою соматичної патології (метаболічним синдромом, ожирінням, інсулінорезистентністю), ускладненим перебігом вагітності.

Оцінка стану молочних залоз у жінок із різними формами безпліддя є невід'ємною складовою наглядом на етапі спостереження вагітності.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Asiyatilova MS. (2008). Profilaktika oslozhneniy gestatsii i narusheniy laktatsii pri perenashivani beremennosti. Avtoref. ... kand. med. nauk. Moskva: 20. [Асиятилова МС. (2008). Профилактика осложненных гестаций и нарушений лактации при переносивании беременности. Автореф. ... канд. мед. наук. Москва: 20].
2. VOZ/YuNISEF. (1989). Ohrana, pooschrenie i podderzhka praktiki grudnogo vskarmlivaniya: osobaya rol rodovspomogatelnykh sluzhb. Sovmestnaya Deklaratsiya VOZ/YuNISEF. Zheneva: VOZ: 1—12 [ВОЗ/ЮНИСЕФ. (1989). Охрана, поощрение и поддержка практики грудного вскармливания: особая роль родовспомогательных служб. Совместная Декларация ВОЗ/ЮНИСЕФ. Женева: ВОЗ: 1—12].
3. Kulakov VI, Serov VN, Abakarova PR i dr. (2005). Ratsionalnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii. Rukovodstvo dlya praktikuuyushchikh vrachev. Moskva: Litterra, 17: 167—171. [Кулаков ВИ, Серов ВН, Абакарова ПР и др. (2005). Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практикующих врачей. Москва: Литтерра, 17: 167—171].
4. Ministerstvo zdravooohraneniya RF. (2000). Razvitie Initsiativy VOZ/YuNISEF «Bolnitsa, dobrozheleatel'naya k rebenku» v Rossiyskoy Federatsii. Moskva: Izdatel'stvo FNII meditsinskih problem formirovaniya zdorov'ya MZ RF. 64 [Министерство здравоохранения РФ. (2000). Развитие Инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку» в Российской Федерации. Москва: Издательство ФНИИ медицинских проблем формирования здоровья МЗ РФ: 64].
5. Mizhnarodne zasnovane na dokazovykh danykh kerivnytsvo z diahnostyky ta likuvannya syndromu polikistoznykh yaiechnykyv (SPKla). (2018). [Міжнародне засноване на доказових даних керівництво з діагностики та лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). (2018)].
6. Nikolaeva LV, Ushanova KA. (2013). Pervaya beremennost i pervyie rody. Rukovodstvo dlya vrachev. Moskva: GEOTAR-Media: 284. [Николаева ЛВ, Ушанова КА. (2013). Первая беременность и первые роды. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 284].
7. Pinhosevich EG, Lindenbraten LD. (1992). Mammografiya vchera, segodnya, zavtra. Meditsina. 1: 4—45 [Пинхосевич ЕГ, Линденбрэтен ЛД. (1992). Маммография вчера, сегодня, завтра. Медицина. 1: 4—45].
8. Rozhkova NI. (1993). Rentgenodiagnostika zabollevaniy molochnoy zhelezyi. Moskva: Meditsina: 224. [Рожкова НИ. (1993). Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. Москва: Медицина: 224].
9. Sidelnikova VM. (2009). Endokrinologiya beremennosti v norme i pri patologii. Moskva: Medpress-inform: 351. [Сидельникова ВМ. (2009). Эндокринология беременности в норме и при патологии. Москва: Медпресс-информ: 351].
10. Tumanova LE, Sorokin AV, Kolomiets EV, Badzyuk NP. (2015). Akusher-skaya i ekstragenital'naya patologiya u zhenshin s bolshim intergeneticheskim intervalom. Reproductive health. Vostochnaya Evropa. 4: 53—60. [Туманова ЛЕ, Сорокин АВ, Коломієць ЕВ, Бадзюк НР. (2015). Акушерская и экстрагенитальная патология у женщин с большим интергенетическим интервалом. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 4: 53—60].
11. Enkin M i dr. (2003). Rukovodstvo po effektivnoy pomoschi pri beremennosti i rozhdenii rebenka. Sankt-Peterburg: Pronomes: 168. [Энкин М и др. (2003). Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка. Санкт-Петербург: Пронемес: 168].
12. Bargiota A, Diamanti-Kandarakis E. (2012). The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PSOS. The Adv Endocrinol Metab. 3 (1): 27—47.
13. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E et al. (2014). The polycystic ovary syndrome a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol 171; 4: 1—29.
14. Desair P Chlebowsky et al. (2013, Oct). Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 22; (10): 1968—1976.
15. Harper AP. (1985). Ultrasound mammography. Baltimore: University Park Press.
16. Pal L. (2014). Polycystic ovary syndrome: current and emerging concepts. New York: Springer: 340.
17. Tara Haele. (2019, Oct). Women Can Take Charge of Certain Breast Cancer Risk Factors. Madscape Medical News, Conference News, NAMS.
18. Zhang P, Li H, Tan X, Chen L, Wang S (2013, Jun). Association of metformin use with cancer incidence and mortality; a metaanalysis. Cancer Epidemiol. 37 (3): 207—218.

## Відомості про авторів:

**Туманова Лариса Євгенівна** — д.мед.н., проф., зав. відділенням профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>  
**Коломієць Олена Володимирівна** — к.мед.н., ст.н.с., відділенням профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>  
**Демініна Надія Казимирівна** — к.мед.н., н.с., відділенням профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.  
**Гридина Тетяна Андріївна** — к.мед.н., лікар ультразвукової діагностики. Відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології. ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 20.04.2019 р.; прийнята до друку 11.09.2019 р.

Є.В. Шевчук, А.Ю. Лиманська

## Активність автоімунного процесу у вагітних із системним червоним вовчаком

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 3(79): 10-14; doi 10.15574/PP.2019.79.10

**For citation:** Limanska Alu, Shevchuk ED. (2019). Autoimmune Activity in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(79): 10-14. doi 10.15574/PP.2019.79.10

Останніми роками кількість автоімунних захворювань суттєво зростає у світі, зокрема, в осіб репродуктивного віку. Вагітність є фактором розвитку або загострення автоімунних захворювань.

**Мета** — визначити спектр антитіл у вагітних із системним червоним вовчаком (СЧВ) залежно від ураження органів-мішеней для встановлення активності автоімунного процесу, а в подальшому — для призначення адекватного лікування і визначення прогнозу.

**Пацієнти та методи.** Нами обстежено 96 вагітних із СЧВ, серед яких було 34 жінки з антифосфоліпідним синдромом (АФС) і 62 жінки без АФС. У групі жінок із СЧВ без АФС І ступінь активності відмічався у 48 вагітних, II ступінь — у 14 жінок. У жінок із СЧВ у поєднанні АФС І ступінь активності спостерігався у 22 вагітних, II ступінь — у 12 жінок. Спектр автоімунних антитіл визначено за стандартною методикою в лабораторії з європейською сертифікацією.

**Результати та висновки.** У 75% вагітних із СЧВ II ступеня активності та майже у 60% вагітних із СЧВ I ступеня активності виявляються антитіла до двоспіральної ДНК (dsDNA), які є лабораторним маркером СЧВ і майже не зустрічаються при інших захворюваннях сполучної тканини.

Ураження органів-мішеней спостерігаються у всіх досліджуваних вагітних, але значно більший відсоток кардиту та пневмоніту реєструється в жінок із СЧВ II ступеня активності.

За нашими даними, існує прямий кореляційний зв'язок між наявністю позитивних антитіл до двоспіральної ДНК (dsDNA) у високих титрах і люпус-нефритом у вагітних із СЧВ II ступеня активності.

У групі вагітних із СЧВ і АФС за допомогою кількісного методу оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень виявлено вкрай високий ризик виникнення тромбозів, що обумовлює необхідність ефективної тромбопрофілактики.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром, вагітні, автоімунні антитіла.

### Autoimmune Activity in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus

A.lu. Limanska, E.D. Shevchuk

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

In recent years, the number of autoimmune diseases has been increasing significantly worldwide, in particular, in people of reproductive age. Pregnancy is a factor in the development or exacerbation of autoimmune diseases.

Purpose is to determine the spectrum of antibodies in pregnant women with systemic lupus erythematosus (SLE) depending on the damage of target organs to establish the activity of the autoimmune process, and in the future, to prescribe an adequate treatment, and to determine the prognosis.

**Patients and methods.** We examined 96 pregnant women with SLE, among whom there were 34 women with antiphospholipid syndrome (APS) and 62 women without APS. In the group of women with SLE without APS, the I degree of activity was observed in 48 pregnant women, II degree — in 14 women. In women with SLE in combination with APS I degree of activity was observed in 22 pregnant women, II degree — in 12 women. The spectrum of autoimmune antibodies was determined according to standard methods in a laboratory with European certification.

**Results and conclusions.** In 75% of pregnant women with SLE II degree of activity, and in almost 60% of pregnant women with SLE I degree of activity, antibodies to double-stranded DNA (dsDNA) were detected, which are a laboratory marker of SLE and are almost never found in other connective tissue diseases. Target organ lesions are observed in all pregnant women under study, however, a significantly higher percentage of carditis and pneumonitis is recorded in women with SLE II degree of activity.

According to our data, there is a direct correlation between the presence of positive antibodies to double-stranded DNA (dsDNA) in high titers and lupus nephritis in pregnant women with SLE II degree of activity.

In the group of pregnant women with SLE and APS, using a quantitative method for assessing the risk of thromboembolic complications, an extremely high risk of thrombosis was identified, which necessitates effective thromboprophylaxis.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, pregnant women, autoimmune antibodies.

### Активность аутоиммунного процесса у беременных с системной красной волчанкой

Е.В. Шевчук, А.Ю. Лиманская

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

В последние годы количество аутоиммунных заболеваний существенно возрастает в мире, в частности, у лиц репродуктивного возраста. Беременность является фактором развития или обострения аутоиммунных заболеваний.

**Цель** — определить спектр антител у беременных с системной красной волчанкой (СКВ) в зависимости от поражения органов-мишеней для установления активности аутоиммунного процесса, а в дальнейшем — для назначения адекватного лечения и определения прогноза.

**Пациенты и методы.** Нами обследованы 96 беременных с СКВ, среди которых было 34 женщины с антифосфолипидным синдромом (АФС) и 62 женщины без АФС. В группе женщин с СКВ без АФС I степень активности отмечалась у 48 беременных, II степень — у 14 женщин. У женщин с СКВ в сочетании с АФС I степень активности наблюдалась у 22 беременных, II степень — у 12 женщин. Спектр аутоиммунных антител определен по стандартной методике в лаборатории с европейской сертификацией.

**Результаты и выводы.** У 75% беременных с СКВ II степени активности и почти у 60% беременных с СКВ I степени активности обнаружены антитела к двухспиральной ДНК (dsDNA), которые являются лабораторным маркером СКВ и почти не встречаются при других заболеваниях соединительной ткани.



Поражения органов-мишеней наблюдаются во всех исследуемых беременных, но более высокий процент кардита и пневмонита регистрируется у женщин с СКВ II степени активности.

По нашим данным, существует прямая корреляционная связь между наличием положительных антител к двуспиральной ДНК (dsDNA) в высоких титрах и люпус-нефритом у беременных с СКВ II степени активности.

В группе беременных с СКВ и АФС с помощью количественного метода оценки риска тромбозмобилических осложнений выявлен крайне высокий риск возникновения тромбозов, что обуславливает необходимость эффективной тромбопрофилактики.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, беременные, аутоиммунные антитела.

Останніми роками кількість автоімунних захворювань суттєво зростає у світі, зокрема, в осіб репродуктивного віку. Вагітність є фактором розвитку або загострення автоімунних захворювань. За даними літератури, навіть за умови стабільної клініко-лабораторної ремісії в прегравідарному періоді, з настанням вагітності загострення розвивається у 26% випадків, а за наявності активної фази системного червоного вовчака (СЧВ) до вагітності, ступінь активності підвищується у 37% випадків. За даними провідних клінік світу, у післяпологовому періоді спостерігається до 51% загострень СЧВ [2, 4].

У вагітних із цією патологією зростає частота загрози переривання вагітності, мимовільних викиднів і формування первинної плацентарної дисфункції, звичного невиношування, гіпотрофії плода та новонародженого, перинатальної летальності, а також аномалій пологової діяльності й післяпологових ускладнень [1, 4].

Системний червоний вовчак є автоімунною патологією, тому доцільно визначати автоімунні антитіла, по-перше, для диференційної діагностики, а по-друге, для встановлення активності процесу.

В усіх пацієнтів із СЧВ для встановлення діагнозу рекомендують визначати антинуклеарні антитіла (АНА). Позитивний тест на АНА входить до класифікаційних критеріїв СЧВ, виявляється у 95% пацієнтів, але не є специфічним для СЧВ, нерідко буває позитивним у пацієнтів з іншими ревматичними і неревматичними захворюваннями.

Спектр АНА включає в себе велику групу автоантитіл до ДНК, нуклеопротейдів, гістонів, ядерних рибонуклеопротейдів та інших компонентів ядра. Тест спрямований на виявлення різних антитіл до компонентів ядра і цитоплазми, які вперше виявлені при СЧВ. У скринінгових тестах для визначення сумарних АНА зазвичай використовують набір таких антигенів, що є основними маркерами автоімунних за-

хворювань сполучної тканини: SS-A (Ro), SS-B (La), Scl-70, Sm, RNP/Sm, J01, центромере B.

До класифікаційних критеріїв СЧВ входить визначення антитіл до RNP/Sm-антигену. Антитіла до Sm-антигену виявляються у 20–50% пацієнтів і складаються з U1 рибонуклеопротейдів: U1-68, U1-A, U1-C, U5, U6; а також із Sm-поліпептидів: SmA |, SmB | B, SmD, SmE, SmF, SmG.

В усіх пацієнтів у разі підозри на СЧВ рекомендують визначати антитіла до РНК-полімерази (Ro-антигену, SS-A (Ro) і протеїну, що входить до складу РНК (La-антигену SS-B (La)), для диференційної діагностики з лімфопенією, тромбоцитопенією, фотодерматитом, легеним фіброзом, синдромом Шегрена. Антитіла до SS-A (Ro) при СЧВ виявляються у 30% випадків. Вважають, що такі антитіла, виявлені в крові у вагітних, є показником ризику збільшення виникнення неонатального вовчакоподібного синдрому в новонародженого (неонатальний люпус-синдром). Ці антитіла матері проходять через плаценту і спричиняють ураження плода, що призводять до гемолітичної анемії і тромбоцитопенії. До тяжких наслідків відносять ураження провідної системи серця дитини (аж до постійної кардіостимуляції). Відзначено, що в жінок, у яких під час вагітності виявлено значний титр цих антитіл, без явних клінічних ознак, у подальшому розвивається будь-яке автоімунне захворювання, включаючи СЧВ. Антитіла до La-антигену SS-B (La) виникають у 15% пацієнтів із СЧВ [3, 5].

Для СЧВ характерна Кумбс-позитивна гемолітична анемія. Позитивна реакція Кумбса, яка також рекомендована в схемах діагностики СЧВ, виявляється у 30–40% пацієнтів, але лише у 10–15% розвивається гемоліз. Позитивна реакція Кумбса за відсутності гемолітичної анемії є ознакою СЧВ, і стійка хибно позитивна реакція Вассермана при лабораторно підтвердженій відсутності сифілісу входить до класифікаційних критеріїв СЧВ.



Таблиця 1

**Спектр автоімунних антитіл у вагітних із системним червоним вовчаком  
з урахуванням ураження органів-мішеней, абс. (%)**

Показник	СЧВ I ступеня активності без АФС	СЧВ II ступеня активності без АФС	СЧВ I ступеня активності з АФС	СЧВ II ступеня активності з АФС
АНА (антинуклеарні антитіла) сумарні	33 (68,75)	14 (100)	14 (63,6)	12 (100)
Антитіла до RNP/Sm-антигену	6 (12,5)	–	–	–
Антитіла до Ro-антигену SS-A (Ro)	–	2 (14,3)	–	1 (8,3)
Антитіла до La-антигену SS-B (La)	–	2 (14,3)	1 (4,5)	4 (33,3)
Антитіла до двоспиральної ДНК (dsDNA)	27 (56,3)	14 (85,7)	13 (59,1)	9 (75,0)
Люпус-нефрит	–	9 (64,3)	2 (9,0)	8 (66,6)
Кардит	8 (16,6)	8 (57,1)	8 (36,4)	7 (58,3)
Плеврит, пневмоніт	4 (8,3)	3 (21,4)	7 (31,8)	5 (41,6)

Встановлення антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл SLC70 і антитіл до рибонуклепротеїну в жінок із СЧВ рекомендують для оцінки прогнозу захворювання і визначення тактики лікування.

Аналіз на антитіла до двоспиральної ДНК високочутливий і високоспецифічний маркер для діагностики СЧВ, тобто позитивний результат підтверджує діагноз, а їх рівень зазвичай корелює з активністю вовчакового нефриту. Антитіла до dsDNA виявляють у 70–80% хворих. Але недостатня чутливість дослідження вимагає обережності в трактуванні результату аналізу (тобто негативний результат не виключає діагнозу СЧВ).

Вовчаковий антикоагулянт виявляється у 20% пацієнтів із СЧВ. У таких пацієнтів частіше розвиваються тромботичні ускладнення, такі як венозні тромбози (часто), артеріальні тромбози в ділянці нижніх кінцівок, мозкових вен, у судинах легень (рідше). У пацієнтів з артеріальним тромбозом розвивається васкуліт.

**Мета** дослідження — визначити спектр антитіл у вагітних із СЧВ залежно від ураження органів-мішеней для встановлення активності автоімунного процесу, а в подальшому — для призначення адекватного лікування і визначення прогнозу.

### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 96 вагітних із СЧВ, серед яких було 34 жінки з антифосфоліпідним синдромом (АФС) і 62 жінки без АФС. У групі із СЧВ без АФС I ступінь активності відмічався у 48 вагітних, II ступінь — у 14 жінок. У групі із СЧВ у поєднанні з АФС I ступінь активності спостерігався у 22 вагітних, II ступінь — у 12 жінок. Спектр автоімунних антитіл визначено за стандартною методикою в лабораторії з європейською сертифікацією.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами наших досліджень, у жінок із СЧВ II ступеня активності без АФС люпус-нефрит відмічався у 9 вагітних, а в жінок із СЧВ II ступеня в поєднанні з АФС — у 8 жінок. Нами визначено спектр автоімунних антитіл у вагітних з урахуванням органів-мішеней, зокрема нирок, серця, легень.

За даними таблиці 1, у вагітних із СЧВ II ступеня активності в обох групах спостерігалися сумарні АНА в 100% випадків. З великою частотою сумарні АНА діагностувалися в групі вагітних із СЧВ I ступеня активності без АФС і в поєднанні з АФС (68,75% та 63,6% відповідно до кількості хворих у кожній групі).

Антитіла до RNP/Sm-антигену діагностувалися лише в 6 (12,5%) вагітних із СЧВ I ступеня активності без АФС. Слід зазначити, що ці антитіла частіше за все (у 90% випадків) визначалися за умови змішаних захворювань сполучної тканини і рідше — при ізольованому СЧВ. У нашому дослідженні 4 вагітні мали супутній діагноз — ревматоїдний артрит, а 2 жінки — дерматоміозит.

За даними таблиці 1, антитіла до Ro-антигену SS-A (Ro) спостерігалися у 2 (14,3%) вагітних із СЧВ II ступеня активності без АФС та в 1 (8,3%) жінки із СЧВ у поєднанні з АФС. Слід відмітити, що поява цих антитіл є маркером виникнення неонатального вовчакоподібного синдрому в новонародженого (неонатальний люпус-синдром), гемолітичної анемії, тромбоцитопенії, тяжких уражень провідної

Таблиця 2

**Кореляційний зв'язок наявності антитіл до двоспіральної ДНК (dsDNA)  
і люпус-нефриту у вагітних із системним червоним вовчаком**

Група вагітних	Група вагітних			
	СЧВ II ступеня активності + люпус-нефрит		СЧВ II ступеня активності і АФС + люпус-нефрит	
	r-	P	r-	P
Позитивні антитіла до двоспіральної ДНК (dsDNA) у високих титрах	0,56	<0,05	0,61	<0,05

системи серця дитини. У наших дослідженнях у вагітних із наявністю антитіл до Ro-антигену SS-A (Ro) діагностувався ще супутній синдром Шегрена і вагітність закінчилася завмерлим плодом у терміні 18–21 тиждень вагітності.

Антитіла до La-антигену SS-B (La), за даними літератури, спостерігалися при ізольованій СЧВ у 15% випадків, а при поєднанні із синдромом Шегрена — майже у 70%. Так, за даними таблиці 1, антитіла до La-антигену SS-B (La) діагностувалися здебільшого у вагітних із СЧВ II ступеня активності за наявності АФС і синдрому Шегрена в 33,3% випадків.

Антитіла до двоспіральної ДНК (dsDNA), які є лабораторним маркером СЧВ і майже не зустрічаються при інших захворюваннях сполучної тканини, в наших дослідженнях діагностувалися у понад 75% вагітних із СЧВ II ступеня активності та майже у 60% вагітних із СЧВ I ступеня активності.

Ураження органів-мішеней спостерігалися у всіх досліджуваних вагітних, але значно вищий показник кардиту та пневмоніту відмічався в жінок із СЧВ II ступеня активності (табл. 1).

За нашими даними, існує прямий кореляційний зв'язок між наявністю позитивних антитіл до двоспіральної ДНК (dsDNA) у високих титрах і люпус-нефритом у вагітних із СЧВ II ступеня активності (табл. 2).

Слід зазначити, що таке ускладнення, як люпус-нефрит, мали 2 (9,0%) жінки із СЧВ I ступеня активності в поєднанні з АФС, 9 (64,3%) вагітних із СЧВ II ступеня активності без АФС, 8 (66,6%) жінок із СЧВ II ступеня активності в поєднанні з АФС. Враховуючи відсутність прогностичних критеріїв ступеня ураження нирок у хворих із люпус-нефритом та для верифікації діагнозу і призначення адекватної імуносупресивної терапії, відповідно до міжнародних рекомендацій KDIGO, необхідним є проведення біопсії нирок для морфологічного дослідження і визначення класу вовчакового нефриту.

Біопсія нирок проводилася 2 вагітним із СЧВ II ступеня активності (за результатами морфологічного дослідження виявлявся вовча-

ковий нефрит III класу — вогнищевий проліферативний <50% ураження ниркових клубочків) і 3 вагітним із СЧВ II ступеня активності в поєднанні з АФС (із них у 2 жінок діагностувався V клас люпус-нефриту (мембранозний), в 1 вагітної — IV клас нефриту (дифузний проліферативний >50% ураження ниркових клубочків). Саме у 3 жінок із наявністю антитіл до Ro-антигену SS-A (Ro), антитіл до двоспіральної ДНК (dsDNA) і вовчаковим нефритом вагітність закінчилася завмерлим плодом у терміні 19–21 тиждень вагітності.

Серед обстежених нами вагітних із СЧВ супутній АФС був у 34 жінок.

Антифосфоліпідні антитіла (до кардіоліпіну, до 2-глікопротеїну I, а також вовчаковий антикоагулянт) виявлялися у 50–60% із СЧВ і, як і хибно позитивна реакція Вассермана, є серологічними маркерами вторинного АФС.

За критеріями Sapporo, АФС діагностувався у 22 жінок із СЧВ I ступеня активності і 12 жінок із СЧВ II ступеня активності.

В основі АФС лежить незапальна тромботична васкулопатія, яка виникає в судинах

Таблиця 3

**Розрахунок ризику тромбозів під час вагітності  
за шкалою Schoenbeck D.**

Фактор ризику	Бал
Вік >35 років	0,5
Вага >120 кг	0,5
Епізод венозної тромбоемболії (ВТЕ) у родичів I та II ступеня	0,5
Передчасний неакушерський спровокований епізод ВТЕ	1,0
Передчасний акушерський спровокований епізод ВТЕ	2,0
Передчасний епізод ВТЕ на тлі використання гормональних контрацептивів	2,0
Дефіцит антитромбіну III	3,0
Дефіцит протеїну C	1,5
Дефіцит протеїну S	1,0
Мутація фактора V Лейдена	1,0
Мутація протромбіну (G20210A)	1,0
Антифосфоліпідні антитіла	1,0

*Примітки:* <1,0 балу — не потребує фармакологічної тромбoproфілактики; 1,0–1,5 балу — призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ) до 6 тижнів після пологів; 2,0–2,5 балу — призначення НМГ з 28 тижнів вагітності та до 6 тижнів після пологів; ≥3,0 балів — призначення НМГ протягом усієї вагітності і 6 тижнів після пологів.

Таблиця 4

## Кількість балів за шкалою Schoenbeck D. у вагітних із системним червоним вовчаком

Сумарний результат за шкалою	СЧВ I ступеня активності без АФС	СЧВ II ступеня активності без АФС	СЧВ I ступеня активності з АФС	СЧВ II ступеня активності з АФС
1–1,5 балу	14 (29,2)	4 (28,4)	10 (45,5)*	6 (50,0)*
2,0–2,5 балу	4 (8,3)	2 (14,3)	5 (22,7)*	3 (25)*
>3,0 балу	4 (8,3)	1 (7,1)	3 (13,6)*	2 (16,6)*

Примітка: \* —  $p < 0,05$ , достовірність різниці порівняно між показниками в групах СЧВ з АФС та СЧВ без АФС.

будь-якого калібру і локалізації, тому особливу увагу необхідно приділяти тромбопрофілактиці в цій групі пацієнток. В усіх вагітних із СЧВ у поєднанні з АФС слід визначати ризик тромбозу і проводити адекватну тромбопрофілактику, що визнається за шкалою Schoenbeck D., 2011 (табл. 3).

Обстеження ризиків виникнення тромбозів у вагітних із СЧВ та АФС наведено в таблиці 4.

Слід зазначити, що не виявлено суттєвої різниці в групах вагітних із СЧВ у поєднанні з АФС за кількістю балів. Так, майже половина вагітних в обох групах мали 1–1,5 балу за шкалою ризику виникнення тромбозів, зокрема, 45,5% жінок із СЧВ I ступеня в поєднанні з АФС і 50% вагітних із СЧВ II ступеня активності в поєднанні з АФС.

Слід зазначити, що близько 30% вагітних із СЧВ I та II ступеня активності у поєднанні з АФС мали ризик виникнення тромбозів  $\geq 3$  балів і потребували призначення НМГ протягом усієї вагітності і 6 тижнів після вагітності.

Під час порівняння із вагітними з СЧВ без АФС виявлено, що 29,2% жінок із СЧВ I ступеня та 28,4% вагітних із СЧВ II ступеня мали ризик виникнення тромбозів в 1–1,5 балу, що обумовило необхідність призначення НМГ протягом 6 тижнів після пологів. Показники у 2–2,5 балу та 3 балу були суттєво нижчими в групі вагітних із СЧВ без АФС.

Суттєво високі показники ризику виникнення тромбозів спостерігалися в групі вагітних із СЧВ у поєднанні з АФС, що обумовило необхідність тромбопрофілактики.

## Висновки

У 75% вагітних із СЧВ II ступеня активності та майже у 60% вагітних із СЧВ I ступеня активності виявляються антитіла до двоспіральної ДНК (dsDNA), які є лабораторним маркером СЧВ і майже не зустрічаються при інших захворюваннях сполучної тканини.

Ураження органів-мішеней спостерігаються у всіх досліджуваних вагітних, але значно більший відсоток кардиту та пневмоніту реєструється в жінок із СЧВ II ступеня активності.

За нашими даними, існує прямий кореляційний зв'язок між наявністю позитивних антитіл до двоспіральної ДНК (dsDNA) у високих титрах і люпус-нефритом у вагітних із СЧВ II ступеня активності.

У групі вагітних із СЧВ і АФС за допомогою кількісного методу оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень виявлено вкрай високий ризик виникнення тромбозів, що обумовлює необхідність ефективної тромбопрофілактики.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## References/Література

1. Davydova Yu, Shevchuk E, Limanskaya A, Garmish E, Ogorodnyk AA. (2016). The features of pregnancy and delivery in pregnant women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Perinatologia i pediatriya*. 2016. 2(66): 9–13. [Давыдова ЮВ, Шевчук ЕВ, Лиманская АЮ, Гармиш ЕА, Огородник АА. (2016). Особенности течения беременности и родов у беременных с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Перинатология и педиатрия*. 2(66): 9–13]. doi 10.15574/PP.2016.66.9
2. Carvalheiras G, Vita P, Marta S, Trovao R, Farinha F, Braga J, Rocha G, Almeida I, Marinho A, Mendonca T et al. (2010). Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol*. 38 (2–3): 302–306.
3. Hutter D, Silverman ED, Jaeggi ET. (2010). The benefits of transplacental treatment of isolated congenital complete heart block associated with maternal anti-Ro/SSA antibodies: a review. *Scand J Immunol*. 72 (3): 235–241.
4. Kwok LW, Tam LS, Zhu T, Leung YY, Li E. (2011). Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 20 (8): 829–836.
5. Lateef A, Petri M. (2012). Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 8 (12): 710–718.

## Відомості про авторів:

Лиманська Аліса Юріївна — вед.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>

Шевчук Е.В. — ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 28.04.2019 р.; прийнята до друку 15.09.2019 р.

УДК 616.248:615.383-053

В.М. Дудник, В.М. Жмурчук

## Оцінка рівня залізовмісних білків та їх рецепторів у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від показників функції зовнішнього дихання

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019.3(79):15-19; doi 10.15574/PP.2019.79.15

**For citation:** Dudnyk VM, Zhmurchuk VM. (2019). Evaluation of the level of reduced proteins and their receptors in the blood serum in children with bronchial asthma, depending on indicators of the external respiratory function. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3 (79): 15-19. doi 10.15574/PP.2019.79.15

**Мета** — оцінити рівень залізовмісних білків та їх рецепторів у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму (БА), залежно від показника функції зовнішнього дихання.

**Пацієнти та методи.** Відповідно до поставленої мети обстежено 227 дітей, хворих на БА, віком від 6 до 17 років. В усіх обстежених визначено кількість заліза в сироватці крові, загальну залізов'язуючу здатність, латентну залізов'язуючу здатність, коефіцієнт насичення трансферину (КНТ) залізом, рівень феритину, вміст розчинних рецепторів до трансферину (sTfR), індекс sTfR/log феритин ( $>1,5$  — латентний дефіцит заліза). Функцію зовнішнього дихання (об'єм форсованого видиху за секунду — ОФВ<sub>1</sub>) досліджено методом спірографії на апараті Spirolab III.

**Результати.** Проведеним дослідженням визначено, що мікроцитоз у дітей, хворих на БА, із тяжким ступенем обструкції дихальних шляхів зустрічався на 53,76% частіше, ніж у пацієнтів із нормоцитозом. За отриманими даними, показники ферокінези в обстежених дітей, хворих на БА, залежали від ступеня обструкції дихальних шляхів. Так, КНТ залізом був нижчим порівняно зі здоровими: у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 80\%$  — на 10,4%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 65–80% — на 18,48%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 50–65% — на 24,79%, у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub>  $<50\%$  — на 28,59%.

**Висновки.** У дітей, хворих на БА, із тяжким і середнім ступенем обструкції дихальних шляхів (за показником ОФВ<sub>1</sub>) дефіцит заліза зустрічався в 10,1 разів і 5,02 рази частіше, ніж у пацієнтів із показником ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 80\%$ . Серед показників обміну заліза найбільш суттєвими були зміни КНТ залізом, що вказують на значний позитивний зв'язок між КНТ залізом і ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=0,621$  ( $p=0,026$ )), а також на помірний зв'язок із піковою об'ємною швидкістю видиху ( $r_{xy}=0,422$  ( $p=0,033$ )). Також встановлено позитивний зв'язок між рівнем феритину і показником ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=0,258$  ( $p=0,024$ )).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду хворих та їхніх батьків.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, залізовмісні білки, функція зовнішнього дихання.

### Evaluation of the level of reduced proteins and their receptors in the blood serum in children with bronchial asthma, depending on indicators of the external respiratory function

V.M. Dudnyk, V.M. Zhmurchuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

**Purpose** — evaluate the level of iron-containing proteins and their receptors in blood serum of children with bronchial asthma, depending on the indicator of the function of external respiration.

**Patients and methods.** In accordance with the goal, we examined 227 children aged 6 to 17 years old with bronchial asthma. The total number of iron in serum, total iron binding capacity, latent iron binding ability, saturation coefficient of transferrin, level of ferritin, content of soluble receptors to transferrin (sTfR), sTfR/log index Ferritin ( $>1.5$  — latent iron deficiency). The function of external respiration (FEV<sub>1</sub>) investigated by spirometry on the Spirolab III.

**Results.** The conducted study determined that microcytosis in children with asthma, with severe degree of airway obstruction, was 53.76% more frequent than in patients with normal cytolysis. According to our data, the indicators of ferrokinetics in the examined children with asthma depended on the degree of obstruction of the respiratory tract. Thus, in the group of children with an FEV<sub>1</sub> index of  $\geq 80\%$ , the saturation rate of transferrin by iron was 10.4% lower; in the group of children with an indicator of FEV<sub>1</sub> 65–80% by 18.48% lower; in the group of children with FEV<sub>1</sub> 50–65% by 24.79% lower and in the group with FEV<sub>1</sub> less than 50%, the saturation rate of transferrin by iron was 28.59% lower in relation to healthy children.

**Conclusions.** In children with asthma, with severe and moderate degrees of airway obstruction (according to the FEV<sub>1</sub>), iron deficiency was found to be 10.1 and 5.02 times higher than in patients with an FEV<sub>1</sub> of 80% or more. Among the indices of iron metabolism, the most significant changes were the change in the saturation coefficient of transferrin by iron, which confirms the presence of a significant positive correlation between the coefficient of saturation of transferrin by iron and FEV<sub>1</sub> ( $r_{xy}=0.621$  ( $p=0.026$ )) and moderate association with PEF ( $r_{xy}=0.422$  ( $P=0.033$ )). There is also a positive correlation between levels of ferritin and the value of FEV<sub>1</sub> ( $r_{xy}=0.258$  ( $p=0.024$ )).

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

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** asthma, children, iron proteins, respiration function.

### Оценка уровня железосодержащих белков и их рецепторов в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от показателей функции внешнего дыхания

В.М. Дудник, В.М. Жмурчук

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

**Цель** — оценить уровень железосодержащих белков и их рецепторов в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой (БА), в зависимости от показателя функции внешнего дыхания.

**Пациенты и методы.** Согласно поставленной цели обследованы 227 детей, больных БА, в возрасте от 6 до 17 лет. У всех обследованных определено количество железа в сыворотке крови, общую железосвязывающую способность сыворотки, латентную железосвязывающую способность, коэффициент насыщения трансферина (КНТ) железом, уровень ферритина, содержание растворимых рецепторов трансферина (sTfR), индекс sTfR/log ферритин ( $>1,5$  — латентный дефицит железа). Функция внешнего дыхания (объем форсированного выдоха в секунду — ОФВ<sub>1</sub>) исследована методом спирометрии на аппарате Spirolab III.



**Результати.** Проведеним дослідженням встановлено, що мікроцитоз у дітей, хворих БА, з тяжелою ступенню обструкції дихальних шляхів зустрічався на 53,76% частіше, ніж у пацієнтів з нормоцитозом. По отриманим даним, показники феррокінетики у обстежених дітей, хворих БА, залежали від ступеня обструкції дихальних шляхів. Так, КНТ був нижче по відношенню до здорових: в групі дітей з показником ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 80\%$  — на 10,4%; в групі дітей з показником ОФВ<sub>1</sub> 65–80% — на 18,48%; в групі дітей з показником ОФВ<sub>1</sub> 50–65% — на 24,79%, в групі дітей з показником ОФВ<sub>1</sub>  $< 50\%$  — на 28,59%.

**Висновки.** У дітей, хворих БА, з тяжелою і середньою ступенню обструкції дихальних шляхів (по показнику ОФВ<sub>1</sub>) дефіцит заліза зустрічався в 10,1 рази і 5,02 рази частіше, ніж у пацієнтів з показником ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 80\%$ . Серед показників обміну заліза найбільш суттєвими були зміни КНТ залізом, що вказують на значущу позитивну зв'язь між КНТ залізом і ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=0,621$  ( $p=0,026$ )) і помірну зв'язь з піковою об'ємною швидкістю видиху ( $r_{xy}=0,422$  ( $p=0,033$ )). Також встановлено позитивну зв'язь між рівнем ферритину і показником ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=0,258$  ( $p=0,024$ )).

Дослідження було виконано відповідно до принципів Хельсинської Декларації. Протокол дослідження затверджено Локальним етичним комітетом (ЛЭК) закладу. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, залізо-залежні білки, функція зовнішнього дихання.

## Актуальність

Як відомо, одним із патогенетичних механізмів при БА є гіпоксія. При гіпоксії підвищується продукція фактора, індукованого гіпоксією (HIF), що пов'язано з підвищенням еритропоетичної активності і вмісту заліза в організмі [7]. Показано, що спостерігається поступове підвищення HIF, еритропоетину і еритропоетичної активності кісткового мозку, яке, своєю чергою, призводить до швидкої мобілізації запасів заліза із макрофагальних клітин і використання його для синтезу гемоглобіну [5].

Залежно від надходження заліза в організм клітини регулюють експресію генів феритину і рецепторів трансферину. За умов надлишку заліза синтез рецепторів трансферину знижується, а вироблення феритину підвищується. І навпаки, в разі нестачі заліза клітини експресують значну кількість рецепторів трансферину і знижують вміст феритину для збільшення абсорбції елемента і запобігання його переходу в запаси. Синтез апоферитину регулюється регуляторними білками цитоплазми (IRP-1 і IRP-2) і чутливим до заліза регуляторним елементом мРНК. За нестачі заліза в організмі спостерігається взаємодія залізорегуляторного елемента (IRE) із залізорегуляторним білком (IRP), що приводить до стимуляції експресії трансферинових рецепторів (TfR) в ентероциті і всмоктування заліза. У разі надлишку заліза блокується взаємодія IRE з IRP, не синтезується TfR, і залізо не потрапляє в ентероцит [1]. При цьому підвищення фактора високого заліза (HFE), який зв'язує TfR, перешкоджає взаємодії останнього з трансферином, не утворюється ендосома, таким чином, залізо не проникає в тканини [4, 6].

Залізовмісні молекули виконують такі основні функції: транспорт електронів (цитохроми, залізо-серопротеїди), транспорт і депонування кисню (гемоглобін, міоглобін, гемеритрин); участь у формуванні активних центрів окисно-відновних ферментів (оксидаза, гідрок-

силаза, супероксиддисмутаза та ін.), транспорт і депонування заліза (трансферин, гемосидерин, феритин, сидерохроми). Роль заліза обумовлена його здатністю легко окислюватися й відновлюватися: феропротейни є безпосередніми учасниками процесів тканинного дихання, транспортують кисень і передають електрони. Здатність заліза легко ставати донором й акцептором електронів, перетворюючись із тривалентної форми ( $Fe^{3+}$ ) у двовалентну ( $Fe^{2+}$ ) і назад, робить його важливою складовою цитохромів, що зв'язують кисень. При цьому залізо є складовою клітинних ферментів гемоглобіну і міоглобіну, його дефіцит може погіршити дихальні функції та асоціювати розвиток астми [3].

Деякі автори зазначають, що динаміка показника насиченості трансферину залізом прямо корелює зі збільшенням рівня сироваткового заліза та з показником функції зовнішнього дихання, що відображає певний взаємозв'язок між станом системи антиоксидантного захисту, вмістом мікроелементів та показниками бронхіальної прохідності [2]. Дискусійним залишається питання взаємозв'язку залізовмісних білків і показників функції зовнішнього дихання при бронхіальній астмі (БА) в дітей.

**Мета** дослідження — оцінити рівень залізовмісних білків та їх рецепторів у сироватці крові дітей, хворих на БА, залежно від показника функції зовнішнього дихання.

## Матеріали та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети ми обстежили 227 дітей, хворих на БА, віком від 6 до 17 років. Середній вік обстежених хворих становив  $9,87 \pm 0,22$  року. Діагноз БА встановлювали відповідно до МКХ 10-го перегляду і наказу МОЗ України з БА в дітей від 08.10.2013 № 868, а також рекомендацій Глобальної ініціативи з БА (GINA, 2018).



Оцінку контролю БА проводили з використанням АСТ-тесту (Астма Контроль Тест, Quality Metric Incorporated, 2002).

Роботу розпочинали після отримання згоди хворого та його батьків на участь у дослідженні з дотриманням положень Конвенції ООН про права дитини. Матеріали дослідження не суперечили Міжнародному кодексу медичної етики (1983) і законам України, відповідали основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977).

Під час клінічного дослідження крові визначали кількість гемоглобіну за Салі, проводили підрахунок еритроцитів, досліджували їх морфологію, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) за Панченковим. При залізодефіцитній анемії в аналізах периферичної крові ще до зниження показників гемоглобіну і числа еритроцитів з'являлися ознаки анізоцитозу (які виявлялися морфологічно або реєструвалися по збільшенню RDW (redcell distribution width) — показника ширини розподілу еритроцитів  $\geq 14,5\%$ ) за рахунок мікроцитозу (зниження показника MCV (mean cell volume) — середнього об'єму еритроцитів  $< 80$  фл). Потім виявлялося зниження показника MCH (mean cell hemoglobin) — середнього вмісту гемоглобіну —  $< 27$  пг. Аналіз морфометричних параметрів червоних клітин периферичної крові (MCV, MCH, MCHC, RBC, RDW, HCT (гематокрит)) проводили за допомогою гематологічного аналізатора Gobas Micros 18. Морфологічне дослідження лейкоцитів із підрахунком лейкоцитарної формули, тромбоцитів проводили загальноновизнаними методами. Результати гемограм хворих на БА порівнювали з результатами дослідження показників периферичної крові у 40 практично здорових однолітків.

Кількість заліза в сироватці крові визначали колориметричним методом за реакцією з ферозином із використанням набору реактивів «Железо» (REF № HP012.01, ТОВ-НВП

«Філісит-Діагностика», Україна) відповідно до інструкції фірми-виробника. Загальну залізов'язуючу здатність (ЗЗЗЗ) визначали після насичення трансферину сироватки іонами  $Fe^{3+}$  за допомогою ферозину. Для насичення трансферину сироватку обробляли надлишковою кількістю іонів  $Fe^{3+}$ , від незв'язаних іонів заліза розчин звільняли за допомогою іонів магнію. Концентрацію заліза в насиченій сироватці визначали за реакцією з ферозином. Латентну залізов'язуючу здатність (ЛЗЗЗ) або ненасичену залізов'язуючу здатність (НЗЗЗ) визначали як різницю між ЗЗЗЗ і рівнем заліза в сироватці крові ( $ЛЗЗЗ = ЗЗЗЗ - ЗС$ ). Коефіцієнт насичення трансферину (КНТ) залізом визначали за формулою:  $КНТ = ЗС * 100 / ЗЗЗЗ \%$ . Рівень феритину в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) за набором Ferritin (ORGENTEC Diagnostika, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника. Вміст розчинних рецепторів до трансферину (sTfR) у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням стандартного набору Human sTfR ELISA (BioVendor, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника. Розраховували індекс sTfR/log феритин ( $> 1,5$  — латентний дефіцит заліза). Функцію зовнішнього дихання досліджували методом спірографії на апараті Spirolab III. Тип порушень зовнішнього дихання оцінювали на підставі показників життєвої ємності легень (ЖЄЛ), форсованої ЖЄЛ (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та індексу Тіффно (ІТ).

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті оцінки даних спірометрії пацієнтів, хворих на БА, встановили достовірну ( $p \leq 0,001$ ) різницю у значеннях основних показників функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ІТ, пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШВ)) між здоровими дітьми та хворими на БА. Так, показник ОФВ<sub>1</sub> у групі дітей, хворих на БА, становив  $75,55 \pm 0,44\%$ , а в групі практич-

Таблиця 1  
Частота виявлення дефіциту заліза в дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від показника ОФВ<sub>1</sub> (%)

Показник ОФВ <sub>1</sub>	Діти, хворі на бронхіальну астму		
	нормальний вміст заліза, n=57	латентний дефіцит заліза, n=70	дефіцит заліза, n=17
$\geq 80\%$	$36,84 \pm 2,05$	$5,71 \pm 0,97$	$5,88 \pm 0,98$
65–80%	$29,82 \pm 1,95$	$14,29 \pm 1,28$	$11,76 \pm 1,27$
50–65%	$17,54 \pm 1,67^*$	$34,29 \pm 1,95^*$	$29,41 \pm 1,95^*$
$< 50\%$	$15,79 \pm 1,31^*$	$45,71 \pm 2,34^*$	$58,82 \pm 2,68^*$

Примітка: \* —  $p < 0,05$  відносно пацієнтів із показником ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 80\%$ .

Таблиця 2

Розподіл дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від показника ОФВ<sub>1</sub> і розміру еритроцитів (%)

Показник ОФВ <sub>1</sub>	Розмір еритроцитів	
	нормоцитоз, MCV 80–100 фл	мікроцитоз, MCV <80 фл
≥80%	10,34±0,35*	7,07±0,71
65–80%	17,24±0,83	12,39±0,17
50–65%	48,27±1,35*	28,32±1,11
<50%	24,14±1,07*	52,21±1,08

Примітка: \* — p&lt;0,05 відносно пацієнтів із мікроцитозом.

но здорових — 96,46±0,38%; ПОШВ — відповідно 66,47±0,69% і 86,15±0,37%.

За отриманими даними, нормальний вміст сироваткового заліза зустрічався рідше порівняно з пацієнтами з показником ОФВ<sub>1</sub> ≥80%: у групі дітей, хворих на БА, з показником ОФВ<sub>1</sub> <50% — у 2,33 рази; у групі дітей з показником ОФВ<sub>1</sub> 50–65% — у 2,1 рази. Латентний дефіцит заліза зустрічався частіше порівняно з пацієнтами з показником ОФВ<sub>1</sub> ≥80%: у групі дітей, хворих на БА, з показником ОФВ<sub>1</sub> <50% — у 8 разів; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 50–65% — у 6 разів (табл. 1).

Під час порівняння показника ОФВ<sub>1</sub> залежно від значення MCV встановлено, що у пацієнтів із показником ОФВ<sub>1</sub> <50% мікроцитоз зустрічався у 52,21±1,08% випадків, а нормоцитоз — у 24,14±1,07%. Щодо дітей, хворих на БА, із показником ОФВ<sub>1</sub> ≥80% і нормоцитозом, то кількість таких пацієнтів становила 10,34±0,35% порівняно з тими, у кого виявлявся мікроцитоз (7,07±0,71%), (табл. 2).

Рівень сироваткового заліза був нижчим порівняно зі здоровими: у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 65–80% — на 18,03%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 50–65% — на 35,51%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> <50% — на 38,29%. ЗЗЗЗ сироватки була вищою порівняно зі здоровими: у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 65–80% — на 15%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 50–65% — на 21,87%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> <50% — на 27,63%. ЛЗЗЗ сироватки була вищою порівняно зі здоровими

дітьми: у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 65–80% — на 15,85%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 50–65% — на 28,04%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> <50% — на 36,97% (табл. 3).

За отриманими даними, показники ферокінези в обстежених дітей, хворих на БА, залежали від ступеня обструкції дихальних шляхів. Так, КНТ залізом був нижчим порівняно зі здоровими: у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> ≥80% — на 10,4%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 65–80% — на 18,48%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 50–65% — на 24,79%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> <50% — на 28,59%. Рівень феритину був вищим порівняно зі здоровими: у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> ≥80% — на 20,12%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 65–80% — на 12,85%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 50–65% — на 10,36%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> <50% — на 6,82%. Вміст sTfR був вищим порівняно зі здоровими: у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 65–80% — на 15,9%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 50–65% — на 35,61%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> <50% — на 41,88%. Відношення sTfR до феритину було вищим порівняно зі здоровими: у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 65–80% — на 48,59%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> 50–65% — на 57,19%; у групі дітей із показником ОФВ<sub>1</sub> <50% — на 61,67% (табл. 4).

У результаті вивчення взаємозв'язку між показниками обміну заліза та функції зовнішнього дихання виявлено в дітей, хворих на БА, позитивний середньої сили

Таблиця 3

Зіставлення рівнів сироваткового заліза, загальної та латентної залізо зв'язуючої здатності в дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від показника ОФВ<sub>1</sub>

Показник ОФВ <sub>1</sub>	Залізо, мкмоль/л	Загальна залізо зв'язуюча здатність, мкмоль/л	Латентна залізо зв'язуюча здатність, мкмоль/л
≥80%	14,93±0,92	62,37±0,98	46,37±0,95
65–80%	12,95±0,71*	69,30±0,82*	51,22±0,57*
50–65%	10,82±0,58*	75,39±0,27*	59,90±0,67*
<50%	9,75±0,31**	81,38±0,66**	68,39±0,47**
Здорові діти, n=40	15,8±0,40	58,9±0,89	43,1±0,77

Примітки: \* — p<0,05 відносно групи практично здорових дітей; \*\* — p<0,05 відносно пацієнтів з іншими показниками ОФВ<sub>1</sub>.

Таблиця 4

**Зіставлення показників ферокінези в дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня обструкції дихальних шляхів**

Показник ОФВ <sub>1</sub>	Коефіцієнт насичення трансферину залізом, %	Феритин, мкг/л	Рецептори трансферину, мкг/л	Рецептори трансферину/феритин, мг/мг
≥80%	24,28±0,95*	28,35±0,96*	1,93±0,04	1,92±0,13
65–80%	22,09±0,54*	27,08±0,91*	2,13±0,09*	2,49±0,15*
50–65%	20,38±0,36*	26,33±0,17*	2,78±0,21*	2,99±0,22*
<50%	19,35±0,59**	25,33±0,56*	3,08±0,1**	3,34±0,36**
Здорові діти, n=40	27,1±0,90	23,6±1,69	1,79±0,10	1,28±0,14

Примітки: \* –  $p < 0,05$  відносно групи практично здорових дітей; \*\* –  $p < 0,05$  відносно пацієнтів із показниками ОФВ<sub>1</sub> ≥80%.

зв'язок між рівнем сироваткового заліза та показником ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=0,356$  ( $p=0,031$ )) і ПОШВ ( $r_{xy}=0,429$  ( $p=0,042$ )). Також встановлено слабкий негативний зв'язок між ЗЗЗЗ сироватки та показником ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=-0,217$  ( $p=0,038$ )) і ПОШВ ( $r_{xy}=-0,514$  ( $p=0,046$ )), а також слабкий негативний зв'язок між ЛЗЗЗ сироватки і показником ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=-0,112$  ( $p=0,022$ )).

Під час дослідження показників ферокінези відмічено значний позитивний зв'язок між КНТ залізом і ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=0,621$  ( $p=0,026$ )), а також помірний зв'язок із ПОШВ ( $r_{xy}=0,422$  ( $p=0,033$ )). Виявлено позитивний зв'язок між рівнем феритину і показником ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=0,258$  ( $p=0,024$ )). Також нами встановлено негативний зв'язок між відношенням sTfR до феритину та показником ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=-0,374$  ( $p=0,036$ )) і ПОШВ ( $r_{xy}=-0,102$  ( $p=0,04$ )); а також сильний негативний зв'язок між рівнем sTfR і показником ОФВ<sub>1</sub>.

## Висновки

Проведеним дослідженням визначено, що мікроцитоз у дітей, хворих на БА, із тяжким ступенем обструкції дихальних шляхів зустрічався на 53,76% частіше, ніж у пацієнтів із нормоцитозом.

У дітей, хворих на БА, із тяжким і середнім ступенем обструкції дихальних шляхів (за показником ОФВ<sub>1</sub>) дефіцит заліза зустрічався відповідно в 10,1 раза і 5,02 раза частіше, ніж у пацієнтів із показником ОФВ<sub>1</sub> ≥80%.

Серед показників обміну заліза найбільш суттєвими були зміни КНТ залізом, що підтвердили значний позитивний зв'язок між КНТ залізом і ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=0,621$  ( $p=0,026$ )), а також помірний зв'язок із ПОШВ ( $r_{xy}=0,422$  ( $p=0,033$ )). Встановлено позитивний зв'язок між рівнем феритину і показником ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy}=0,258$  ( $p=0,024$ )).

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Bilovol OM. (2015). Vid metabolizmu zaliza — do pytan farmakologichnoi korektsii yoho defitsytu. *Liky Ukrainy*. 4 (190): 46–51. [Біловол ОМ. (2015). Від метаболізму заліза — до питань фармакологічної корекції його дефіциту. *Ліки України*. 4 (190): 46–51].
2. Dvoretzkiy LI. (2014). Anemiya u bolnykh hronicheskoy obstruktivnoy bolezniyu legkih: komorbidnost ili sistemnoye proyavlenie? *Pulmonologiya* 2: 5–11. [Дворецкий ЛИ. (2014). Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? *Пульмонология*. 2: 5–11].
3. Fedortsiv OE, Vasylieva NA, Voloshyn SB. (2014). Funktsiia zovnishnoho dykhannia u ditei z bronkhialnoi astmoiu. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 1. [Федорців ОЕ, Васильєва НА, Волошин СБ. (2014). Функція зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1].
4. Eissa SA, Mohammad AAE, Ibrahim SAE, Abd-Elgwad ER, Soliman NSAE. (2016). Iron deficiency anemia as a risk factor in childhood asthma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 65 (4): 733–737.
5. Elsayed WA, Essa E. (2017). Iron deficiency anemia, serum iron in children with bronchial asthma. *Zagazig University Medical Journal*. 23 (1).
6. Hale LP, Kant EP, Greer PK, Foster WM. (2012). Iron supplementation decreases severity of allergic inflammation in murine lung. *PLoS One*. 7 (9): e45667.
7. Madu AJ, Ughasoro MD. (2017). Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Medical Principles and Practice*. 26 (1): 1–9.

## Відомості про авторів:

**Дудник Вероніка Михайлівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 108. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>  
**Жмурчук Василь Миколайович** — асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 108. <https://orcid.org/0000-0002-3668-0277>

Стаття надійшла до редакції 28.04.2019 р.; прийнята до друку 29.08.2019 р.

## С.В. Кушніренко<sup>1</sup>, Н.В. Ольхович<sup>2</sup> Карнітиновий статус у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 3(79): 20-25; doi 10.15574/PP.2019.79.20

**For citation:** Kushnirenko SV, Olkhovich NV. (2019). Carnitine status in children with chronic kidney disease. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(79): 20-25. doi 10.15574/PP.2019.79.20

**Мета** — вивчення метаболічних основ прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей на підставі дослідження карнітинового статусу, визначення потенціальних кандидатів-маркерів прогресування ХХН.

**Пацієнти та методи.** У 38 дітей з ХХН 2–5 ст. віком від 2 до 17 років визначали концентрацію ацилкарнітинів у сухих плямах крові методом рідинної хроматографії тандемної мас-спектрометрії.

**Результати.** Певні метаболічні зміни діагностувалися в дітей, хворих на ХХН 2–5 ст. Чітка тенденція до зниження рівня вільного карнітину (C0) простежувалася на 4 ст. ХХН порівняно зі значеннями в пацієнтів із ХХН 2 ст. ( $p < 0,05$ ), досягаючи мінімуму в пацієнтів із ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ). Динаміка рівня ацетилкарнітину C2 мала хвилюподібний характер, збільшившись в 1,7 раза в пацієнтів із ХХН 3 ст. порівняно з ХХН 2 ст. ( $p < 0,05$ ), набувши тенденції до зниження в пацієнтів із ХХН 4–5 ст. Під час оцінки співвідношення ацетилкарнітину до вільного карнітину простежувалося наочне збільшення показника від 0,47 при ХХН 2 ст. до 0,79 при ХХН 3 ст. і до 1,05 при ХХН 5 ст. Найбільш показовою виявилася динаміка C5DC (глутарилкарнітину) і C6DC (3-метилглутаконілкарнітину), які продемонстрували достовірну різницю у значеннях між усіма групами пацієнтів, поступово збільшуючись від ХХН 2 ст. і досягаючи максимуму значень у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності.

**Висновки.** Метаболічне профілювання карнітинового статусу крові дає змогу виявити значний зв'язок між тяжкістю uszkodження нирок і рівнем ацилкарнітинів у дітей з ХХН. Ідентифіковано ситуації, що припускають як перевиробництво, так і дефіцит, які відбуваються на системному рівні. Визначено потенціальні кандидати-маркери прогресування ХХН: ацилкарнітини — C5DC (глутарилкарнітин), C6DC (3-метилглутаконілкарнітин).

Пацієнти, залучені у дослідження, та/або їхні батьки дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Дослідження схвалено комітетом з біоетики Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1 і відповідало етичним і морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** карнітиновий статус, діти, хронічна хвороба нирок.

### Carnitine status in children with chronic kidney disease

S.V. Kushnirenko<sup>1</sup>, N.V. Olkhovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SE «Institute for Genetic and Regenerative Medicine NAMS of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to study the metabolic basis of the progression of chronic kidney disease (CKD) in children based on a study of carnitine status, to identify potential candidate markers of CKD progression.

**Patients and methods.** The concentration of acylcarnitines in dry blood spots was determined in 38 children with CKD 2–5 st. aged from 2 to 17 by liquid chromatography tandem mass spectrometry.

**Results.** Certain metabolic changes were diagnosed in children with CKD 2–5 st. A clear tendency to a decrease in the free carnitine (C0) level begins to be traced at 4 st. CKD in comparison with the values obtained in patients with CKD 2 st. ( $p < 0.05$ ), reaching a minimum in patients with CKD 5 st. ( $p < 0.05$ ). The dynamics of the acetylcarnitine C2 level was wave-like, increasing 1.7 times in patients with CKD 3 st. in comparison with CKD 2 st. ( $p < 0.05$ ), acquiring a tendency to decrease in patients with CKD 4–5 st. When assessing the ratio of acetylcarnitine to free carnitine, a clear increase was observed from 0.47 for CKD 2 st. up to 0.79 with CKD 3 st. and up to 1.05 with CKD 2–5 st. The most indicative was the dynamics of C5DC (glutaryl carnitine) and C6DC (3-methylglutaconyl carnitine), which showed a significant difference in values between all groups of patients, gradually increasing from CKD 2 st. and reaching maximum values in patients with end-stage renal disease.

**Conclusions.** The metabolic profiling of the carnitine status of the blood allows us to determine a significant relationship between the severity of kidney damage and the level of acylcarnitines in children with CKD. Situations allowing both overproduction and shortages and occurring at the system level have been identified. Potential candidates for CKD progression were identified: acylcarnitines — C5DC (glutaryl carnitine), C6DC (3-methylglutaconyl carnitine).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest were declared by the authors.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** carnitine status, children, chronic kidney disease.

### Карнітиновий статус у дітей с хронической болезнью почек

С.В. Кушніренко<sup>1</sup>, Н.В. Ольхович<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», г. Киев

**Цель** — изучение метаболитических основ прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у детей на основании исследования карнитинового статуса, определение потенциальных кандидатов-маркеров прогрессирования ХБП.

**Пациенты и методы.** У 38 детей с ХБП 2–5 ст. в возрасте от 2 до 17 лет определена концентрация ацилкарнитин в сухих пятнах крови методом жидкостной хроматографии тандемной масс-спектрометрии.

**Результаты.** Определенные метаболитические изменения диагностировались у детей с ХБП 2–5 ст. Четкая тенденция к снижению уровня свободного карнитина (C0) прослеживалась на 4 ст. ХБП в сравнении со значениями у пациентов с ХБП 2 ст. ( $p < 0,05$ ), достигая минимума у пациентов с ХБП 5 ст. ( $p < 0,05$ ). Динамика уровня ацетилкарнитина C2 имела волнообразный характер, увеличившись в 1,7 раза у пациентов с ХБП 3 ст. в сравнении с ХБП 2 ст. ( $p < 0,05$ ), приобретая тенденцию к снижению у пациентов с ХБП 4–5 ст. При оценке соотношения ацетилкарнитина к свободному карнитину прослеживалось наглядное увеличение показателя от 0,47 при ХБП 2 ст. до 0,79 при ХБП 3 ст. и до 1,05 при ХБП 5 ст. Наиболее показательной оказалась динамика C5DC (глутарилкарнитина) и C6DC (3-метилглутаконилкарнитина), которые продемонстрировали достоверную разницу в значениях между всеми группами пациентов, постепенно увеличиваясь от ХБП 2 ст. и достигая максимума у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.



**Выводы.** Метаболическое профилирование карнитинового статуса крови позволяет определить значительную связь между тяжестью повреждения почек и уровнем ацилкарнитин у детей с ХБП. Идентифицированы ситуации, допускающие как перепроизводство, так и дефицит, которые происходят на системном уровне. Определены потенциальные кандидаты — маркеры прогрессирования ХБП: ацилкарнитины — C5DC (глутарилкарнитин), C6DC (3-метилглутаконилкарнитин).

Пациенты, привлеченные в исследование, и/или их родители дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Исследования одобрены комитетом по биоэтике Киевской городской детской клинической больницы № 1 и отвечали этическим и морально-правовым требованиям в соответствии с приказом МЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** карнитиновый статус, дети, хроническая болезнь почек.

## Вступ

Утеперішній час серед механізмів прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) велике значення мають порушення функції судинного ендотелію як локально в нирці, так і в системному руслі. У чисельних експериментальних і клінічних працях доведено, що саме активований судинний ендотеліє є тією структурно-функціональною одиницею, яка об'єднує процеси запалення з внутрішньосудинною коагуляцією, фібринолізом і реологічними порушеннями в нирці [2].

При цьому ендотеліальна дисфункція є одним із провідних ланцюгів у патогенезі хвороб нирок імунного і неімунного генезу.

Чисельні дослідження з вивчення ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку патологічного процесу проведені в пацієнтів із діабетичною нефропатією, артеріальною гіпертензією, різними формами гломерулонефритів [1, 4]. У публікаціях останніх років висвітлені питання впливу змін метаболічного амінокислотного профілю і карнітинового статусу на ендотеліальну дисфункцію і прогресування ХХН діабетичного і недіабетичного походження, висуваючи на роль кандидатів-маркерів прогресування ХХН аргінін і його похідні, цитрулін, 5-оксопролін, глутарилкарнітин [8].

Аналіз даних наукових праць дає змогу припустити наявність спільності патологічних процесів, які індукують ушкодження ендотелію (ішемія, оксидативний стрес, гемодинамічні порушення, нейромедіаторний вплив, вплив метаболічного профілю), що приводить до порушення цілісності ендотелію, вазоконстрикції, вироблення медіаторів проліферації, адгезії і запалення, підвищення тромбоутворення та активно стимулює склеротичні процеси в нирковій тканині [3, 12].

**Мета** дослідження — вивчення метаболічних основ прогресування ХХН у дітей на підставі дослідження карнітинового статусу, визначення потенціальних кандидатів-маркерів прогресування ХХН для більш ефективного і патогенетично обґрунтованого використання сучасних можливостей метаболічної та дієто-

нутриційної терапії для корекції відповідних метаболічних порушень, попередження виникнення небажаних наслідків і уповільнення прогресування ХХН.

## Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 38 дітей з ХХН 2–5 ст. віком від 2 до 17 років ( $7,3 \pm 0,3$  року), які перебували на стаціонарному й амбулаторному лікуванні в Київському міському дитячому нефрологічному центрі. Чоловічої статі було 24 (63,2%) особи, жіночої — 14 (36,8%).

Стадії ХХН визначали відповідно до клінічних рекомендацій для ХХН NKF-KDOQI (2002) і останнього перегляду у 2012 р. (KDIGO, 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [6, 11]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою Шварца (Creatinine-based «Bedside Schwartz» equation 2009), що стало підставою для розподілу їх за стадіями безвідносно до діагнозу, відповідно до класифікації ХХН.

Формуванню ХХН у дітей передували такі нозології: вроджені вади розвитку нирок і сечової системи (73,7% хворих), аутосомно-рецесивна полікістозна хвороба нирок (10,5% хворих), нефронофтиз Фанконі (5,3% хворих), хронічний гломерулонефрит, змішана форма, хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит, синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля. Детальна характеристика хворих наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

### Клінічна характеристика пацієнтів

Параметри	Кількість
Вік	$7,3 \pm 0,3$
Стать (чоловіча/жіноча)	24/14
Етіологія ХХН (абс./%):	
— вроджені вади розвитку нирок і сечової системи	28/73,7
— аутосомно-рецесивна полікістозна хвороба нирок	4/10,5
— нефронофтиз Фанконі	2/5,3
— хронічний гломерулонефрит, змішана форма	2/5,3
— хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит	1/2,6
— синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля	1/2,6



Пацієнти, залучені в дослідження, та їхні батьки дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Дослідження схвалено комітетом із біоетики Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1 та відповідало етичним і морально-правовим вимогам наказу МОЗ України від 01.11.2000 № 281.

Статус карнітину визначали на базі ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України». Визначення ацилкарнітинів і сукцинілацетону проводили в сухих плямах крові методом тандемної мас-спектрометрії. Концентрацію ацилкарнітинів визначали в сухих плямах крові методом рідинної хроматографії тандемної мас-спектрометрії з дериватизацією на рідинному хроматографі Dionex (США) мас-спектрометрі API SCIEX 2000 (США) з використанням набору реагентів Chromsystems MassChrom® Amino Acids and Acylcarnitines from Dried Blood – LC-MS/MS (Німеччина). Підготовку зразків і вимірювання концентрації метаболітів проводили відповідно до протоколу виробника. Зразки сухих плям крові збирали на паперові бланки Whatman № 903 шляхом рівномірного просочення. Після отримання плям крові бланки висушували протягом 4 год. у горизонтальному положенні на чистій поверхні, без стороннього впливу сонячних променів або тепла. Висушені зразки до аналізу зберігали за температури +4°С не довше ніж 6 місяців. Досліджували сухі плями крові, які набрали і зберігали за всіх належних умов. Методом тандемної мас-спектрометрії визначали концентрацію таких ацилкарнітинів: карнітину (C0), ацетилкарнітину (C2), пропіонілкарнітину (C3), малонілкарнітину (C3DC), ізобутирилкарнітину (C4), метилмалонілкарнітину (C4DC), ізовалерил-2-метилбутирилкарнітину (C5), глутарилкарнітину (C5DC), 3-гідрокси-ізовалерил-2-метил-3-гідрокси-бутирилкарнітину (C5OH), ізовалерилкарнітину (C5:1), гексанойлкарнітину (C6), 3-метилглутаконілкарнітину (C6DC), октанойлкарнітину (C8), октенойлкарнітину (C8:1), деканойлкарнітину (C10), декенойлкарнітину (C10:1), декадіенойлкарнітину (C10:2), додеканойлкарнітину (C12), додекенойлкарнітину (C12:1), тетрадеканойлкарнітину (C14), 3-гідрокси-тетрадеканойлкарнітину (C14OH), тетрадекенойлкарнітину (C14:1), тетрадекадіенойлкарнітину (C14:2), гексадеканойлкарнітину (C16), 3-гідрокси-гексадекенойлкарнітину (C16OH), гексадекенойлкарнітину (C16:1), 3-гідрокси-гексадекенойлкарнітину (C16:1OH), стеаройлкарнітину (C18), олеїлкарнітину

(C18:1), 3-гідрокси-олеїлкарнітину (C18:1OH), лінолеїлкарнітину (C18:2).

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням пакету сучасних прикладних програм для статистичного аналізу і обробки даних Statistica 6.0 з використанням параметричного методу оцінки відмінностей середніх двох вибірок за критерієм Стюдента і наводили у формі таблиць. Для оцінки достовірності отриманих результатів прийнятий рівень значущості  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Уперше в Україні вивчено карнітиновий статус дітей, хворих на ХХН 2–5 ст. Дані наведено в таблиці 2. Чітка тенденція до зниження рівня вільного карнітину (C0) простежувалася на 4 ст. ХХН порівняно зі значеннями в пацієнтів із ХХН 1 ст. ( $p < 0,05$ ), досягаючи мінімуму в пацієнтів із ХХН 5 ст., які отримують гемодіаліз (ГД) ( $p < 0,05$ ), що підтверджує результати багатьох досліджень пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН). Рівень C0 у пацієнтів із ХХН 5 ст. дорівнював  $12,97 \pm 1,68 \mu\text{M}$  при нижній референції, запропонованій методом тандемної хроматомас-спектрометрії —  $10 \mu\text{M}$ . А якщо керуватися настановами KDIGO Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update, то майже всі пацієнти, починаючи з ХХН 2 ст., мали дефіцит карнітину. Дані наведено в таблиці 3. Індивідуальний аналіз пацієнтів із ХХН 5 ст. показав, що 2 із 9 пацієнтів із ХХН 5 ст. мали наднизькі рівні вільного карнітину  $4,422\text{--}6,684 \mu\text{M}$ , з часом на нирковозамісній терапії (НЗТ) 1–2 роки. У переважній більшості пацієнтів (4 особи) час на НЗТ на момент обстеження становив 1 рік, у 3 пацієнтів — 2 роки, в 1 пацієнта — 5 років, ще в 1 пацієнта — 11 років. Динаміка рівня ацетилкарнітину C2 мала хвилеподібний характер, збільшившись в 1,7 раза в пацієнтів із ХХН 3 ст. порівняно з ХХН 2 ст. ( $p < 0,05$ ), набувши тенденції до зниження в пацієнтів із ХХН 4–5 ст. Але під час оцінки співвідношення ацетилкарнітину до вільного карнітину простежувалося наочне збільшення показника з 0,47 при ХХН 2 ст. до 0,79 при ХХН 3 ст. і до 1,05 при ХХН 5 ст. Вміст пропіонілкарнітину C3 поступово зменшувався в дітей, починаючи з рівня  $1,25 \pm 0,10 \mu\text{M}$  при ХХН 2 ст. і досягаючи мінімального рівня при ХХН 5 ст. на ГД —  $0,46 \pm 0,06 \mu\text{M}$  ( $p < 0,05$ ). Рівні малонілкарнітину (C3DC) та ізобутирилкарнітину (C4) залишалися стабільними в

пацієнтів із ХХН 2–5 ст. Водночас, найвищий рівень метилмалонілкарнітину (C4DC) реєструвався в пацієнтів із ХХН 2 ст., що достовірно відрізнялося від результатів у пацієнтів із ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ). А рівень ізовалерил-2-метилбутирилкарнітину (C5) достовірно був вищим у пацієнтів із ХХН 2 ст. порівняно з ХХН 3 ст. C5DC — глутарилкарнітин продемонстрував достовірну різницю у значеннях між усіма групами пацієнтів, збільшуючись від  $0,14 \pm 0,02 \mu\text{M}$  у пацієнтів із ХХН 2 ст. до  $0,25 \pm 0,05 \mu\text{M}$  у пацієнтів із ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ), до  $0,27 \pm 0,04 \mu\text{M}$  у пацієнтів із ХХН 4 ст. ( $p < 0,05$ ) і досягнувши максимуму значень у пацієнтів із ХХН V ст. —  $0,69 \pm 0,14 \mu\text{M}$  ( $p < 0,05$ ).

Глутарилкарнітин у плямах сухої крові використовується як біомаркер для скринінгу глутарової ацидурії типу I. Він є єдиним маркером скринінгу для цього стану, і різні патологічні стани можуть впливати на метаболізм C5DC [5, 7]. Останнім часом підвищення глутарилкарнітину реєструється у випадках ниркової недостатності. Matsumoto M. et al. у журналі «Pediatric International» (2018 р.) опублікували статтю, в якій висвітлили результати обстеження скринінгу новонароджених [9]. Високий рівень глутарилкарнітину асоціювався з виявленою двобічною нирковою гіпоплазією і порушеною функцією нирок. Глутарова ацидурія типу I включена в групу захворювань, що виявляються в деяких країнах шляхом розширеного скринінгу новонароджених протягом останніх 15 років. Lundin U. і Weinberger K. у публікації 2018 р. «Towards metabolic biomarkers for diagnosis and prognosis of CKD» висвітлили питання кандидатів-біомаркерів діагностики і прогресування ХХН, аргументуючи трансляційними доказами потенціальну роль глутарилкарнітину, на підставі популяційного дослідження KORA F4 і невеликого спеціалізованого дослідження, проведеного у британських близнюків [8]. Також у дослідженні UrosysteOmics деякі види ацилкарнітинів, такі як глутарилкарнітин (C5DC) або пеларгонілкарнітин (C9), показали значно вищі рівні в пацієнтів із пізнішими стадіями захворювань нирок, незалежно від етіології — для ХХН діабетичного і недіабетичного походження. Таким чином, глутарилкарнітин (C5DC) можна розглядати як найбільш значущий потенціальний маркер-кандидат прогресування ХХН у класі метаболітів. Водночас, глутарилкарнітин як дикарбонове з'єднання може бути просто продуктом ω-окислення жир-

них кислот, тобто побічним ефектом окислювального стресу.

Рівні C5OH (3-гідрокси-ізовалерил-2-метил-3-гідроксибутирилкарнітину) і C5:1 (ізовалерилкарнітину) залишалися стабільними в пацієнтів із ХХН 2–5 ст. Найнижчі значення гексаноїлкарнітину (C6) реєструвалися в пацієнтів із ХХН 2 ст., на відміну від показників у пацієнтів із ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ), але не відрізнялися від значень у пацієнтів із ХХН 4–5 ст. Водночас, значення C6DC (3-метилглутаконілкарнітин), як і глутарилкарнітину, достовірно відрізнялися в пацієнтів із ХХН 2 ст.  $0,10 \pm 0,01 \mu\text{M}$ , від значень пацієнтів із ХХН 3–5 ст. ( $p < 0,05$ ), що дає підстави розглядати C6DC (і C5DC) як потенціальний маркер-кандидат прогресування ХХН. Рівень октаноїлкарнітину (C8) достовірно був нижчим у пацієнтів із ХХН 2 ст. порівняно з показниками в пацієнтів із ХХН 3 ст. і ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ). Октаноїлкарнітин (C8:1) мав тільки тенденцію до збільшення в міру прогресування ХХН. Динаміка деканоїлкарнітину (C10) мала хвилюподібний характер: збільшившись з  $0,19 \pm 0,03 \mu\text{M}$  при ХХН 2 ст. до  $0,35 \pm 0,04 \mu\text{M}$  при ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ) і зафіксувавшись на значеннях  $0,21 \pm 0,05 \mu\text{M}$  у пацієнтів із ХХН 4–5 ст. Рівень деканоїлкарнітину (C10:1) в пацієнтів із ХХН 2 ст. удвічі був нижчим, ніж у пацієнтів із ХХН 3 ст., і в 1,4 раза порівняно зі значеннями в пацієнтів із ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ). Вміст C10:2 (декадієноїлкарнітину), C12:1 (додеканоїлкарнітину), C14 (тетрадеканоїлкарнітину), C14:1 (тетрадеканоїлкарнітину), C14:2 (тетрадекадієноїлкарнітину) і C16 (гексадеканоїлкарнітину) мали тенденцію до збільшення в міру зниження ШКФ, але достовірної різниці між групами пацієнтів не отримано. Рівень C12 (додеканоїлкарнітину) в пацієнтів із ХХН 2 ст. достовірно був нижчим за відповідні значення в пацієнтів із ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ). А рівень C14OH (3-гідрокси-тетрадеканоїлкарнітину) у пацієнтів із ХХН 2 ст. достовірно відрізнявся від показників у пацієнтів із ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ). Значення C16OH (3-гідрокси-гексадеканоїлкарнітину) в пацієнтів із ХХН 3 ст. достовірно були вищими, ніж у пацієнтів із ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ). Рівень C16:1OH (3-гідрокси-гексадеканоїлкарнітину) в пацієнтів із ХХН 2 ст. дорівнював  $0,09 \pm 0,01 \mu\text{M}$  і достовірно не відрізнявся від показників у пацієнтів з іншими стадіями ХХН. А пацієнти з ХХН 3 ст. мали значення C16:1OH  $0,11 \pm 0,02 \mu\text{M}$ , що достовірно

Таблиця 2

## Вміст карнітину й ацилкарнітинів у дітей з хронічними хворобами нирок 2–5 ст.

Показник	ХХН 2 ст. (n=7)	ХХН 3 ст. (n=11)	ХХН 4 ст. (n=11)	ХХН 5 ст. (n=9)
C0	28,62±1,46* <sup>o</sup>	27,17±1,30*	20,50±2,42*	12,97±1,68
C2	13,61±1,10 <sup>^</sup>	22,63±4,59	16,16±2,23	13,56±1,93
C3	1,25±0,10*	1,10±0,16*	0,99±0,19*	0,46±0,06
C3DC	0,46±0,24	0,24±0,04	0,28±0,04	0,33±0,06
C4	0,38±0,04	0,41±0,05	0,47±0,08	0,54±0,09
C4DC	0,87±0,16*	0,70±0,12	0,61±0,09	0,55±0,03
C5	0,35±0,02 <sup>^</sup>	0,28±0,03	0,42±0,08	0,30±0,06
C5DC	0,14±0,02* <sup>^o</sup>	0,25±0,05*	0,27±0,04*	0,69±0,14
C5OH	0,44±0,07	0,36±0,08	0,32±0,03	0,38±0,05
C5:1	0,10±0,01	0,09±0,00	0,14±0,02	0,14±0,02
C6	0,11±0,01 <sup>^</sup>	0,16±0,01	0,14±0,02	0,13±0,02
C6DC	0,10±0,01* <sup>^o</sup>	0,18±0,03*	0,20±0,03*	0,44±0,07
C8	0,14±0,02* <sup>^</sup>	0,3±0,02	0,21±0,06	0,22±0,03
C8:1	0,13±0,03	0,12±0,02	0,16±0,02	0,17±0,02
C10	0,19±0,03 <sup>^</sup>	0,35±0,04*	0,21±0,05	0,21±0,02
C10:1	0,15±0,02* <sup>^</sup>	0,31±0,02	0,21±0,06	0,27±0,03
C10:2	0,07±0,01	0,10±0,02	0,07±0,01	0,09±0,01
C12	0,11±0,01 <sup>^</sup>	0,16±0,02	0,13±0,02	0,14±0,02
C12:1	0,09±0,02	0,13±0,03	0,12±0,03	0,11±0,01
C14	0,12±0,02	0,15±0,02	0,13±0,02	0,14±0,03
C14OH	0,04±0,00*	0,06±0,01	0,06±0,01	0,07±0,01
C14:1	0,09±0,01	0,17±0,04	0,11±0,02	0,14±0,02
C14:2	0,07±0,01	0,1±0,02	0,10±0,02	0,08±0,01
C16	0,85±0,16	1,15±0,23	0,83±0,08	0,75±0,16
C16OH	0,05±0,01	0,07±0,01*	0,05±0,01	0,04±0,00
C16:1	0,1±0,02	0,06±0,01	0,09±0,02	0,06±0,01
C16:1OH	0,09±0,01	0,11±0,02	0,06±0,01 <sup>^</sup>	0,08±0,01
C18	0,48±0,07	0,92±0,26	0,57±0,04	0,66±0,2
C18:1	0,76±0,07 <sup>o</sup>	1,04±0,20	1,05±0,08	0,69±0,17
C18:1OH	0,03±0,00 <sup>^</sup>	0,07±0,01*	0,05±0,01	0,03±0,00
C18:2	0,37±0,06	0,32±0,05	0,34±0,05	0,29±0,08

Примітки: \* – достовірність розбіжностей  $z < 0,05$  порівняно з ХХН 5 ст.; ^ – достовірність розбіжностей  $z < 0,05$  порівняно з ХХН 3 ст.; ° – достовірність розбіжностей  $z < 0,05$  порівняно з ХХН 4 ст.

Таблиця 3

## Нормальні рівні сироваткового карнітину (μmol/L) (KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update)

Пацієнти	Вільний карнітин	Загальний карнітин
Новонароджені	26–76	35–102
Діти	41,4±10,0	56,2±11,4
Підлітки жіночої статі	39,3±8,1	53,2±8,9
Підлітки чоловічої статі	39,6±9,3	53,5±10,5
Дорослі жінки	19,3–53,9	28,1–66,4
Дорослі чоловіки	34,8–69,5	44,2–79,3

відрізнялося від зменшеного рівня відповідного показника в пацієнтів із ХХН 4 ст. ( $p < 0,05$ ). Рівні C18:1 (олеїлкарнітину) і C18:1OH (3-гідрокси-олеїлкарнітину) в пацієнтів із ХХН 2 ст. достовірно були нижчими за відповідні показники в пацієнтів із ХХН 4 ст. і ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ). Вміст лінолеїлкарнітину (C18:2) зали-

шався стабільним у пацієнтів із ХХН 2–5 ст.

Таким чином, певні зміни в дослідженнях метаболоміки, пов'язаних із нефрологією, спостерігалися в класі сполук ацилкарнітинів, яким в основній біохімії не приділяли значної уваги, однак вони стали частиною стандартного діагностичного репертуару з початку епохи мас-спектрометрії в скринінгу новонароджених. Довголанцюгові жирні кислоти є основними субстратами для β-окислення в мітохондріях і, як наслідок, одним із основних джерел енергії в клітині. Однак вони не здатні перетинати подвійну мембрану мітохондрій у вигляді вільних жирних кислот без участі карнітину. Певні метаболомічні зміни діагностувалися в дітей, хворих на ХХН 2–5 ст. Чітка тенденція до зниження рівня вільного карнітину (C0) простежувалася на 4 ст. ХХН порівняно зі значеннями в пацієнтів із ХХН II ст. ( $p < 0,05$ ), досягаючи мінімуму в пацієнтів із ХХН 5 ст., які отримують ГД ( $p < 0,05$ ), що підтверджує результати досліджень у пацієнтів із ТСНН [8, 10]. Рівень C0 у пацієнтів із ХХН 5 ст. становив  $12,97 \pm 1,68 \mu\text{M}$  при нижній референції, запропонованій методом тандемної мас-спектрометрії –  $10 \mu\text{M}$ , хоча час перебування на НЗТ у 77,8% пацієнтів був у діапазоні 1–2 роки. А якщо керуватися настановами KDIGO Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update, то майже всі пацієнти, починаючи з ХХН 2 ст., мали дефіцит карнітину. Динаміка рівня ацетилкарнітину C2 мала хвилюподібний характер, збільшившись у 1,7 раза в пацієнтів із ХХН 3 ст. порівняно з ХХН 2 ст. ( $p < 0,05$ ), набувши тенденції до зниження в пацієнтів із ХХН 4–5 ст. Але під час оцінки співвідношення ацетилкарнітину до вільного карнітину простежувалося наочне збільшення показника з 0,47 при ХХН 2 ст. до 0,79 при ХХН 3 ст. і до 1,05 при ХХН 5 ст. Найбільш показово виявилася динаміка C5DC (глутарилкарнітину) і C6DC (3-метилглутаконілкарнітину), які показали достовірну різницю в значеннях між усіма групами пацієнтів, поступово збільшуючись від ХХН 2 ст. і досягаючи максимуму значень у пацієнтів із ТСНН. Аргументуючи трансляційними доказами, отриманими в популяційному дослідженні KORA F4, UrosysteOmics і невеликому спеціалізованому дослідженні, проведеному у британських близнюків, можна розглядати C5DC (глутарилкарнітин) і C6DC (3-метилглутаконілкарнітин) як найбільш значущі потенціальні маркери-кандидати прогресування ХХН у класі метаболітів.

При цьому кандидати в маркери, безумовно, можуть мати значний потенціал у клінічній хімії, особливо якщо вони будуть успішно відтворені в незалежних клінічних когортах і ретельно вивчені в дослідженнях, спеціально призначених для перевірки їх прогностичної цінності.

## Висновки

Метаболомічне профілювання карнітиново-го статусу крові дає змогу виявити значний

зв'язок між тяжкістю ушкодження нирок і рівнем ацилкарнітинів у дітей з ХХН. Ідентифіковано ситуації, що припускають як перевиробництво, так і дефіцит, які відбуваються на системному рівні. Визначено потенціальні кандидати — маркери прогресування ХХН: ацилкарнітини — C5DC (глутарилкарнітин), C6DC (3-метилглутаконілкарнітин).

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Kostyushina IS, Komarova OV, Mazo AM et al. (2013). Role of central hemodynamic parameters, intimal medial thickness and endothelial dysfunction in children with renal arterial hypertension. *Pediatric pharmacology*. 10 (3): 32–37. [Костюшина ІС, Комарова ОВ, Мазо АМ і др. (2013). Роль показателів центральної гемодинаміки, товщини комплексу інтима-медіа і ендотеліальної дисфункції у дітей з ренальною артеріальною гіпертензією. *Педіатрична фармакологія*. 10 (3): 32–37].
2. Sivtseva EM. (2011). Role of endothelial dysfunction in the progression of chronic kidney diseases in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 1: 47–53. [Сивцева ЕМ. (2011). Роль ендотеліальної дисфункції в прогресуванні хронічних захворювань почек у дітей. *Російський вестник перинатології і педіатрії*. 1: 47–53].
3. Smirnov IE, Kucherenko AG, Komarova OV. (2014). Biomarkers of the formation of nephrosclerosis in chronic kidney disease in children. *Russian Pediatric Journal*. 17 (6): 10–15. [Смирнов ІЕ, Кучеренко АГ, Комарова ОВ. (2014). Біомаркери формування нефросклероза при хронічній хворобі почек у дітей. *Російський педіатричний журнал*. 17 (6): 10–15].
4. Hogas SM, Voroneanu L, Serban DN et al. (2010). Methods and potential biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a critical approach. *Journal of the American Society of Hypertension*. 4 (3): 116–127.
5. Heringer J, Boy N, Burgard P et al. (2015). Newborn screening for glutaric aciduria type I: benefits and limitations. *Int J Neonatal Screen*. 1 (2): 57–68.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl*. 3: 1–150.
7. Kolker S, Christensen E, Leonard JV et al. (2011). Diagnosis and management of glutaric aciduria type I — revised recommendations. *J Inher Metab Dis*. 34 (3): 677–694.
8. Lundin U, Weinberger KM. (2018). Towards metabolic biomarkers for the diagnosis and prognosis of CKD. URL: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-nephropathy/towards-metabolic-biomarkers-for-the-diagnosis-and-prognosis-of-ckd>.
9. Matsumoto M, Awano H, Bo R et al. (2018). Renal insufficiency mimicking glutaric acidemia type 1 on newborn screening. *Pediatr Int*. 60 (1): 67–69.
10. Miyamoto Y, Miyazaki T, Honda A et al. (2016). Retention of acetylcarnitine in chronic kidney disease causes insulin resistance in skeletal muscle. *J Clin Biochem Nutr*. 59 (3): 199–206.
11. National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 39 (1): 17–31.
12. Noone D, Licht C. (2014). Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatric Nephrology*. 29 (5): 779–792.

## Відомості про авторів:

**Кушніренко Стелла Вікторівна** — к.мед.н., доц. каф. нефрології та нирково-замісної терапії, декан терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 205-48-39 <https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>.

**Ольхович Наталія Вікторівна** — д.біол.н., гол.н.с., зав. лабораторією метаболоміки ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини» НАМН України.

Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 67; тел. (044) 468-75-50.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2019 р., прийнята до друку 07.09.2019 р.

## УВАГА!

Передплату (з кур'єрською доставкою) можна оформити на сайті підписного агентства «АС-Медиа» web: [www.smartpress.com.ua/](http://www.smartpress.com.ua/) або за тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — відділ продажів. Передплатний індекс «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» — **22811**



В.М. Дудник, О.О. Зборовська, О.В. Бур'ян

## Оцінка стану серця та нирок як цільових органів у дітей з первинною артеріальною гіпертензією

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019.3(79):26-31; doi 10.15574/PP.2019.79.26

**For citation:** Dudnyk VM, Zborovska OO, Burian OV. (2019). Assessment of the state of heart and kidney as target organs in hypertensive children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(79): 26-31. doi 10.15574/PP.2019.79.26

**Мета** — оцінити функціональний стан цільових органів у дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 41 підлітка віком від 13 до 17 років з артеріальною гіпертензією, яких лікували у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. Пацієнтів основної групи поділили залежно від: ступеня артеріальної гіпертензії — 66% з артеріальною гіпертензією I ступеня (n=27) і 34% — II ступеня (n=14); клінічної форми — 73% із лабільною (n=30) і 27% зі стабільною гіпертензією (n=11); індексу маси тіла — 46% із нормальною (n=19), 15% із надмірною масою тіла (n=6) і 39% з ожирінням (n=16). Контрольну групу становили 30 практично здорових однолітків.

Для оцінки стану органів-мішеней використали клініко-анамнестичний метод, інструментальний (ехокардіографія, добовий моніторинг артеріального тиску), лабораторний (мікроальбумінурія в добовій сечі), статистичний — критерій Стьюдента, точний метод Фішера, відношення шансів.

**Результати.** У дітей з артеріальною гіпертензією товщина задньої стінки лівого шлуночка ( $9,92 \pm 0,22$  мм), міжшлуночкової перетинки ( $9,8 \pm 0,2$  мм) та індекс маси міокарда лівого шлуночка ( $75,98 \pm 1,83$  г/м<sup>2</sup>) були достовірно вищими ( $P < 0,05$ ), ніж у здорових дітей контрольної групи ( $7,44 \pm 0,2$  мм,  $7,7 \pm 0,2$  мм,  $60,14 \pm 1,40$  г/м<sup>2</sup> відповідно). Товщина задньої стінки лівого шлуночка в дітей зі стабільною ( $10,6 \pm 0,5$  мм) і артеріальною гіпертензією II ступеня ( $10,7 \pm 0,3$  мм), а також у пацієнтів з ожирінням ( $10,53 \pm 0,3$  мм) була достовірно вищою ( $P < 0,05$ ), ніж у дітей з лабільною формою ( $9,4 \pm 0,2$  мм), артеріальною гіпертензією I ступеня ( $9,5 \pm 0,3$  мм) та нормальною й надмірною масою тіла ( $9,5 \pm 0,31$  мм і  $9,5 \pm 0,58$  мм відповідно). Товщина міжшлуночкової перетинки в дітей, які мали стабільну ( $10,5 \pm 0,5$  мм), артеріальну гіпертензію II ступеня ( $10,5 \pm 0,3$  мм), а також ожиріння ( $10,43 \pm 0,32$  мм), була достовірно вищою ( $P < 0,05$ ), ніж у пацієнтів із лабільною формою ( $9,4 \pm 0,2$  мм), артеріальною гіпертензією I ступеня ( $9,5 \pm 0,3$  мм), а також із нормальною й надмірною масою тіла ( $9,38 \pm 0,29$  мм і  $9,45 \pm 0,4$  мм відповідно). Середній рівень мікроальбумінурії в дітей основної групи ( $22,92 \pm 1,96$  мг/л) був вищим більш ніж у 2 рази ( $P < 0,05$ ) порівняно зі здоровими дітьми ( $10,23 \pm 1,49$  мг/л). У пацієнтів зі стабільною ( $31,3 \pm 4,8$  мг/л), артеріальною гіпертензією II ступеня ( $28,3 \pm 3,1$  мг/л), у пацієнтів з ожирінням ( $29,96 \pm 3,52$  мг/л) рівень мікроальбумінурії був приблизно у більш ніж 1,5 рази вищим ( $P < 0,05$ ), ніж у пацієнтів із лабільною ( $19,8 \pm 1,8$  мг/л), артеріальною гіпертензією I ступеня ( $20,1 \pm 2,0$  мг/л), а також нормальною і надмірною масою тіла ( $18,33 \pm 2,28$  мг/л і  $18,66 \pm 2,93$  мг/л відповідно). Аналіз відношення шансів встановив, що саме II ступінь артеріальної гіпертензії (OR=5,867; 95% CI: 1,018–16,936) та її стабільна форма (OR=3,943; 95% CI: 1,395–24,693) суттєво підвищували ризик розвитку гіпертрофії лівого шлуночка — майже в 6 разів і 4 рази, а мікроальбумінурії (OR=3,5; 95% CI: 1,875–13,995 для гіпертензії II ступеня та OR=4,813; 95% CI: 1,105–20,952 для стабільної форми) — відповідно у 3,5 рази і 5 разів порівняно з гіпертензією I ступеня та її лабільною формою.

**Висновки.** Ушкодження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії розвивається вже в дитячому віці, не супроводжуючись при цьому клінічно значущими симптомами, а ступінь прояву цих ушкоджень залежить від тяжкості хвороби та її клінічної форми. Додатковим фактором, що негативно впливає на стан органів-мішеней, є індекс маси тіла, прояв якого реалізується в разі перевищення порогу в 30 кг/м<sup>2</sup>. Отримані дані вказують на важливість удосконалення ранньої діагностики ушкодження органів-мішеней у дітей та підлітків із підвищеним артеріальним тиском для ефективного менеджменту гіпертензії та поліпшення якості і тривалості життя пацієнтів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

**Ключові слова:** діти, артеріальна гіпертензія, серце, нирки, мікроальбумінурія.

### Assessment of the state of heart and kidney as target organs in hypertensive children

V.M. Dudnyk, O.O. Zborovska, O.V. Burian

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

**Purpose** — to assess the functional state of target organs in hypertensive children.

**Patients and methods.** We examined 41 hypertensive adolescents (aged from 13 to 17) who had been under treatment at Vinnitsa regional children's hospital. The patients were grouped by stage of hypertension — 66% of children had stage 1 (n=27) and 34% had stage 2 (n=14), clinical form — 73% with labile hypertension (n=30) and 27% with stable (n=11). Also patients were divided by body mass index — 46% had normal weight (n=19), 19% were overweight (n=6) and 39% were obese (n=16). The control group consisted of 30 practically healthy children aged from 13 to 17.

In order to assess the functional state of target organs anamnestic, clinic-instrumental (cardiac echo, ambulatory blood pressure monitoring), laboratory (albuminuria) and statistical methods (the student's t-test, fisher's method and odds ratio) were used.

**Results.** In hypertensive children left ventricular posterior wall thicknesses ( $9.92 \pm 0.22$  mm), interventricular septum thicknesses ( $9.8 \pm 0.2$  mm) and left ventricular mass index ( $75.98 \pm 1.83$  g/m<sup>2</sup>) were significantly higher ( $P < 0.05$ ) than in healthy children from the control group ( $7.44 \pm 0.2$  mm,  $7.7 \pm 0.2$  mm,  $60.14 \pm 1.40$  g/m<sup>2</sup>, respectively). Left ventricular posterior wall thicknesses in children with stable form ( $10.6 \pm 0.5$  mm), stage 2 of hypertension ( $10.7 \pm 0.3$  mm) — as well as obese patients ( $10.53 \pm 0.3$  mm) — was significantly higher ( $P < 0.05$ ) than in children with labile ( $9.4 \pm 0.2$  mm) and stage 1 of hypertension ( $9.5 \pm 0.3$  mm), and also normal weight and overweight children ( $9.5 \pm 0.31$  mm and  $9.5 \pm 0.58$  mm, respectively). Interventricular septum thicknesses in those children who had stable form ( $10.5 \pm 0.5$  mm), stage 2 of hypertension ( $10.5 \pm 0.3$  mm) — as well as obese patients ( $10.43 \pm 0.32$  mm) — was significantly higher ( $P < 0.05$ ) than in children with labile ( $9.4 \pm 0.2$  mm) and stage 1 of hypertension ( $9.5 \pm 0.3$  mm), and also normal weight and overweight children ( $9.38 \pm 0.29$  mm and  $9.45 \pm 0.4$  mm, respectively). The average children's level of microalbuminuria at the studied group ( $22.92 \pm 1.96$  mg/L) was more than twice higher ( $P < 0.05$ ), than in healthy children from the control group ( $10.23 \pm 1.49$  mg/L). Patients with stable form ( $31.3 \pm 4.8$  mg/L) and stage 2 of hypertension ( $28.3 \pm 3.1$  mg/L), and also obese children ( $29.96 \pm 3.52$  mg/L), had more than 1.5 times higher levels of microalbuminuria ( $p < 0.05$ ) than patients with labile form ( $19.8 \pm 1.8$  mg/L), stage 1 of hypertension ( $20.1 \pm 2.0$  mg/L), normal weight and overweight children ( $18.33 \pm 2.28$  mg/L and  $18.66 \pm 2.93$  mg/L, respectively). Odds ratio calculation helped to determine that stage 2 (OR=5.867; 95% CI: 1.018–16.936) and stable form of hypertension (OR=3.943; 95% CI: 1.395–24.693) increased the risk of left ventricle hypertrophy almost in 6 and 4 times, respectively, and microalbuminuria (OR=3.5; 95% CI: 1.875–13.995 for stage 2 of hypertension and OR=4.813; 95% CI: 1.105–20.952 for stable form) in 3.5 and 5 times, respectively, comparing to stage 1 and labile hypertension.



**Conclusions.** Target organ damage in hypertensive patients develops as early as in childish age, but not followed by significant clinical symptoms, and intensity of this damage depends on severity and clinical form of hypertension. Body mass index over 30 kg/m<sup>2</sup> is an additional factor causing negative influence on target organs. The study shows the importance of early target organ damage detection in hypertensive children and adolescents, for better management of the disease and life quality and quantity elevation.

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

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** children, arterial hypertension, heart, kidney, microalbuminuria.

## Оценка состояния сердца и почек как целевых органов у детей с первичной артериальной гипертензией

В.М. Дудник, О.А. Зборовская, А.В. Бурьян

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

**Цель** — оценить функциональное состояние целевых органов у детей с первичной артериальной гипертензией.

**Пациенты и методы.** Обследован 41 подросток с артериальной гипертензией в возрасте от 13 до 17 лет, которых лечили в Винницкой областной детской клинической больнице. Пациентов основной группы разделили в зависимости от: степени артериальной гипертензии — 66% с артериальной гипертензией I степени (n=27) и 34% — II степени (n=14); клинической формы — 73% с лабильной (n=30) и 27% со стабильной гипертензией (n=11); а также индекса массы тела — 46% с нормальной массой тела (n=19), 15% с избыточным весом (n=6) и 39% с ожирением (n=16). Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста.

Для оценки состояния органов-мишеней использовали клиничко-анамнестический метод, инструментальный (эхокардиография, суточный мониторинг артериального давления), лабораторный (микроальбуминурия в суточной моче), статистический — критерий Стьюдента, точный метод Фишера, отношения шансов.

**Результаты.** У детей с артериальной гипертензией толщина задней стенки левого желудочка ( $9,92 \pm 0,22$  мм), межжелудочковой перегородки ( $9,8 \pm 0,2$  мм) и индекс массы миокарда левого желудочка ( $75,98 \pm 1,83$  г/м<sup>2</sup>) были достоверно выше ( $P < 0,05$ ), чем у здоровых детей ( $7,44 \pm 0,2$  мм,  $7,7 \pm 0,2$  мм,  $60,14 \pm 1,40$  г/м<sup>2</sup> соответственно). Толщина задней стенки левого желудочка у детей со стабильной ( $10,6 \pm 0,5$  мм), артериальной гипертензией II степени ( $10,7 \pm 0,3$  мм), а также у пациентов с ожирением ( $10,53 \pm 0,3$  мм) была достоверно выше ( $P < 0,05$ ), чем у детей с лабильной формой ( $9,4 \pm 0,2$  мм), артериальной гипертензией I степени ( $9,5 \pm 0,3$  мм), а также нормальным и избыточным весом ( $9,5 \pm 0,31$  мм и  $9,5 \pm 0,58$  мм соответственно). Толщина межжелудочковой перегородки у детей, которые имели стабильную ( $10,5 \pm 0,5$  мм), артериальную гипертензию II степени ( $10,5 \pm 0,3$  мм), а также ожирение ( $10,43 \pm 0,32$  мм), была достоверно выше ( $P < 0,05$ ), чем у пациентов с лабильной формой ( $9,4 \pm 0,2$  мм), артериальной гипертензией I степени ( $9,5 \pm 0,3$  мм), а также нормальным и избыточным весом ( $9,38 \pm 0,29$  мм и  $9,45 \pm 0,4$  мм соответственно). Средний уровень микроальбуминурии у детей основной группы ( $22,92 \pm 1,96$  мг/л) был выше более чем в 2 раза ( $P < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы ( $10,23 \pm 1,49$  мг/л). У пациентов со стабильной ( $31,3 \pm 4,8$  мг/л) и артериальной гипертензией II степени ( $28,3 \pm 3,1$  мг/л), а также у пациентов с ожирением ( $29,96 \pm 3,52$  мг/л) уровень микроальбуминурии был приблизительно более чем в 1,5 раза выше ( $P < 0,05$ ), чем у пациентов с лабильной ( $19,8 \pm 1,8$  мг/л), артериальной гипертензией I степени ( $20,1 \pm 2,0$  мг/л), а также нормальным и избыточным весом ( $18,33 \pm 2,28$  мг/л и  $18,66 \pm 2,93$  мг/л соответственно). Анализ отношения шансов установил, что именно II степень артериальной гипертензии (OR=5,867; 95% CI: 1,018–16,936) и стабильная клиническая форма (OR=3,943; 95% CI: 1,395–24, 693) существенно повышали риск развития гипертрофии левого желудочка — почти в 6 раз и 4 раза соответственно, а микроальбуминурии (OR=3,5; 95% CI: 1,875–13,995 для гипертензии II степени и OR=4,813; 95% CI: 1,105–20,952 для стабильной формы) — в 3,5 раза и 5 раз соответственно по сравнению с гипертензией I степени и ее лабильной формой.

**Выводы.** Повреждение органов-мишеней при артериальной гипертензии развивается уже в детском возрасте, не сопровождаясь при этом клинически значимыми симптомами, а степень проявления этих повреждений зависит от тяжести болезни и ее клинической формы. Дополнительным фактором, негативно влияющим на состояние органов-мишеней, является индекс массы тела, проявление которого реализуется при превышении порога в 30 кг/м<sup>2</sup>. Полученные данные указывают на важность усовершенствования ранней диагностики повреждения органов-мишеней у детей и подростков с повышенным артериальным давлением для эффективного менеджмента гипертензии и повышения качества и длительности жизни пациентов.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, артериальная гипертензия, сердце, почки, микроальбуминурия.

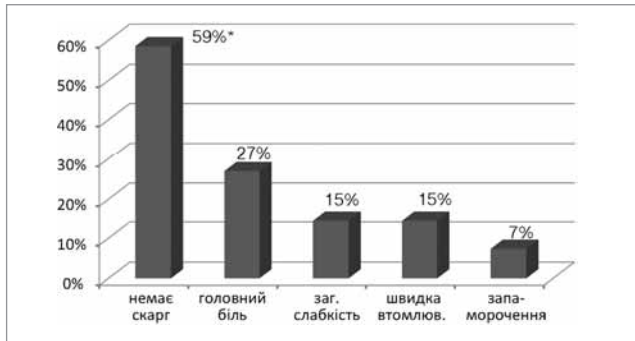
## Вступ

Первинна артеріальна гіпертензія (АГ) є поширеною, але недооціненою проблемою сучасної педіатрії, оскільки симптоматика цього захворювання неспецифічна, а серйозні наслідки рідко розвиваються або виявляються в дитячому та підлітковому віці.

За даними останніх великих епідеміологічних досліджень у США серед дітей віком від 10 до 17 років, артеріальний тиск (АТ) був вищим за 90-й перцентиль у 29,3% дітей, що остаточно підтвердили дані добового моніторингу АТ приблизно у 25,5%. Серед цієї

когорти 16,3% дітей мали підвищений АТ, 10,6% — I ступінь АГ, 2,4% — II ступінь [7]. Інші дослідження вчених свідчать, що серед підлітків з АТ, вищим за середній рівень, у майбутньому АГ зберігається у 33–42% дітей, а її прогресування спостерігається у 17–26% випадків. Таким чином, кожний третій підліток із підвищеним АТ може мати гіпертонічну хворобу в дорослому віці [1, 2, 6].

Стійке й тривале підвищення АТ призводить до необоротних змін у судинах, викликаючи порушення функції та структури життєво важливих органів. Ураження серця про-



**Рис. 1.** Частота основних клінічних проявів у дітей з первинною артеріальною гіпертензією

Примітка: \* —  $p=0,001$  різниця вірогідна відносно загальної кількості інших клінічних проявів АГ.

являється гіпертрофією його лівого шлуночка (ЛШ), яка розвивається як пристосувальний механізм до нових умов підвищеного опору. Цей процес відбувається на клітинному рівні за рахунок синтезу нових контрактильних білків і збільшення розміру кардіоміоцитів, що призводить до потовщення стінки ЛШ, а це, своєю чергою, викликає погіршення кровотоку та хронічну ішемію, які розвиваються навіть у дитячому віці [5]. Тривала гіпертензія викликає гіпертрофію м'язового шару (медії) артерій нирок і, як наслідок, призводить до їх ригідності, що сприяє підтриманню гіпертензії в судинах клубочків. Підвищений інтраглобулярний тиск має шкідливий вплив на ендотелій ниркових гломерул, збільшує проникність базальної мембрани для білкових компонентів плазми, викликаючи мікроальбумінурію (МАУ) [3, 10]. Порушення фільтраційної здатності нирок зазвичай діагностують шляхом дослідження швидкості клубочкової фільтрації за формулою Шварца, а постійне її зниження (понад 3 місяці) свідчить про хронічну хворобу нирок [8]. Оскільки швидкість клубочкової фільтрації знижується після необоротного ураження щонайменше половини нефронів, виникає необхідність у нових методах більш раннього виявлення пошкодження нирок. МАУ, яку діагностують при рівні альбуміну сечі в межах 30–300 мг/л, у дорослих є маркером раннього пошкодження нирок і предиктором хронічної

**Таблиця 1**  
**Структурні параметри лівого шлуночка в дітей з первинною артеріальною гіпертензією за даними ехокардіографії**

Група	тЗЛШ, мм	МШП, мм	ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>
Основна, n=41	9,92±0,22*	9,8±0,2*	75,98±1,83*
Контрольна, n=30	7,44±0,2	7,7±0,2	60,14±1,40

Примітка: \* — різниця достовірно значуща з показниками контрольної групи ( $p<0,01$ ).

хвороби нирок [9, 13]. Надійних даних щодо зв'язку АГ та МАУ в педіатрії поки не достатньо, що потребує подальшого вивчення [11, 12].

Моніторинг стану органів-мішеней у дітей з АГ посідає важливе місце в роботі педіатрів, дитячих кардіологів і нефрологів, оскільки сприяє своєчасній медикаментозній корекції можливих незворотних структурних змін у внутрішніх органах, адже профілактичні заходи в дітей ефективніші, ніж у дорослих [4].

**Мета** дослідження — оцінити функціональний стан таргетних органів у дітей з первинною АГ.

### Матеріали і методи дослідження

Нами проведено обстеження 41 підлітка віком від 13 до 17 років з АГ, яких лікували у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. Середній вік дітей становив  $14,88\pm 1,25$  року. Група складалася з 59% хлопців ( $n=24$ ), середній вік —  $14,83\pm 1,26$  року, і 41% дівчат ( $n=17$ ), середній вік —  $14,94\pm 1,23$  року.

Усі діти основної групи поділені залежно від: ступеня АГ — 66% з АГ I ступеня ( $n=27$ ) і 34% — II ступеня ( $n=14$ ); клінічної форми — 73% із лабільною ( $n=30$ ) і 27% зі стабільною гіпертензією ( $n=11$ ); а також індексу маси тіла (ІМТ) — 46% із нормальною ( $n=19$ ), 15% із надмірною масою тіла ( $n=6$ ) і 39% дітей з ожирінням ( $n=16$ ).

Обстеження дітей проведені згідно з наказом МОЗ України від 19.07.2005 № 362 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматичних хвороб у дітей» та *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents (2017)*. Для контрольної групи обстежено 30 практично здорових дітей віком від 13 до 17 років (середній вік —  $14,67\pm 1,43$  року), серед яких було 53% хлопців ( $n=16$ ) і 47% дівчат ( $n=14$ ).

У ході дослідження всім дітям проведено ехокардіографію (Ехо-КГ) для оцінки структурних параметрів ЛШ на ультразвуковому сканері Phillips HDII XE датчиком від 4 до 5 МГц. Проведення Ехо-КГ регламентовано згідно з Американською асоціацією з ехокардіографії в 2006 р. (*Guidelines and standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography*). Ультразвукове сканування виконано в режимі двовимірної Ехо-КГ (В- і М-режимах).

Добовий моніторинг АТ використано для дослідження добового профілю АГ, визначення

Таблиця 2

## Показники структурних параметрів лівого шлуночка за даними ехокардіографії в дітей з первинною артеріальною гіпертензією залежно від індексу маси тіла

Параметр	Нормальна маса тіла, n=19	Надмірна маса тіла, n=6	Ожиріння, n=16
тЗСЛШ, мм	9,53±0,31	9,5±0,58	10,53±0,3*
МШП, мм	9,38±0,29	9,45±0,4	10,43±0,32*
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	71,14±2,7	73,08±4,4	80,43±2,8**

Примітки: \* — різниця статистично значуща між показниками товщини стінок ЛШ дітей з ожирінням і нормальною масою тіла ( $p<0,05$ ).  
 \*\* — різниця статистично значуща між показниками ІММЛШ дітей з ожирінням і нормальною масою тіла ( $p<0,05$ ).

добового індексу та індексу часу гіпертензії, що є необхідним для встановлення клінічної форми АГ. Процедуру здійснено за допомогою пристрою АВРМ-04 («Meditech Ltd.», Угорщина).

Визначення МАУ в добовій сечі проведено для оцінки стану ендотелію клубочкового апарату нирок за допомогою набору «Альбумін-ІФА», Україна, імуноферментним методом.

Статистичну обробку отриманих під час дослідження результатів виконано за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20). Для оцінки достовірності різниці між статистичними групами використано для параметричних даних критерій Стюдента (Student

test), а для даних, поданих у відсотках, — точний метод Фішера. Значення  $p<0,05$  вважали достовірними. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проведено за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом (СІ) 95%.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

## Результати дослідження та їх обговорення

У результаті вивчення скарг дітей з АГ встановлено, що більшість пацієнтів були асимптомними — 24 дитини, і синдром АГ виявлено випадково під час профілактичного огляду. В інших хворих найчастіше зустрічався головний біль (11 дітей), рідше — загальна слабкість і швидка втомлюваність — (по 6 дітей відповідно), і лише 3 пацієнти скаргилися на запаморочення (рис. 1).

Оскільки основним проявом ураження серця при АГ є гіпертрофія ЛШ, нами визначено товщину його задньої стінки (тЗСЛШ), міжшлуночкової перетинки (МШП) та індекс

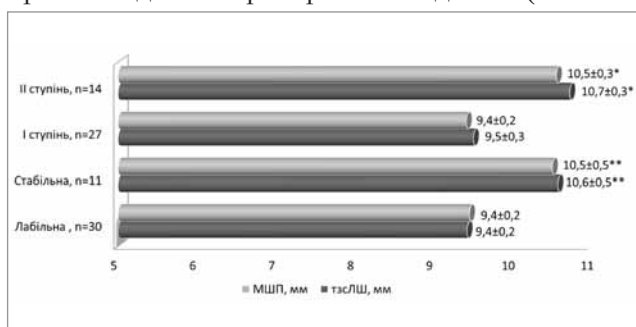


Рис. 2. Показники параметрів лівого шлуночка в дітей основної групи (за даними ехокардіографії) залежно від ступеня і форми артеріальної гіпертензії

Примітки: \* — різниця статистично значуща між показниками дітей з АГ I та II ступеня ( $p<0,01$ ).

\*\* — різниця статистично значуща між показниками дітей з лабільною і стабільною АГ ( $p<0,05$ ).

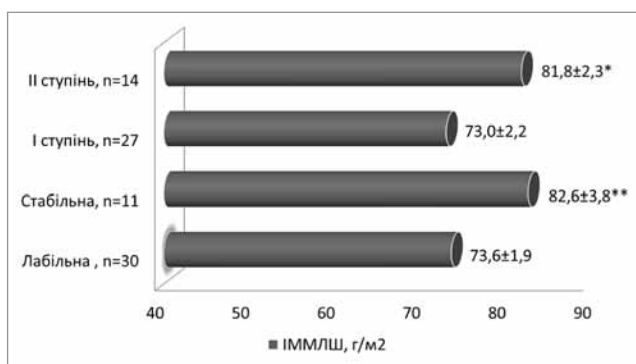


Рис. 3. Показники параметрів індексу маси міокарда лівого шлуночка в дітей основної групи (за даними ехокардіографії) залежно від ступеня і форми артеріальної гіпертензії

Примітки: \* — різниця статистично значуща між показниками дітей з АГ I та II ступеня ( $p<0,01$ ); \*\* — різниця статистично значуща між показниками дітей з лабільною і стабільною АГ ( $p<0,05$ ).

## Показники мікроальбумінурії в дітей основної і контрольної груп

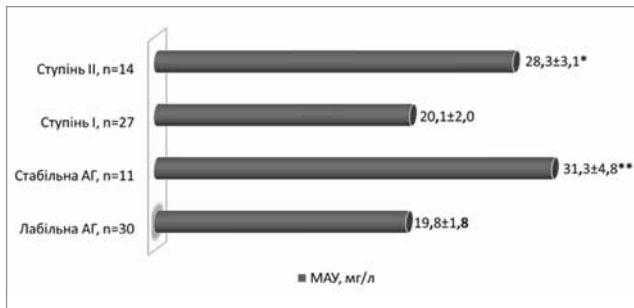
Параметр	Основна група, n=41	Контрольна група, n=30	P-value
МАУ, мг/л	22,92±1,96	10,23±1,49	0,001

Таблиця 3

## Показники мікроальбумінурії в дітей з первинною артеріальною гіпертензією залежно від індексу маси тіла

ІМТ	Ожиріння, n=16	Надмірна вага, n=6	P-value	Нормальна вага, n=19	P-value
МАУ, мг/л	29,96±3,52	18,66±2,93*	0,023	18,33±2,28**	0,009

Примітки: \* — різниця статистично значуща між показниками МАУ дітей з ожирінням і надмірною масою тіла ( $p<0,05$ ); \*\* — різниця статистично значуща між показниками МАУ дітей з ожирінням і нормальною масою тіла ( $p<0,01$ ).



**Рис. 4.** Розподіл рівня мікроальбумінурії залежно від характеру артеріальної гіпертензії

Примітки: \* — різниця статистично значуща між показниками МАУ дітей з АГ I та II ступеня ( $p < 0,05$ );

\*\* — різниця статистично значуща між показниками МАУ дітей з лабільною і стабільною АГ ( $p < 0,05$ ).

маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ). У таблиці 1 наведено значення цих параметрів серця дітей основної і контрольної груп.

Оскільки надмірна маса тіла й ожиріння є додатковими факторами ризику підвищення АТ, нами оцінено стан органів-мішеней дітей з АГ також і в ІМТ. За отриманими даними, у дітей з АГ, які також мають ожиріння, встановлено достовірно вищі показники тЗСЛШ, МШП та ІММЛШ порівняно з дітьми із нормальною масою тіла (табл. 2). Різниця між показниками ЛШ серед дітей з нормальною та надмірною масою тіла не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Встановлено, що ожиріння в дітей з АГ підвищує ризик гіпертрофії ЛШ у 4 рази ( $OR=4,000$ ; 95% CI: 1,000–15,994).

Для визначення впливу характеру АГ на стан міокарда ЛШ нами порівняно показники результатів Ехо-КГ дітей з лабільною, стабільною гіпертензією, АГ I та II ступеня. У дітей зі стабільною формою і АГ II ступеня виявлено достовірно вищі показники тЗСЛШ і МШП порівняно з лабільною формою та АГ I ступеня (рис. 1).

Значення ІММЛШ були також достовірно вищими в дітей з II ступенем порівняно з I ступенем і стабільною клінічною формою порівняно з лабільною АГ (рис. 3).

Крім того, встановлено, що діти з АГ II ступеня мали майже в 6 разів вищий ризик розвитку гіпертрофії ЛШ порівняно з АГ I ступеня ( $OR=5,867$ ; 95% CI: 1,018–16,936), а діти зі стабільною — майже в 4 рази порівняно з лабільною формою ( $OR=3,943$ ; 95% CI: 1,395–24,693).

У ході дослідження нами проаналізовано рівень селективної протеїнурії (МАУ) та вия-

влено, що в дітей з первинною АГ він був вищим у 2,24 раза, ніж у здорових дітей (табл. 3).

Між пацієнтами, які мали нормальну і надмірну масу тіла, достовірної різниці показників МАУ не встановлено ( $p > 0,05$ ). Проте рівень МАУ дітей з ожирінням був достовірно вищим у 1,6 раза, ніж у дітей з нормальною і надмірною масою тіла (табл. 4).

З аналізу відношення шансів встановлено, що діти з ожирінням мали в 4 рази вищий ризик виявлення МАУ в добовій сечі порівняно з дітьми з нормальною чи надмірною масою тіла ( $OR=4,000$ ; 95% CI: 1,000–15,994).

Встановлено, що пацієнти з лабільною формою і АГ I ступеня мали достовірно вищі показники МАУ порівняно зі здоровими дітьми ( $p < 0,01$ ). Також рівень МАУ залежав і від характеру АГ (рис. 4).

У пацієнтів зі стабільною АГ рівень МАУ був у 1,6 раза вищим, ніж у пацієнтів із лабільною АГ. Водночас, рівень МАУ при АГ II ступеня в 1,4 раза перевищував аналогічний показник при АГ I ступеня.

Встановлено, що ризик розвитку МАУ достовірно зростає із прогресуванням ступеня вираженості АГ, зокрема, при стабільній АГ — майже у 5 разів ( $OR=4,813$ ; 95% CI: 1,105–20,952) та АГ II ступеня — у 3,5 рази ( $OR=3,5$ ; 95% CI: 1,875–13,995), а в пацієнтів зі стабільною АГ II ступеня — у 15 разів ( $OR=15,000$ ; 95% CI: 1,031–218,300).

## Висновки

Ушкодження органів-мішеней при АГ розвивається вже в дитячому віці, не супроводжуючись при цьому клінічно значущими симптомами, а ступінь прояву цих ушкоджень залежить від тяжкості АГ і її клінічної форми. Додатковим фактором, що негативно впливає на стан органів-мішеней у дітей з АГ, є ІМТ, прояв якого реалізується в разі перевищення порогу в 30 кг/м<sup>2</sup>. Отримані дані вказують на важливість удосконалення ранньої діагностики ушкодження таргетних органів у дітей та підлітків із підвищеним АТ для ефективного менеджменту АГ і поліпшення якості та тривалості життя пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.



## References/Література

- Bohmat LF, Ponomarova LI. (2009). Poshyrenist arterialnoi hipertenzii ta yii faktoriv ryzyku u shkoliariv populiatsii m. Kharkova. Arterialna hipertenzia. 2 (4). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8565> [Богмат ЛФ, Пономарьова ЛІ. (2009). Поширеність артеріальної гіпертензії та її факторів ризику у школярів популяції м. Харкова. Артеріальна гіпертензія. 2 (4). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8565>].
- Koreniv MM, Bohmat LF, Nosova OM ta in. (2011). Arterialna hipertenzia u pidlitkiv: faktory prohnozu ta perebihu. Arterialna hipertenzia. 1 (15). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15930> [Корень ММ, Богмат ЛФ, Носова ОМ та ін. (2011). Артеріальна гіпертензія у підлітків: фактори прогнозу та перебігу. Артеріальна гіпертензія. 1 (15). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15930>].
- Krutikov ES, Chistyakova SI, Filippov AV. (2012). Nefropatiya u bolnykh arterialnoy hipertenzii, sovremenniy vzglyad na problemu. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 15; 2, 3 (58). [Крутиков ЕС, Чистякова СИ, Филиппов АВ. (2012). Нефропатия у больных артериальной гипертензией, современный взгляд на проблему. Таврический медико-биологический вестник. 15; 2, 3 (58)].
- Maidannyk VH. (2014). Diahnostyka ta likuvannya arterialnoi hipertenzii u ditei i pidlitkiv. Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 1 (6): 109–131. [Майданник ВГ. (2014). Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 1 (6): 109–131].
- Sirenko YuM, Hranich VM, Radchenko HD, Polishchuk SA, Sydorenko PI. (2012). Rannia diahnostyka urazhennia sertsia pry arterialnii hipertenzii. Problemy starinnia ta dovolittia. 3: 343. [Сіренко ЮМ, Граніч ВМ, Радченко ГД, Поліщук СА, Сидоренко ПІ. (2012). Рання діагностика ураження серця при артеріальній гіпертензії. Проблеми старіння та довголіття. 3: 343].
- Carrico RJ, Sun SS, Sima AP, Rosner B. (2013). The predictive value of childhood blood pressure values for adult elevated blood pressure. Open J Pediatr. 3: 116–126.
- Cynthia S. Bell, Joyce P. Samuel, Joshua A. Samuels. (2019). Prevalence of Hypertension in Children. Applying the New American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline. Hypertension. 73: 148–152.
- Empar Lurbe, Enrico Agabiti-Rosei, J. Kennedy Cruickshank, Anna Dominiczak et al. (2016). European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. Journal of Hypertension. 34: 000–000.
- Flynn JT. (2016). Microalbuminuria in children with primary hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 18 (10): 962–965.
- Lubrano R, Travasso E, Raggi C, Guido G, Masciangelo R, Elli M. (2009). Blood pressure load, proteinuria and renal function in prehypertensive children. Pediatr Nephrol. 24: 823–831.
- Radhakishun NN, van Vliet M, von Rosenstiel IA, Beijnen JH, Diamant M. (2013). Limited value of routine microalbuminuria assessment in multi-ethnic obese children. Pediatr Nephrol. 28 (7): 1145–1149.
- Tsioufis C, Mazaraki A, Dimitriadis K, Stefanidis CJ, Stefanidis C. (2011). Microalbuminuria in the paediatric age: current knowledge and emerging questions. Acta Paediatr. 100 (9): 1180–1184.
- Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A. et al. ESCAPE Trial Group. (2009). Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. N Engl J Med. 361: 1639–1650.

## Відомості про авторів:

**Дудник Вероніка Михайлівна** — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 108; тел. (0432)56-08-19. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

**Зборовська Ольга Олександрівна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 108; тел. (0432)56-08-19. <https://orcid.org/0000-0003-0723-6131>.

**Бур'ян Олексій Васильович** — лікар-інтерн КУ «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня», село Станишівка, шосе Сквирське, 6, Житомирський район, Житомирська область; тел. (0412) 34-54-91. <https://orcid.org/0000-0001-8031-5165>.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2019 р., прийнята до друку 23.08.2019 р.

## УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

## Зміни в оформленні списку літератури

**Перший (основний) варіант** наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

**Другий варіант** повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

## Приклади оформлення джерел літератури

**Журнальна публікація**

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

**Книжка**

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

**Розділ у книжці**

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

**Інтернет-ресурс**

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

# С.О. Сіромаха, С.С. Арванітакві, С.А. Руденко, В.В. Лазоришинець

## Коронарна недостатність під час вагітності.

### Епідеміологія, методи діагностики та лікування

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019.3(79):32-39; doi 10.15574/PP.2019.79.32

**For citation:** Siromakha SO, Arvanytakvy SS, Rudenko SA, Lazorishenets VV. (2019). Coronary insufficiency during pregnancy. Epidemiology, methods of diagnosis and treatment. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(79): 32-39. doi 10.15574/PP.2019.79.32

У статті представлено огляд літератури щодо коронарної недостатності (КН) у вагітних. Наведено епідеміологію КН. Описано причини виникнення цієї патології у вагітних та її симптоми. Окреслено основні методи діагностики і лікування КН.

Коронарна недостатність — це гострі і хронічні захворювання, що характеризуються невідповідністю між потребою міокарда в кисні та величиною коронарного кровотоку.

Частота виникнення КН залежить від сімейного анамнезу атеросклеротичних захворювань, дисліпідемії, активізації, харчування, стресового впливу, рівня цукру в крові, куріння, користування оральними контрацептивами в минулому.

Основною причиною розвитку КН є атеросклеротичні порушення коронарних артерій, зумовлені загальними факторами ризику КН, а також гемодинамічними, гемостатичними і гормональними змінами під час вагітності.

Коронарна недостатність становить загрозу здоров'ю і життю вагітної та її дитини.

Діагностика КН під час вагітності є утрудненою і може включати в себе ризики для плода. Передусім використовують неінвазивні методи, які таких ризиків не несуть.

Впровадження перкутанне коронарне втручання (ПКВ) як методу лікування знижує рівень материнської смертності на 15%. Для зменшення тератогенного впливу іонізуючого випромінювання рекомендують ПКВ після 15 тижнів вагітності із закінченням органогенезу плода. Але при гострому коронарному синдромі виконують ПКВ в екстреному порядку в будь-якому терміні вагітності. Коронарне шунтування є також можливою опцією для екстреної ревааскуляризації міокарда. Коронарне шунтування на «працюючому» серці є операцією вибору за неможливістю застосування ендоваскулярних методів. За даними літератури, післяопераційна летальність вагітних під час операції не відрізняється від летальності в «не вагітній» групі пацієнтів, проте фетальна смертність сягає 20%, особливо із застосуванням штучного кровообігу. Перед призначенням лікарських засобів для серцево-судинної системи слід враховувати їх вплив на матковий кровотік і плід. Вагітних жінок із КН необхідно госпіталізувати у високоспеціалізовані заклади охорони здоров'я, на базі яких функціонує *pregnancy heart team* та де є можливість швидкого надання допомоги як вагітній, так і новонародженому.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вагітність, коронарна недостатність, гострий коронарний синдром.

## Coronary Insufficiency during Pregnancy. Epidemiology, Methods of Diagnosis and Treatment

S.O. Siromakha, S.S. Arvanytakvy, S.A. Rudenko, V.V. Lazorishenets

SI «Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine», Kyiv

The article presents a literature review on coronary insufficiency (CI) in pregnant women. Epidemiology of CI is outlined. The causes of this pathology in pregnant women and its symptoms are described. Main methods of diagnosis and treatment of CI are determined.

Coronary insufficiency refers to acute and chronic diseases characterized by a mismatch between myocardial oxygen demand and coronary blood supply.

The incidence of CN depends on a family history of atherosclerotic diseases, dyslipidemia, activation, nutrition, stress, blood sugar, smoking, and use of oral contraceptives in the past.

The major reasons for CI development are atherosclerotic disorders of the coronary arteries, due to common risk factors for CI, as well as hemodynamic, hemostatic and hormonal changes during pregnancy.

Coronary insufficiency poses a threat to the health and life of the pregnant woman and her baby.

Diagnosis of CI during pregnancy is difficult and may include risks to the fetus. First of all, non-invasive methods are used, as they do not pose such risks.

The introduction of percutaneous coronary intervention (PCI) as a treatment method reduces maternal mortality by 15%. To reduce the teratogenic effects of ionizing radiation, PCI is recommended after 15 weeks of gestation with the end of the embryonic organogenesis. However, in acute coronary syndrome, PCI is performed on an emergency basis at any time during pregnancy. Coronary artery bypass grafting is also a possible option for emergency myocardial revascularization. Coronary artery bypass grafting on a «working» heart is an operation of choice when endovascular methods cannot be used. According to the literature, postoperative mortality of pregnant women during surgery does not differ from mortality in the «not pregnant» group of patients, but fetal mortality reaches up to 20%, especially with the use of cardiopulmonary bypass. Before prescribing drugs for the cardiovascular system, their effect on uterine blood flow and the fetus should be considered. Pregnant women with CI need to be hospitalized in highly specialized healthcare institutions, on the basis of which there is a pregnancy heart team and where there is the possibility of emergency aid to both the pregnant, and the newborn.

**Key words:** pregnancy, coronary insufficiency, acute coronary syndrome.

## Коронарная недостаточность при беременности. Эпидемиология, методы диагностики и лечения

С.О. Сиромеха, С.С. Арванитакви, С.А. Руденко, В.В. Лазоришинець

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины», г. Киев

В статье представлен обзор литературы по коронарной недостаточности (КН) у беременных. Наведена эпидемиология КН. Описаны причины возникновения этой патологии у беременных и ее симптомы. Очерчены основные методы диагностики и лечения КН.

Коронарная недостаточность — это острые и хронические заболевания, характеризующиеся несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и величиной коронарного кровотока.

Частота возникновения КН зависит от семейного анамнеза атеросклеротических заболеваний, дислипидемии, активизации, питания, стрессового влияния, уровня сахара в крови, курения, применения оральных контрацептивов в прошлом.

Основной причиной развития КН являются атеросклеротические нарушения коронарных артерий, обусловленные общими факторами риска КН, а также гемодинамическими, гемостатическими и гормональными изменениями при беременности.

Коронарная недостаточность представляет угрозу здоровью и жизни беременной и ее ребенка.

Диагностика КН во время беременности является затрудненной и может включать в себя риски для плода. Прежде всего, используют неинвазивные методы, которые таких рисков не несут.

Внедрение перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) как метода лечения снижает уровень материнской смертности на 15%. Для уменьшения тератогенного влияния ионизирующего излучения рекомендуют ПКВ после 15 недель беременности с окончанием органогенеза плода. Но при остром коронарном синдроме выполняют ПКВ в экстренном порядке в любом сроке беременности. Коронарное шунтирование является также возможной опцией для экстренной реваскуляризации миокарда. Коронарное шунтирование на «работающем» сердце является операцией выбора при невозможности применения эндоваскулярных методов. По данным литературы, послеоперационная летальность беременных во время операции не отличается от летальности в «не беременной» группе пациентов, однако фетальная смертность достигает 20%, особенно при применении искусственного кровообращения. При назначении лекарственных средств для сердечно-сосудистой системы следует учитывать их влияние на маточный кровоток и плод. Беременных женщин с КН необходимо госпитализировать в высокоспециализированные учреждения здравоохранения, на базе которых функционирует *pregnancy heart team* и где есть возможность быстрого оказания помощи как беременной, так и новорожденному.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** беременность, коронарная недостаточность, острый коронарный синдром.

Особливою групою пацієнтів є вагітні з кардіальною патологією. За даними літератури, у 0,2–4% вагітних виявляють ускладнення з боку серцево-судинної системи, і кількість цих ускладнень постійно збільшується. Щороку приблизно 10% усіх випадків материнської смертності у світі пов'язані з ускладненнями кардіальної патології [9, 14]. Рівень поширеності ішемічної хвороби серця і коронарної недостатності (КН) серед жінок зростає зі зміною стилю життя, зокрема, на тлі тютюнокуріння, цукрового діабету, стресових факторів. Наразі існує актуальна проблема, що жінки відкладають планування і настання вагітності в більш старшому віці, який не входить у межі сприятливого репродуктивного періоду. Внаслідок цього гострий коронарний синдром (ГКС) усе частіше виникає під час вагітності. Хоча випадки ГКС є рідкістю, але вони мають необоротні наслідки як для вагітної жінки, так і для плода. Це підвищує материнську і неонатальну смертність, що становить актуальну проблему сучасної кардіології та кардіохірургії.

Виникає проблема вибору методів діагностики і лікування, адже від вибору лікаря залежить безпека матері і плода.

Відповідно до європейських клінічних настанов 2011 р., в Україні на базі академічних

інститутів у 2013 р. сформовано мультидисциплінарну команду для надання міжсекторальної допомоги вагітним із патологією серцево-судинної системи. Така стратегія базується на засадах доказової медицини і величезному практичному досвіді вітчизняних кардіохірургів [3]. Національна *pregnancy heart team* проводить систематичну консультативну, діагностичну і лікувальну роботу з вагітними й породіллями, які мають кардіальну патологію, а також проводить наукову й освітню роботу з колегами [1, 2, 3].

### Епідеміологія

Коронарна недостатність — це гострі і хронічні захворювання, що характеризуються невідповідністю між потребою міокарда в кисні та величиною коронарного кровотоку. Якщо взяти одну вікову групу жінок, то частота виникнення ГКС у вагітних перевищує в 3–4 рази таку в не вагітних [17].

Поширеність ГКС під час вагітності становить 1 випадок на 10 000 вагітностей, а смертність унаслідок цієї патології — від 5,1% до 37% [29]. У науковій літературі вперше згадано про ГКС у вагітної жінки у 1922 р. [20].

Материнська смертність є найвищою під час інфаркту міокарда (ІМ) або протягом 2 тижнів після його початку. Фетальна смертність спо-

Таблиця 1

Епідеміологія розвитку гострої коронарної недостатності під час вагітності [17, 21]

Автор	Предмет вивчення	Число вагітностей	Результат	Частота	Смертність
Macarthur et al.	Ретроспективний огляд вагітностей за 1970–1998 рр.	10 032 375	Ішемія міокарда під час вагітності	1,1/100 000	1,8% (0,015% у здорових випадках)
James et al.	Ретроспективний огляд вагітностей за 2000–2002 рр.	12 595 624	Гострий інфаркт міокарда	6,2/100 000	5,1% (0,00035% у здорових випадках)
Ladner et al.	Ретроспективний огляд вагітностей за 1991–2000 рр.	5 400 000	Гострий інфаркт міокарда	3/100 000	7,3%

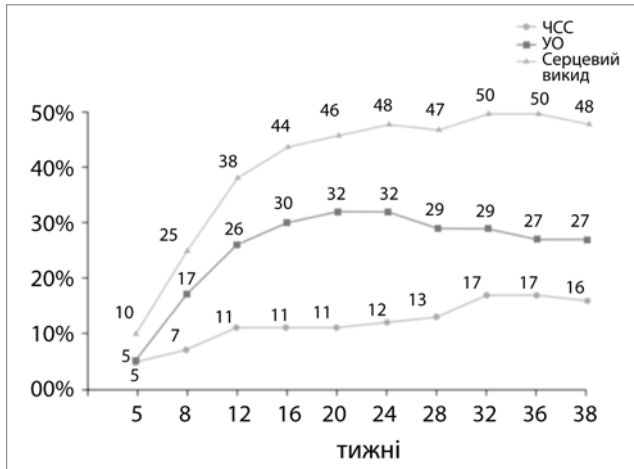


Рис. 1. Зміни серцевої гемодинаміки під час вагітності [35]

стерігається в 12–34% випадків, більшість яких пов'язані з материнською смертністю (2,4%). Ризик ІМ зростає з віком (8,8; 19,0; 30,2 на 100 000 пологів у жінок віком від 30 до 34 років; 35 до 39 років і від 40 років, відповідно) [17]. Ризик ІМ залежить від раси й етнічної приналежності: темношкірі жінки піддаються вищому ризику (11,4 на 100 000) порівняно зі світлошкірими і латиноамериканськими жінками (7,6 та 4,2 на 100 000) [17]. Дискомфорт за грудиною не так часто є первинною ознакою у вагітних жінок, як у не вагітних. КН може супроводжуватися типовими скаргами для вагітних: печія, нудота з блюванням, пітливість, запаморочення. Тому ГКС під час вагітності часто не діагностується. Під час вагітності у жінки змінюються гемодинамічна, гемостатична і гормональна ланки, що спричиняє виникнення ГКС та підвищує ризик смертності вагітних і жінок у післяпологовому періоді.

### Зміни під час вагітності

Для достатнього забезпечення плода киснем і поживними речовинами в організмі жінки виникають гемодинамічні зміни. Об'єм крові збільшується на 1000–1500 мл, це приблизно на 30–50% об'єму циркулюючої крові — ОЦК (рис. 1).

Це відбувається за рахунок об'єму плазми, а кількість червоних клітин збільшується меншою мірою, що призводить до фізіологічної анемії вагітних і зниження в'язкості крові. Серцевий викид зростає на 30–50%. Через збільшення ОЦК підвищується переднавантаження (кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка — ЛШ). Простагландини, що циркулюють, і низька судинна резистентність плаценти й матки знижують периферичну судинну резистентність, а отже, артеріальний тиск [33].

Також зростає частота серцевих скорочень (ЧСС) на 10–20 уд./хв. Перейми матки під час пологів збільшують серцевий викид [27]. Усе це підвищує потребу міокарда в кисні.

Після пологів через декомпресію нижньої порожнистої вени і повернення матки в кровообіг (аутотрансфузія) збільшується переднавантаження [28].

Гемостатичні зміни виникають для попередження надмірної крововтрати під час пологів. Підвищується коефіцієнт коагуляції V, VII, VIII, IX, X і XII факторів, збільшується фактор VIII (антигемофільний глобулін А/фактор Віллебранда) [8]. Знижується активність тканинного активатора-плазміногена і рівня функціонального білка S. Усе це підвищує ризик тромбозу під час вагітності. Концентрація в плазмі крові плазміногенактивації повертається до норми через 6 тижнів після пологів [13].

### Причини виникнення коронарної недостатності у вагітних

Частота виникнення КН залежить від сімейного анамнезу атеросклеротичних захворювань, дисліпідемії, активізації, харчування, стресового впливу, рівня цукру в крові, куріння, користування оральними контрацептивами в минулому. Доведено, що ризик виникнення серцево-судинних захворювань серед жінок, які курять, на 25% вищий порівняно з таким серед чоловіків-курців. Терапія пероральними контрацептивами (ПОК) не приводить до підвищення серцево-судинного ризику у здорових жінок без додаткових факторів ризику, а ось застосування ПОК на тлі куріння підвищує у 7 разів кардіоваскулярні ризики [23]. Дисліпідемія може погіршитися під час вагітності, оскільки рівень ліпопротеїдів високої щільності значно знижується в цей період. Суттєві зміни в рівнях ліпопротеїдів низької щільності або тригліцеридів не спостерігаються [22]. Наразі жінки нерідко відкладають вагітність на «пізніше», що призводить до настання вагітності під кінець періоду репродуктивної здатності жінки. Саме через зміну співвідношення гормонів перед вагітністю в старшому віці та зміну гормонального фону під час вагітності збільшується вірогідність виникнення у вагітної ІМ. Саме вік є головним фактором розвитку ІМ. У віці від 40 років частота ІМ становить 3 випадки на 10 000 пологів [18]. Слід зазначити, що серед пацієнтів із діагнованим ГКС у молодому віці (до 55 років), у жінок частіше (28%), ніж



у чоловіків (20%), був сімейний анамнез ішемічної хвороби серця [23].

Крім того, такі ускладнення вагітності, як преєклампсія, гестаційний діабет, вагітність-індукована гіпертонічна хвороба, передчасні пологи, є факторами-предикторами зростання серцево-судинного ризику. І хоча преєклампсія зникає з народженням плаценти, резидуальна ендотеліальна дисфункція зберігається, і є повідомлення про зв'язок цієї ендотеліальної дисфункції з підвищеною ризиком ураження коронарних артерій. Декілька діагнозів несуть значний ризик подальших проявів метаболічного синдрому і серцево-судинних захворювань. Так, у жінок із преєклампсією в 3,8 раза частіше розвивається цукровий діабет і в 11,6 раза — гіпертензія, що потребує медикаментозного лікування. У близько 70% жінок із гестаційним діабетом розвивається цукровий діабет 2 типу протягом декількох років після пологів [23].

Під час вагітності підвищується потреба міокарда в кисні, через збільшення ОЦК зростає переднавантаження на ЛШ, збільшується ЧСС і скоротливість серця. Тому ішемія міокарда розвивається в більш тяжкій і поширеній формі. До того як з'явилося перкутанне коронарне втручання (ПКВ), смертність вагітних жінок із ГКС становила 20% [29]. На сьогодні материнська смертність у разі застосування ПКВ становить 5% [17].

Основною причиною виникнення КН є атеросклеротичні зміни стінок коронарних судин. Інші потенційні причини — тромбоз, спазм коронарних артерій, васкуліти (наприклад хвороба Кавасакі), колагенові захворювання судин, емболія амніотичною рідиною, феохромоцитом та вживання кокаїну. Під час огляду 125 зареєстрованих випадків гострого ІМ, пов'язаного з вагітністю, морфологічні зміни коронарних артерій виявлені в 68 випадках; атеросклероз коронарних судин (із тромбозом або без нього) — у 43% вагітних; тромбоз без ознак атеросклерозу — 21%; дисекція коронарних артерій — у 16%, спазм коронарних артерій — у 1%; коронарні артерії без патологічних змін — у 29% вагітних [19].

Тромбофілія, гіпертонія і куріння тісно пов'язані з гострим ІМ, а преєклампсія — з ендотеліальною дисфункцією, вона є фактором ризику ІМ та смертності від серцево-судинних захворювань вагітних старшого віку [17]. Ділянка некрозу міокарда є більшою в пацієнток, які помирають від екклампсії, порівняно з контрольною групою, що може свідчити

Таблиця 2

**Диференційна діагностика симптоматики коронарної недостатності із фізіологічними проявами вагітності [19]**

Фізіологічна вагітність	Вагітність на тлі КН
Легка задишка	Гостра або задишка, що прогресує
Нудота	Синкопе при зусиллях
Знижена толерантність до фізичного навантаження	Біль за грудиною під час емоційного навантаження
Біль за грудиною через гастроєзофагеальний рефлюкс	

про спазм коронарних артерій у таких пацієнток [6].

Атеросклеротичні зміни коронарних артерій також є основною причиною виникнення ІМ у жінок у передпологовому періоді. У післяпологовому періоді основною причиною є дисекція коронарних артерій.

**Симптоми коронарної недостатності**

Існують певні особливості скарг при ГКС у жінок. Це, як правило, атипові симптоми стенокардії (пекучий біль, запаморочення, задишка, розлади шлунково-кишкового тракту, незвичайна стомлюваність). Морфологічно ГКС може виникати на тлі первинної коронарної мікросудинної дисфункції при нормальних коронарних судинах (кардіальний Х-синдром, кардіопатія тако-цубо).

Стрес-кардіоміопатія (тако-цубо), або хвороба «розбитого серця», зустрічається у 2% пацієнтів із ГКС зі значною перевагою саме в жінок. Діагностичні критерії стрес-кардіоміопатії клініки Мейо:

- транзиторний гіпокінез, акінез або дискінез у середніх сегментах ЛШ із залученням верхівки або без нього; регіональні аномалії руху стінки, що виходять за межі одного епікардіального судинного розподілу; наявність (як правило) тригера стресу;
- відсутність обструктивної коронарної хвороби або ангіографічних ознак гострого розриву бляшки;
- нові електрокардіографічні відхилення (підйом сегмента ST і/або інверсія зубця Т) або помірне підвищення рівня серцевого тропоніну в сироватці;
- відсутність феохромоцитом або міокардиту.

Прогноз у цілому сприятливий, однак існують повідомлення про деякі фатальні ускладнення цього синдрому, такі як розрив вільної стінки ЛШ [36].

### Діагностика

Діагностика КН під час вагітності є утрудненою і може включати в себе ризики для плода. Передусім використовують неінвазивні методи, що не несуть таких ризиків. Точність електрокардіографії (ЕКГ) у діагностиці КН у жінок менша, ніж у чоловіків. Брадикардія у плода відмічається на кардіотокограмі (КТГ) за максимального фізичного навантаження у здорових вагітних [10]. Таким чином, для оцінки КН під час вагітності рекомендують застосовувати протокол субмаксимальних вправ із КТГ-контролем. Слід уникати використання іонізуючого випромінювання (ІВ), особливо до 15-го тижня вагітності, коли відбувається органогенез плода. Стрес-ЕхоКГ є гарним вибором для оцінки ішемії та функції ЛШ у вагітних. Коронаровентрикулографія (КВГ) під час вагітності — це метод діагностики з високим ризиком. Екранування живота і таза, катетеризація променевої артерії і зменшення часу перебування в рентгеноопераційній мають велике значення для мінімізації впливу ІВ на плід. КВГ використовують під час вагітності в екстрених випадках або коли інші методи діагностики не інформативні. Підтвердити діагноз гострого ІМ можуть зміни на ЕКГ і зміна рівнів серцевих ферментів у крові. Зміна рівня тропонінів має перевагу над іншими серцевими маркерами. Рівень тропонінів не збільшується унаслідок скорочення матки або руйнування клітин під час пологів, що призводить до значного підвищення міоглобіну, креатинінікінази і креатинінікінази МВ [31].

### Лікування

Вибір методу лікування залежить від безпечності для матері та найменшої шкідливості для плода. Вагітність є відносним протипоказанням до тромболітичної терапії. Є інформація про ускладнення від тромболітизму, що включає кровотечі у вагітних (8,1%), материнську смертність, не пов'язану з літичною терапією (1,2–7%), передчасні пологи (2,9%) і втрату плода (5,8–8%) [34]. Ризик розвитку геморагічних ускладнень зростає на тлі тромболітичної терапії під час пологів. Інформації щодо вад розвитку немає, адже наразі не існує даних про застосування тромболітичної терапії до 9-го тижня вагітності. Тромболісис не рекомендують у разі діагностування дисекції коронарних артерій, передлежання плаценти або передчасного відшарування нормально розташованої плаценти. Проведення ПКВ вважа-

ється безпечним для виживання матері і плода. У більшості випадків ПКВ краще за тромболісис через зниження ризику кровотеч і збільшення частоти дисекції коронарних артерій як причини ІМ. Ризик ангіопластики під час вагітності не відрізняється від такого в не вагітних. ПКВ під час вагітності призводить до набагато більшого радіаційного навантаження на плід, ніж КВГ. Високі рівні радіації можуть спричинити спонтанне переривання вагітності в термін до 22 тижнів, передчасні пологи (якщо термін вагітності більше 22 тижнів), порушення розвитку органів плода (якщо ранній термін вагітності, до 15 тижнів).

Радіаційне випромінювання, що проходить через грудну клітку вагітної, розсіюється та досягає плода через тканини матері. Тому екранування живота і таза не перехоплює розсіяних променів радіації. Катетеризація *a. radialis* зменшує радіаційне навантаження на плід. ПКВ можна вважати частково безпечним методом лікування для вагітних, але його не застосовують до завершення етапу органогенезу плода (до 15 тижнів вагітності). У II і III триместрах ІВ може сповільнити внутрішньо-утробний розвиток плода, порушити розвиток центральної нервової системи і збільшити ризик розвитку злоякісних пухлин. Доза понад 50 100 мЗв підвищує частоту виникнення вад розвитку у плода. ПКВ є першою лінією вибору для лікування, цим методом можна лікувати не тільки оклюзію коронарних артерій, але й їх дисекцію та тромбоемболію. Після встановлення стентів призначають інгібітори агрегації тромбоцитів. Конкретної інформації про вплив клопидогрелю на плід немає, але експерименти на тваринах не показали тератогенного впливу на плід. Використання внутрішньоаортального балонного насосу для поліпшення функції ЛШ і коронарної перфузії вважається безпечним, але пацієнтка має лягти на правий бік для зменшення тиску на нижню порожнисту вену [15].

Коронарне шунтування можна проводити під час вагітності. Материнська смертність дорівнює смертності в «не вагітній» кардіохірургії, але ризик фетальної смертності досі на високому рівні і становить 20% [5]. Значний досвід кардіохірургії під час вагітності отриманий з хірургії клапанів. Найкращі результати досягнуті під час проведення операції в II триместрі, оскільки в I триместрі операція може спричинити переривання вагітності і вад розвитку плода, а в III триместрі — передчасні пологи. Підключення автомату штучного кро-

Таблиця 3

## Фармакотерапія коронарної недостатності у вагітних [19]

Ліки	Застосування під час вагітності	Несприятливий фетальний або неонатальний вплив	Грудне вигодовування
Ацетилсаліцилова кислота	Знижує ризик перинатальної смертності та прееклампсії	Передчасне закриття відкритої артеріальної протоки (ВАП) плода і крововиливи з високими дозами (>150 мг/добу)	Сумісно
Клопідогрель	Попереджує атеросклероз	Мало відомостей	Мало відомостей
Низькомолекулярний гепарин	Антикоагулянт	Немає відомостей про тератогенний вплив	Сумісно
Кумадини	Не рекомендовано	Тератогенний вплив	Сумісно (окрім феніндіону)
β-блокатори (пропранолол, метопролол та атенолол)	Антигіпертензивна та антиаритмічна дія	Немає тератогенного впливу, незначно знижує вагу плода, теоретичний ризик брадикардії плода в післяпологовому періоді	Сумісно
Нітрати	Ішемія міокарда, серцева недостатність, гіпертензія	Без тератогенного впливу, ризик гіпотензії матері з наступною гіперперфузією плода	Мало відомостей
Антагоністи кальцію (дилтіазем і ніфедипін)	Не рекомендовано. Гіпертензія, прееклампсія і токоліз	Можливий тератогенний вплив. Немає відомостей про тератогенність	Напевно, безпечно. Мало відомостей
Статини (інгібітор гідроксиметилглутарилко-ензим-А-редуктази)	Не рекомендовано	Тератогенний вплив	Не рекомендовано
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (інгібітори АПФ)	Не рекомендовано	Тератогенний вплив	Сумісно
Антагоністи ангіотензину II	Не рекомендовано	Мало відомостей	Мало відомостей

вообігу (АШК) негативно впливає на плацентарну перфузію в результаті непульсуючого кровотоку і гіпотензії, порушує органогенез і, як наслідок, впливає на розвиток плода. Існує тенденція до збільшення фетальної смертності з подовженням часу роботи АШК. Фетальна смертність також пов'язана з тривалим терміном перебування плода в гіпоксичному стані. Існують декілька технічних моментів, що можуть оптимізувати результат для плода. По-перше, якщо термін вагітності понад 20 тижнів, пацієнтці рекомендують лягти на правий бік, аби запобігти аортальній та кавальній компресії. По-друге, використовують АШК із високими показниками (від 2,5 л/м<sup>2</sup>/хв. до 2,7 л/м<sup>2</sup>/хв.) і нормотермію або помірну гіпотермію, оскільки це поліпшує фетоплацентарну перфузію [7, 11]. По-третє, безперервний моніторинг плода проводять протягом усієї операції для оцінювання фетоплацентарної перфузії. Брадикардія плода та відсутність варіабельності ЧСС плода свідчать про погану фетоплацентарну перфузію і можуть бути скориговані шляхом збільшення швидкості потоку (від 5 л/хв.) і підвищення температури матері. Плацентарна гіпотермія призводить до поганої оксигенації з точки зору газів крові, трансплацентарного потоку і току крові в органи плода, а фетальна смертність вища, якщо температура

нижча за 35°C [26]. По-четверте, протягом усієї операції підтримують адекватний середній артеріальний тиск. Плацентарна перфузія залежить від середнього артеріального тиску 70 мм рт. ст. і вище в розслабленій матці і більш високого тиску в скороченій матці [24]. Також контролюють активність матки, оскільки АШК підвищує ризик виникнення ранніх переймів [11]. Контроль за переймами має вирішальне значення для попередження плацентарної дисфункції та вторинної гіпоксії плода. Гемоділюцію зводять до мінімуму, аби максимально збільшити постачання плода киснем, а час роботи АШК максимально скорочують.

## Лікування фармакологічне

Після гострої фази ІМ деякі препарати можуть знизити ризик рецидиву ІМ, прогресування атеросклерозу і попередити симптоми стенокардії.

Фармакологічна терапія КН передбачає застосування антитромботичних і антиангінальних препаратів, лікарських засобів, що знижують прогресування атеросклерозу, і тих, що поліпшують ремоделювання міокарда після гострого ІМ.

Застосування малих доз аспірину (<150 мг/добу) вважається безпечним під час вагітності [12]. Більш високі дози пов'язані з

передчасним закриттям ВАП, вродженими вадами розвитку плода і кровотечами в матері і плода. Лікування низькомолекулярним гепарином є безпечним під час вагітності. Гепарин не проходить гематоплацентарний бар'єр і може вводитися не менше ніж за 12 год. до пологів.

Кумадини спричиняють тератогенний вплив у 6 % немовлят у 6–9 тижнів вагітності [30]. Існує залежність від дозування. Кумадини підвищують ризик переривання вагітності у II і III триместрах вагітності.  $\beta$ -блокатори застосовують для зменшення потреби міокарда в кисні, зменшуючи ЧСС. Але потрібно уникати брадикардії для попередження гіпоперфузії матки. Нітрати і антагоністи кальцію застосовують для вазодилатації, аби зменшити переднавантаження на серце. Високі дози цих препаратів можуть призвести до гіпоперфузії матки. Статини чинять тератогенний вплив, доведений у дослідженнях на тваринах. Усі статини помічені як US FDA категорії X. (Категорія X — лікарські засоби, протипоказані під час вагітності. Дослідження на тваринах чи серед людей продемонстрували аномалію плода і/або показали позитивні дані про ризик розвитку плода, отримані внаслідок дослідів. Ризик, пов'язаний з використанням препаратів у вагітних перевищує користь) [25]. Інгібітори АПФ поліпшують ремоделювання міокарда після гострого ІМ.

Перед призначенням будь-яких ліків під час вагітності та в період лактації слід переконатися в безпечності цих лікарських засобів для плода і немовляти. У пацієнок, які застосовують ліки для серцево-судинної системи, може бути доречним їх припинення чи перехід на інші безпечніші ліки до настання вагітності.

### **Знижена фракція викиду під час вагітності**

Порушення функції ЛШ погано впливає на перебіг вагітності й на розвиток плода. Рекомендують переривання вагітності при фракції викиду (ФВ) менше 40% [32].

У разі застосовування інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II до вагітності, таке лікування припиняють після її настання. ЕхоКГ рекомендують через 3 місяці вагітності для виявлення змін у серцевому м'язі.

Одним із ускладнень інфаркту міокарда є зниження ФВ ЛШ із настанням серцевої недостатності (СН). Основним засобом лікування СН є діуретики. Фуросемід є безпечним лікарським засобом під час вагітності. Однак його слід застосовувати обережно для попере-

дження гіповолемії матері та зменшення маткового і, своєю чергою, плацентарного кровотоку.  $\beta$ -блокатори використовують для поліпшення діастолічної функції ЛШ.

### **Пологи при гострому коронарному синдромі**

Під час пологів навантаження на серце збільшується удвічі. Якщо нещодавно був інфаркт міокарда, то об'ємне та ізотропне навантаження призведе до дефекту міокарда. Потрібно перенести дату пологів не менше ніж на 2 тижні з моменту ІМ. Ведення пологів рекомендують через пологові шляхи, оскільки під час кесаревого розтину можлива значна крововтрата, що негативно впливатиме на гемодинаміку породіллі. Материнська смертність при нещодавньому ІМ становить 14% при вагінальних пологах і 23% при кесаревому розтині [16]. Висококваліфікована команда має бути готова до проведення кесаревого розтину, якщо відбулася декомпенсація материнської або ембріональної кровотечі, або розвиток пологів незадовільний і гемодинамічні потреби матері надмірні. Під час пологів пацієнтку забезпечують 100% киснем. Їй рекомендують лягти на лівий бік, аби зменшити аортокавальну компресію і збільшити СВ. Для моніторингу стану матері використовують ЕКГ-моніторинг, пульсоксиметрію та КТГ для плода. Рання епідуральна анестезія є важливим моментом для зменшення болю, який може збільшити ЧСС матері і потребу міокарда в кисні. Тахікардія та гіпертензія повинні бути скореговані швидко. Після пологів пацієнтку спостерігають протягом 48 год. у відділенні інтенсивної терапії через значні гемодинамічні та гемостатичні зміни в післяпологовому періоді [4].

### **Висновки**

Коронарна недостатність становить загрозу здоров'ю і життю вагітної та її дитини. Основною причиною розвитку КН є атеросклеротичні порушення коронарних артерій, зумовлені загальними факторами ризику КН, а також гемодинамічними, гемостатичними і гормональними змінами під час вагітності. Впровадження ПКВ як методу лікування знижує рівень материнської смертності на 15%. Для зменшення тератогенного впливу ІВ рекомендують ПКВ після 15 тижнів вагітності із закінченням органогенезу плода. Але при гострому коронарному синдромі виконують ПКВ в екстреному порядку в будь-якому терміні вагітності. Коронарне шунтування є також



можливою опцією для екстреної реваскуляризації міокарда. Коронарне шунтування на «працюючому» серці є операцією вибору за неможливістю застосування ендоваскулярних методів. За даними літератури, післяопераційна летальність вагітних під час операції не відрізняється від летальності в «не вагітній» групі пацієнтів, проте фетальна смертність сягає 20%, особливо із застосуванням штучного кровообігу. Перед призначенням лікарсь-

ких засобів для серцево-судинної системи слід враховувати їх вплив на матковий кровотік і плід. Вагітних жінок із КН необхідно госпіталізувати у високоспеціалізовані заклади охорони здоров'я, на базі яких функціонує *pregnancy heart team* та де є можливість швидкого надання допомоги як вагітній, так і новонародженому.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Siromakha SO, Lazoryshynets VV, Berehovi OA, Hulak BH, Marchenko MV. (2017). Osoblyvosti anesteziologichnoho zabezpechennia u vahitnykh iz kardialnoi patologii. Visnyk sertsevo-sudynnoi khirurhii. 1 (27): 105—109 [Сіромаха СО, Лазоришинець ВВ, Береговий ОА, Гулак БГ, Марченко МВ. (2017). Особливості анестезіологічного забезпечення у вагітних із кардіальною патологією. Вісник серцево-судинної хірургії. 1 (27): 105—109].
- Lazoryshynets VV, Davydova IuV, Limanskaya Alu, Siromakha SO. (2019). Difficult GUCH patient in obstetric practice: multidisciplinary approach to cardio-perinatal management. Perinatologiya i pediatriya. 1 (77): 5—11 [Лазоришинець ВВ, Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Сіромаха СО. (2019). Складна GUCH-пацієнтка в акушерській практиці: мультидисциплінарний підхід до кардіоперинатального супроводу. Перинатологія і педіатрія. 1 (77): 5—11]. doi 10.15574/PP2019.77.5
- Siromakha SO. (2017). Multydystyplinarna dopomoha vahitnym ta porodiliam z kardialnoi patologiiu v Ukraini. Vrachebnoe delo. 3—4 (1142): 152—157 [Сіромаха СО. (2017). Мультидисциплінарна допомога вагітним та породіллям з кардіальною патологією в Україні. Врачебное дело. 3—4 (1142): 152—157].
- Angela J Kealey. (2010). Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: A review of epidemiology, diagnosis, and medical and surgical management. Can J Cardiol. Jun-Jul; 26 (6): e185-e186
- Armoni RT, Armoni AS, Bonini RC et al. (2003). Risk factors associated with cardiac surgery during pregnancy. Ann Thorac Surg. 76 (5): 1605—1608.
- Bauer TW, Moore GW, Hutchins GM. (1982). Morphologic evidence for coronary artery spasm in eclampsia. Circulation. 65: 255—259.
- Bernal JM, Miralles PJ. (1986). Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass during pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 41: 1—6.
- Brenner B. (2004). Haemostatic changes in pregnancy. Thromb. Res. 114 (5—6): 409—414.
- Burlew BS. (1990). Managing the pregnant patient with heart disease. Clin Cardiol. 13: 757—762.
- Carpenter MW, Sady SP, Hoegsberg B et al. (1988). Fetal heart rate response to maternal exertion. JAMA. 259: 3006—3009.
- Chambers CE, Clark SL. (1994). Cardiac surgery during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 37: 316—323.
- CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. (1994). CLAPS (Collaborative low-dose aspirin study in pregnancy) collaborative group. Lancet. 343 (8898): 619—629.
- Coolman M, de Groen CJ, Steegers EA et al. (2006). Concentrations of plasminogen activators and the inhibitors in blood preconceptionally, during and after pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 128 (1—2): 22—28.
- ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy (2011). The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC), 26 August.
- Garry D, Leikin E, Fleisher AG, Tejani N. (1996). Acute myocardial infarction in pregnancy with subsequent medical and surgical management. Obstet Gynecol. 87: 802—804.
- Hankins GD, Wendel GD, Jr, Leveno KJ, Stoneham J. (1985). Myocardial infarction during pregnancy: A review Obstet Gynecol. 65: 139—146.
- James AH, Jamison MG, Biswas MS et al. (2006). Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. Circulation. 113 (12): 1564—1571.
- James AH, Jamison MG, Biswas MS et al. (2006). Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. Circulation. 113 (12): 1564—1571.
- Karamermer Y, Roos-Hesselink JW. (2007). Coronary heart disease and Pregnancy. Future Cardiol. 3 (5): 559—567.
- Katz H. (1922). About the sudden natural death in pregnancy. During delivery and the puerperium. Archiv Fur Gynaekologie. 115: 283—312.
- Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. (2005). Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. Obstet Gynecol. 105 (3): 480—484.
- Lewis CE, Funkhouser E, Raczynski JM, Sidney S, Bild DE, Howard BV. (1996). Adverse effect of pregnancy on high density lipoprotein (HDL) cholesterol in young adult women. Am J Epidemiol. 144: 247—254.
- Nanette K Wenger. (2015). Transforming Cardiovascular Disease Prevention in Women: Time for the Pygmalion Construct to End. Cardiology. 130: 62—68.
- Parry AJ, Westaby S. (1996). Cardiopulmonary bypass during pregnancy. Ann Thorac Surg. 61: 1865—1869.
- Pollack PS, Shields KE, Burnett DM et al. (2005). Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. Birth Defects Res. A Clin Mol Teratol. 73 (11): 888—896.
- Pomini F, Mercogliano D, Cavalletti C, Caruso A, Pomini P. (1996). Cardiopulmonary bypass in pregnancy. Ann Thorac Surg. 61: 259—268.
- Robson SC, Dunlop W, Boys RJ, Hunter S. (1987). Cardiac output during labour. Br Med J (Clin. Res. Ed.) 295 (6607): 1169—1172.
- Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W (1987). Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. Obstet Gynecol. 94 (11): 1028—1039.
- Roth A, Elkayam U. (1996). Acute myocardial infarction associated with pregnancy. Ann Intern Med. 125 (9): 751—762.
- Schaefer C, Hannemann D, Meister R et al. (2006). Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. Thromb. Haemost. 95 (6): 949—957.
- Shade GH, Jr, Ross G, Bever FN, Uddin Z, Devireddy L, Gardin JM. (2002). Troponin I in the diagnosis of acute myocardial infarction in pregnancy, labor, and post-partum. Am J Obstet Gynecol. 187: 719—720.
- Siu SC, Sermer M, Colman JM et al. (2001). Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation. 104 (5): 515—521.
- Spaanderman ME, Willekes C, Hoeks AP, Ekharth TH, Peeters LL. (2000). The effect of pregnancy on the compliance of large arteries and veins in healthy parous control subjects and women with a history of preeclampsia. Obstet Gynecol. 133 (5): 1278—1286.
- Turrentine MA, Braems G, Eamirez MM. (1995). Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 50: 534—541.
- Uri Elkayam et al. (2016). High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy. J of the Am College of Cardiology. 68 (4), July.
- Yoshihiro J. Akashi et al. (2010). Stress Cardiomyopathy. Ann Rev Med. 61: 271—286.

## Відомості про авторів:

**Сіромаха Сергій Олегович** — гол. лікар ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Амосова, 6.

**Арванітакі С.С.** — ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Амосова, 6.

**Руденко С.А.** — ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Амосова, 6.

**Лазоришинець Василь Васильович** — академік НАМН України, д.мед.н., проф., директор ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Амосова, 6; тел. (044) 275-42-33.

Стаття надійшла до редакції 18.04.2019 р., прийнята до друку 9.09.2019 р.

Т.В. Куріліна

# Базові аспекти педіатричної паліативної допомоги

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 3(79): 40-48; doi 10.15574/PP.2019.79.40

**For citation:** Kurilina TV. (2019). Basic aspects of pediatric palliative care. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(79): 40-48. doi 10.15574/PP.2019.79.40

Розглянуто основні складові педіатричної паліативної допомоги (ППД) й особливості її надання. Наведено 11 категорій станів, що обумовлюють потребу в паліативній допомозі. Визначено, що найбільший внесок роблять вроджені аномалії, перинатальні стани, білково-енергетична недостатність, менінгіти і ВІЛ/СНІД. Педіатрична паліативна група вирізняється високою гетерогенністю, що обумовлено широким віковим діапазоном; широким спектром нозологій, у тому числі орфаними захворюваннями; різницею потреб залежно від віку і розвитку в середовищі амбулаторних, лікарняних закладів і вдома. Визначення ППД та її мету наведено відповідно до термінології ВОЗ, провідних паліативних фондів і Триєстської хартії прав дитини, яка помирає. Акцентовано увагу, що відмінності педіатричних паліативних категорій станів базуються на траєкторіях смерті дитини та обумовлюють потребу в паліативних сервісах. Обговорено моделі ППД та рівні її надання, особливості роботи дитячих хоспісів. Повна система ППД представлена інтегрованою трірівневою допомогою: паліативний підхід, загальна паліативна допомога, спеціалізована паліативна допомога. Детально описано особливості ППД, пов'язані з дитиною та її родиною, готовністю мережі педіатричних закладів та підготовкою лікарів із питань надання паліативної допомоги дітям. Особливість ППД полягає в необхідності забезпечення сервісами з моменту встановлення діагнозу невиліковного захворювання, незважаючи на прогнозовану тривалість життя. Така допомога має надаватися в будь-якому місці, незалежно від моделі медичного закладу, і так тривало, наскільки це потрібно, а початок паліативного догляду не передбачає допомогу тільки наприкінці життя та відмову від боротьби. Висвітлено основні принципи управління базовими симптомами, особливо звернуто увагу на важливість оцінки болю, його рівень та базові принципи контролю. Загальний холистичний підхід в організації ППД дає змогу застосовувати всі можливості для підтримки сил дитини із захворюванням, що обмежує життя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** педіатрична паліативна допомога, групи паліативного догляду, траєкторії смерті, базові симптоми, біль, інтегрована трірівнева модель, холистичний підхід.

## Basic aspects of pediatric palliative care

T.V. Kurilina

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Academy, Kyiv, Ukraine

Main components of pediatric palliative care (PPC) and features of its render of service were reviewed in the article. Eleven categories of state which caused requirements in palliative care were presented. It is established that the most great contribution belongs for congenital anomalies, perinatal states, protein-energy malnutrition, meningitis and HIV/AIDS. Pediatric palliative group distinguishes with high heterogeneity due to wide age range; broad spectrum of nosology including rare diseases; difference in needs depending from age and development in ambulance, in hospital and at home environment. The definition of PPC and its aim were presented according of terminology of WHO, guiding palliative charities and a charter for the rights of the dying child.

It is focused that differences of pediatrics palliative categories of states are based on child death trajectories and are responsible for needs in palliative services. Models of PPC and levels of providing, peculiarities of child hospice were discussed. The complete system of PPC is presented by an integrated three-level care: palliative approach, common palliative care, specialized palliative care.

The features of PPC which were related with child, family, readiness of network of pediatrics institutions and training of physicians on the provision of palliative care for children were distinguished in details in the article. Also the peculiarity of PPC is the necessity of service coverage from the moment of determination of the diagnosis of incurable disease despite of predicted life span that must be provided at any site independently of model of health care institution and so long as needed and a start of palliative care does not indicate the support only at the end of life and a refusal of fight.

The main concepts of management of basic syndromes were distinguished, especially attention was paid to the importance of pain assessment, pain level and control bedrock principles. General holistic approach when organizing PPC makes it possible to use all the possibilities for support of child's energy with life-limiting disease.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** pediatrics palliative care, palliative care groups, death trajectory, basic symptoms, pain, integrated three-level model, holistic approach.

## Базовые аспекты педиатрической паллиативной помощи

Т.В. Курилина

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г Киев, Украина

Рассмотрены основные составляющие педиатрической паллиативной помощи (ППП) и особенности ее оказания. Представлены 11 категорий состояний, которые обуславливают потребности в паллиативной помощи. Установлено, что наибольший вклад принадлежит врожденным аномалиям, перинатальным состояниям, белково-энергетической недостаточности, менингитам и ВИЧ/СПИДу. Педиатрическая паллиативная группа отличается высокой гетерогенностью, обусловленной широким возрастным диапазоном; широким спектром нозологий, в том числе орфанными заболеваниями; разницей в потребностях в зависимости от возраста и развития в среде амбулаторных, лечебных учреждений и дома. Определение ППП и ее цель представлены соответственно терминологии ВОЗ, ведущих паллиативных фондов и Триестской хартии прав умирающего ребенка.

Акцентируется внимание, что отличия педиатрических паллиативных категорий состояний базируются на траекториях смерти ребенка и обуславливают потребности в паллиативных сервисах. Обсуждены модели ППП и уровни ее оказания, особенности работы детских хосписов. Полная система ППП представлена интегрированной трехуровневой помощью: паллиативный подход, общая паллиативная помощь, специализированная паллиативная помощь.

Детально рассмотрены особенности ППП, связанные с ребенком и его семьей, готовностью сети педиатрических учреждений и подготовкой врачей по вопросам оказания паллиативной помощи детям. Особенностью ППП является необходимость обеспечения сервисами с момента установления диагноза неизлечимой болезни, несмотря на прогнозируемую длительность жизни. Такая помощь должна быть оказана в любом месте, независимо от модели лечебного учреждения, и так долго, насколько это необходимо, а начало паллиативного ухода не означает помощь только в конце жизни и отказ от борьбы.

Рассмотрены основные принципы управления базовыми симптомами, особенно обращено внимание на важность оценки боли, уровень боли

и базовые принципы контроля. Общий холистический подход при организации ППД позволяет использовать все возможности для поддержания сил ребенка с ограничивающим жизнь заболеванием.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** педиатрическая паллиативная помощь, группы паллиативной помощи, траектории смерти, базовые симптомы, боль, интегрированная трехуровневая модель, холистический подход.

«Ви маєте значення тому, що Ви є Ви. Ви маєте значення до останнього моменту Вашого життя, а ми будемо робити все не тільки для того, щоб Ви померли мирно, але також, щоб жили до смерті...»

*Леді Cicely Saunders*

**П**рогрес науково-технічних досягнень у медицині сприяє вражаючим успіхам у виживанні критично хворих дітей, але не супроводжується відповідними досягненнями в більшості гуманістичних аспектів. Зміни організаційних і структурних особливостей підрозділів інтенсивного виходжування і догляду, на жаль, дотепер спричиняють таке оточення дітей та їхніх родин, яке є ворожим і таким, що породжує стрес.

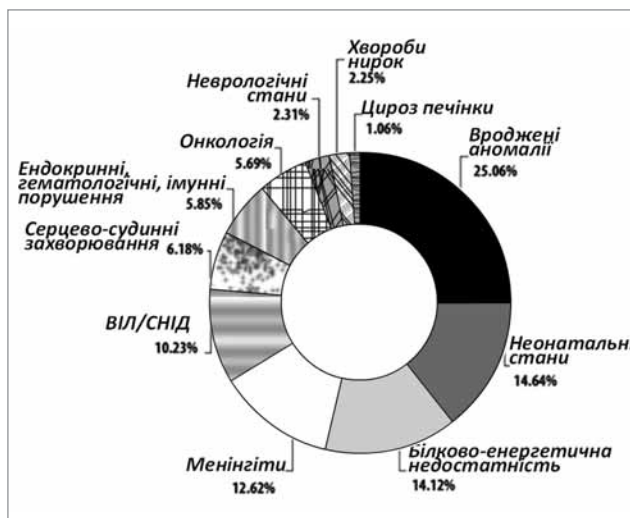
У травні 2014 року 67-ю Асамблеєю ВООЗ визначено, що забезпечення доступу до паліативної допомоги дітям є «...етичною відповідальністю системи охорони здоров'я», а інтеграція педіатричної паліативної допомоги (ППД) у загальну систему є есенціальною для досягнення Цілей сталого розвитку при універсальному забезпеченні здоров'я (резолюція WHA 67.19) [19].

Вважається, що ППД активно розвивається з моменту відкриття у 1982 р. першого хоспісу для дітей та створення першої шпитальної паліативної команди у 1986 р. при Great Ormond Street Hospital (Велика Британія). Системи надання ППД у всьому світі значно різняться і залежать від рівня розвитку країни та забезпечення системи охорони здоров'я. Однак розташування сервісів паліативної допомоги — у лікарні VS у суспільстві — змінювалося протягом часу з розвитком контрверсних типів. Наприклад, у Великій Британії розвиток ППД спрямований на команди хоспісів, тоді як у США він сконцентрований на командах, що базуються в лікарнях. На сьогодні розвиток паліативного сервісу для дітей передбачає інтегративний мультипрофільний (мультидисциплінарний) підхід через створення відповідних зв'язків із суспільством, проведенням бездоганної оцінки та лікування болю, менеджмент інших проблем для поліпшення стану розуму, тіла і духу дітей та їхніх родин [7]. А розширення знань щодо потреб дитини з невиліковним захворюванням та її родини сприяє розвитку домашнього паліативного догляду, як оточення, найбільш дружнього для хворої дитини, з відповідною організацією мобільних паліативних сервісів.

За результатами останнього великого дослідження, глобальні потреби в ППД становлять 21,6 млн, з них 8,2 млн дітей потребують постійного доступу до спеціалістів паліативної допомоги. Потреби варіюють між країнами від 21 на 10 000 до  $\geq 100$  на 10 000 із найбільшими потребами у країнах з обмеженими ресурсами [4]. Паліативної допомоги потребують щонайменше 26% дитячої популяції до 15 років, збільшуючись до 40% у країнах з обмеженими ресурсами [6]. За даними, наведеними The Global Atlas of Palliative Care at the End of Life, 67,7% дітей з невиліковними захворюваннями помирають від перинатальних станів, 9,8% — від вроджених аномалій розвитку, 6,5% — від ВІЛ/СНІДу, тільки 3,1% — від злоякісних новоутворень [5].

Дослідженнями [5] ідентифіковано 11 категорій станів, що обумовлюють потребу в паліативній допомозі. Слід зазначити, що, незважаючи на найбільшу увагу суспільства до проблем медико-психологічного супроводу дітей з онкологічною патологією, найбільше потребують паліативної допомоги діти з вродженими аномаліями розвитку, перинатальними станами і білково-енергетичною недостатністю (рис. 1).

За даними проєкту «Надійна статистична звітність у сфері паліативної допомоги» Українського центру суспільних даних за підтримки



**Рис. 1.** Структура станів, що обумовлюють потребу в паліативній допомозі дитячій популяції (адаптовано за Connor S. et al., 2014)

Міжнародного фонду «Відродження», у 2016 р. загальна потреба в ППД становила 225 тис. дітей, але реальний стан щодо обсягів і повноти надання її в Україні невідомі через відсутність адекватної медичної звітності, відповідних статистичних інструментів і, головне, повної системи паліативної допомоги дітям із невиліковними захворюваннями.

На відміну від дорослої популяції, група дітей з ППД значно менша, але більш гетерогенна. Гетерогенність стосується віку (від новонароджених до юнаків); широкого спектра нозологій, у тому числі орфанних захворювань; різниці потреб залежно від віку; розвитку і захворюваності (тобто потреби у спеціалізованій допомозі або технічній підтримці); різних потреб у навколишньому середовищі амбулаторних і лікарняних закладів. Педіатрична паліативна допомога завжди оточує не тільки дитину, але й усю родину та їхні специфічні потреби [2].

Єдиний термін «педіатрична паліативна допомога» відсутній, а формулювання цього виду медичного супроводу різняться у країнах світу. ВООЗ констатує, що паліативна допомога дітям становить спеціальну модель супроводу таких пацієнтів «...із серйозним стражданням, пов'язаним із хворобою» [33]. Британська організація Together for Short Lives визначає, що «паліативна допомога дітям та молодим людям зі станами, що обмежують життя, є активним і тотальним підходом до допомоги від моменту встановлення діагнозу або визнання, який охоплює фізичні, емоційні, соціальні та духовні елементи до смерті та після» [30].

Крім офіційних визначень ППД, доцільно звернути увагу на те, як трактують паліативну допомогу самі діти із захворюваннями, що обмежують життя. Наприклад, Метті Джозеф Теодор Степанек, американський поет і посол місії Доброї волі, за свої недовгі 13 років досягнув слави і літературного визнання. Збірник його творів «Пісні серця» у 2001 р. внесений у список бестселерів газети «The New York Times». Критики зауважують, що його твори проникнуті такою любов'ю до життя і такою радістю існування, що складно повірити, що їх написав хлопчик в інвалідному візку, не здатний самостійно дихати, з підключеною технікою для підтримки серцевого ритму. Метті страждав на рідку форму м'язової дистрофії (мітохондріальна міопатія), від якої померли його старший брат і сестра. Він помер, не досягнувши свого 14-річчя, але визначив:

**«Паліативна допомога не означає допомогти дітям вмирати щасливими, це означає допомогти дітям та їхнім родинам жити добре, а тоді, коли згасає час, допомогти їм померти».**

Основні принципи ППД відображені у Триєстській хартії прав дитини, яка помирає. Хартія є результатом роботи великої групи спеціалістів-експертів за підтримки фонду Маруцци Лефевр Д'Овідіо, яка відбулася в м. Триєст. Кінцева версія документа є консенсусом, що базується на Універсальній декларації прав людини (1948) і Декларації прав дитини ООН (1989). Основна мета, завдання та коментарі Хартії висвітлені в публікації журналу «The Lancet» у 2014 р. У 10 основних положеннях Хартії наведено комплексний підхід до захисту гідності і прав дитини з невиліковним захворюванням [1].

На сьогодні метою ППД є **допомогти пацієнтові та його родині досягнути і підтримувати максимальний фізичний, емоційний, духовний, освітній/професійний та соціальний потенціал, незважаючи на прогресування невилікової (смертельної) хвороби** [19].

Однією з найзручніших класифікаційних систем категорій (груп) станів дитинства, що обмежують або загрожують життю, є запропоновані британською організацією Together for Short Lives чотири педіатричні категорії, що потребують забезпечення сервісами ППД [30].

Впровадження цієї системи поліпшує забезпечення паліативною допомогою і полегшує визначення потрібних дитині сервісів, базуючись на траєкторії її життя та вмирання. Серед дорослих пацієнтів існує три типові траєкторії перебігу хвороб: онкологічна, органної недостатності та деменції похилого віку. Фізичні, соціальні, психологічні й духовні потреби педіатричного пацієнта та його доглядальника широко різняться відповідно до траєкторій перебігу хвороби. Обізнаність щодо траєкторій хвороб може допомогти клініцистам планувати догляд і забезпечити найоптимальніший мультидисциплінарний підхід [27].

У педіатричній популяції виділяють декілька траєкторій, залежно від часової перемінної й особливостей перебігу невилікового захворювання (рис. 2). Саме траєкторії життя визначають мету для дитини та її родини, сподівання та можливі проблеми. Дії лікарів та родини базуються на розумінні перспектив і особливостей перебігу захворювання, використовуючи підхід «що, якщо...» [12]. Більшість паліативних неракових захворювань мають генетичну основу, і ці генетичні дефекти, збалансовані



та розбалансовані генетичні фактори, у взаємодії з оточенням відіграють роль у формуванні фенотипу, особливого в такої дитини, і визначають перебіг захворювання. Саме з цієї причини прогноз перебігу та наслідків хвороби в дитини дуже тяжкий. Високий ступінь клінічного спостереження, досвіду, обережності та ретельної комунікації і «здоровий» скептицизм потрібні під час роботи з дитиною/батьками при невиліковному захворюванні, яке обмежує життя [2, 12].

Перша група (категорія) — хвороби, при яких лікування загалом можливе, але інколи неефективне. На щастя, кількість курабельних станів зростає з розвитком медичної науки. Найбільш відомим станом у цій категорії є рак.

Друга група — стани, при яких зцілення неможливе, але лікування, спрямоване на патофізіологічні механізми, подовжує тривалість життя і забезпечує певну якість життя тривалий час. Прикладом є муковісцидоз. ВІЛ за умови повного обсягу лікування також є прикладом захворювання 2-ї групи. Останніми роками збільшилася частка генетичних метаболічних станів (лізосомальні хвороби накопичення), що перемістилися у 2-гу групу.

Більшість хвороб накопичення та неврологічні захворювання становлять 3-тю групу (категорію). У цій категорії неможливе зцілення і не існує прямого лікування хвороби. Терапевтичні зусилля спрямовані на маніфестацію симптомів хвороби, таких як судоми, мальнутриція, вторинна остеопенія та інші. Лікування не зупиняє прогресування хвороби і згасання дитини. Знову з огляду на прогрес у медицині таке захворювання, як спинальна м'язова атрофія, має шанс переміститися з 3-ї у 2-гу категорію.

Четверта група (категорія) включає неврологічні стани, що є вторинними до прогресивної енцефалопатії. До цієї категорії входять діти з наслідками гіпоксично-ішемічного ушкодження мозку, лікування яких спрямоване на керування симптомами та підвищення якості життя.

Подальше удосконалення критеріїв включення до паліативних сервісів сприяли появі ще двох груп (категорій) — новонароджені з очікуваним обмеженням життя та родини, які неочікувано втратили дитину, але дискусія щодо змін продовжується [35].

Іншим підходом для визначення потреби дитини у ППД є класифікаційна схема із 7 категорій хвороб: онкологія, первинні стани

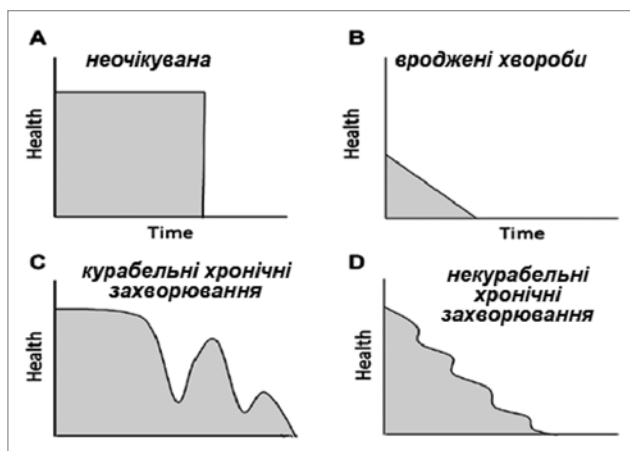


Рис. 2. Траєкторії моделей смерті дитини

центральної нервової системи, біохімічні/метаболічні розлади, нервово-м'язові захворювання, стани серця та легень, інфекційні хвороби та імунологічні розлади, поліорганичні стани при хромосомних або генетичних дефектах. Ця проста практична класифікація може бути використана як інструмент, що охоплює приблизно 170 хвороб у дітей, які підлягають ППД [6, 16].

#### Моделі педіатричної паліативної допомоги. Рівні надання

Різноманіття станів у дітей паліативної групи потребує створення інтегративних зв'язків у загальній педіатричній допомозі, як на амбулаторному, так і на стаціонарному рівнях. Зразок оптимальної організації ППД базується на трьох взаємозв'язаних рівнях надання послуг у системі охорони здоров'я для синергічного функціонування та для найбільш раннього початку допомоги. Це обумовлює стрімкий розвиток у світі широкої мережі паліативного підходу із забезпеченням первинної ланки освітніми та політичними ініціативами для забезпечення основних елементів ППД із моменту встановлення діагнозу захворювання, яке обмежує життя. На вторинному рівні визначаються окремі групи дітей, які знаходяться наприкінці життя, з метою отримання стандартизованих підходів при веденні окремих станів та визначенні місця сервісу. Це вивільнює спеціалізовану паліативну допомогу в якості третинного рівня для вирішення найбільш складних проблем: складне лікування симптомів, складні питання та складне прийняття рішень [10]. Спеціалізовану допомогу надає команда підготовлених фахівців, до складу якої входять лікарі, медичні сестри, психолог, соціальні працівники, священники та інші спеціалісти, яких можна задіяти для

надання специфічних медичних втручань, лікування та консультування. Окрім забезпечення повного обсягу в потрібному місці, подібна інтеграція забезпечує адекватні взаємини батьків і медичних працівників, адаптацію родини до захворювання дитини, спілкування та прийняття рішень [23].

Для налагодження повної системи ППД необхідно створити інтегровану трирівневу допомогу: паліативний підхід, загальна паліативна допомога, спеціалізована паліативна допомога. Іншими словами, основним підходом у ППД є інтегративна медицина (інтегративний підхід, інтегративні програми догляду), який ґрунтується на зв'язку між індивідуальною програмою паліативного догляду та сервісами у всіх закладах і секторах оточення, де пацієнти можуть отримувати лікування або померти. Як онкологічні, так і не пов'язані з раком смерті потребують інтеграції між паліативною допомогою і групою супроводу хронічних станів, так і з закладами загальної практики, в яких працюють фахівці, обізнані в основах паліативного догляду [16, 23]. Саме інтегративний підхід обумовлює необхідність навчання основам паліативної допомоги всіх фахівців, які можуть бути залучені до ППД. Зв'язок практики, процесів, структур та освіти з адекватною чисельністю навчених фахівців забезпечує доступність, результативність, ефективність і стійкість паліативного забезпечення дитячого населення [10].

Хоспісна допомога у ППД передбачає більш широкий спектр послуг, ніж у дорослих. Латинське слово «*hospes*» означає «чужоземець, гість». Пізніше значення його змінилося і стало означати «хазяїн», а слово «*hospitalis*» — «гостинний, приязний до мандрівників». Від цього слова утворилося інше — «*hospitium*», що означає «дружні, теплі стосунки між хазяїном і гостем». Пізніше слово трансформувалося в англійське «*hospice*», що означає «притулок». Хоспісами також називали нічліжки, де зупинялися паломники на шляху до Святої землі. На думку античних медиків, за навчанням Гіппократа, «медицина не повинна протягувати руки до тих, хто вже подоланий хворобою». Допомогу невиліковним хворим вважали ображенням богів. Із християнством в Європі з'явилася турбота про невиліковних хворих.

У 1967 р. перший хоспіс святого Христофора (St. Christopher's Hospice), створений зусиллями Cicely Saunders, відкрив у Лондоні (Велика Британія) власний стаціонар, а у 1969 р.

організував виїзну бригаду. Саме туди приїжджала делегація з Північної Америки на чолі з Florence Wald (1917–2008 pp.), деканом школи медсестер Yale School of Nursing. У 1975 р. хоспіс з'явився в Канаді на базі невеликого відділу паліативної допомоги та включав в себе мобільний сервіс і декілька лікарів-консультантів. До речі, тоді вперше вжили слово «паліативний», оскільки у франкомовній Канаді слово «хоспіс» означало опіку або недостатню допомогу.

На сьогодні дитячий хоспіс — це медичний (медико-соціальний) заклад, у якому команда фахівців надає комплексну допомогу хворому, який потребує полегшення страждання (фізичного, психосоціального і духовного), пов'язаного з невиліковним захворюванням, що має призвести до смерті в досяжному майбутньому (3–6 місяців), або для організації «соціального відпочинку» родини і/або підбирання медикаментозного супроводу.

Основні відмінності ППД:

- діти проходять через різні стадії розвитку, підпадаючи під значні фізичні зміни, навчання розмовляти, визрівання здатності усвідомлювати хворобу, формування незалежності та самовпевненості. Оскільки діти проходять із різною швидкістю через багато етапів розвитку, фахівці з паліативної допомоги мають розуміти ці унікальні стадії розвитку та потреби, відповідні до віку;

- потреби в комунікації значно різняться залежно від стадії розвитку дитини, мови, культури та сприйняття хвороби, причому це стосується як дитини, так і її родини, а також від ступеня довіри до системи охорони здоров'я;

- залежність від дорослих коливається від тотальної до високого ступеня;

- вплив на родину — хвороба або її фінансовий тягар можуть бути катастрофічними для родини; батьки або більш дорослі сиблінги можуть не мати можливостей працювати, що призводить до переривання освітніх програм у зв'язку з доглядом за хворою дитиною;

- широке коло нозологій у дитинстві, що викликає необхідність дуже широкого спектра потреб, частка станів (генетичних або вроджених) зустрічається тільки в дітей, симптоми можуть бути різними в окремій дитини, а прогноз або діагностика станів не визначені;

- педіатричні форми випуску та дозування есенціальних препаратів — відсутність рідких або педіатричних форм ліків унеможливорює точність дозування на масу тіла дитини, безпечне ковтання, більше того, фармакокінетика препаратів для дітей відрізняється від такої в

дорослих, але існує незначна кількість деяких паліативних ліків щодо безпечності та ефективності застосування саме в дітей; у разі відсутності альтернативних препаратів лікар має звернути на це особливу увагу;

- труднощі у прийнятті рішення щодо використання, відмови або непроведення лікування, яке модифікує перебіг хвороби або підтримує життя, найвиразніші в дітей через відсутність усвідомлення або прийняття рішення батьками, особливо при несприятливому прогнозі;

- прогноз, тривалість життя і функціональні наслідки для дітей менш зрозумілі, ніж у дорослих;

- оточення лікарень має бути найбільш дружнім і комфортним для дитини з урахуванням вікових особливостей, із залученням усіх можливостей інтегративної медицини та врахуванням холістичного підходу;

- більше емоційне та психологічне навантаження на батьків і членів родини, персонал, залучений до догляду;

- діти постійно змінюють інформаційні, гральні та освітні потреби, типи боротьби зі стресом, що обумовлює надзвичайну актуальність залучення гральних терапевтів, поведінкових спеціалістів [32].

Відмінності в організації ППД можна поділити на такі групи.

Перша група особливостей пов'язана із самою дитиною:

- за законом дитина не є правоздатною;
- знаходиться в процесі розвитку;
- часто не може описати словами власні потреби, біль та інші проблеми;
- іноді захищає батьків на шкоду собі;
- перебуває в оточенні лікарні, що є чужим, незрозумілим і страшним місцем.

Друга група відмінностей стосується страждань батьків, які вважають, що допомога в лікарні краща, ніж удома, самі потребують допомоги через тяжкість щоденного догляду за хворою дитиною, можуть мати великий спектр потреб у період горювання. До відмінностей також відносяться бажання родини захистити дитину з переживанням усіх стадій горювання, активний пошук шляхів спасіння дитини, включаючи немедичні підходи. Особливою проблемою є реагування сиблінгів на тяжкі події в родині, уся увага якої сконцентрована на хворій дитині.

Ще однією групою відмінностей ППД від паліативної допомоги дорослим є відсутність розуміння принципів саме ППД у суспільстві;

відсутність фахівців відповідного профілю (у тому числі офіційної спеціальності, а це унеможлиблює введення курсів/модулів навчання додипломної та післядипломної освіти); відсутність необхідного рівня забезпеченості інформацією та літературою; страх використання наркотичних анальгетиків у дітей; хибне уявлення, що діти не відчують болю або відчують його на більш низькому «непомітному» рівні; відсутні довгострокові індивідуальні програми відповідно до траєкторій життя, якими опікуються відповідні спеціалісти з ППД.

Особливість ППД полягає в необхідності забезпечення сервісами з моменту встановлення діагнозу невиліковного захворювання, незважаючи на прогнозовану тривалість життя. ППД має надаватися в будь-якому місці, незалежно від моделі медичного закладу, і так тривало, наскільки це потрібно, а початок паліативного догляду не означає допомоги наприкінці життя та відмову від боротьби.

**Управління симптомами.** Принципи і практика ведення симптомів майже не різняться між захворюваннями, що підлягають паліативному догляду. Визначені основні 7 симптомів: біль, диспное, нудота/блювання, закреп, судоми та зміни в активності. У кожної дитини в середньому спостерігається 2–3 симптоми [24, 29].

Оцінка симптомів та їх ведення спрямовані на полегшення страждань, що потребує ранньої ідентифікації й точної оцінки як симптомів, так і рівня болю. Встановлено, що при онкологічних захворюваннях 89% дітей дуже страждали щонайменше від одного симптому, найбільш поширеними з яких були біль, диспное, стомлення (слабкість, виснаження). Авторами дослідження підкреслено, що лікування було ефективним лише у 27% дітей з болем та у 16% дітей з диспное. Найбільш важливим є виявлення факту, що страждання від болю найчастіше виявлялися в дітей, яких не супроводжували активно лікарі для регулярного оцінювання больових проявів [9, 12].

Не зупиняючись детально на базових симптомах при ППД, слід відмітити, що вони, з одного боку, є тотожними дорослим (біль, диспное, судоми, підвищена секреція, оральні симптоми, кровотеча, нудота/блювання, психологічний дистрес, порушення ковтання, кашель та інші), з іншого — їх слід лікувати з урахуванням протипоказань застосування відповідно до віку дитини або ступеня виразності їх побічних ефектів.

Спеціально для педіатричної популяції експерти ВООЗ адаптували Есенціальний пакет

для педіатричного паліативного догляду та полегшення симптомів, який є мінімальним набором, що має бути досяжним для будь-якої дитини у всіх закладах.

Він включає набір безпечних, ефективних, дешевих і широко доступних препаратів, простого обладнання, а також базову соціальну підтримку, які разом можуть попередити і/або полегшити страждання — фізичне, психологічне, соціальне і духовне. Перелік необхідних препаратів базується на переліку препаратів для дітей ВООЗ [34]. Пакет також включає людські ресурси, необхідні для адекватного використання в супроводі батьків протягом хвороби [20].

В обговоренні корекції симптомів у рамках ППД найбільш актуальною є проблема болю. Педіатричний хронічний біль є значною проблемою, яка, за заниженими даними, відмічається у 20–35% дітей у світі [14]. Більшість паліативних станів неракового походження супроводжується болем. Джерелами болю є біль м'язів і скелету, кісток і суглобів, контрактур. Біль шкірних покривів і органів з'являється при генетичних метаболічних хворобах [36]. Великою проблемою в дітей є процедурний біль і біль під час втручань. Вісцеральний біль, особливо гастроінтестинальний, виникає в усіх відділах шлунково-кишкового тракту при багатьох станах, особливо асоційованих з ентеральним харчуванням, рефлюксною хворобою і закрепами. Нейропатичний біль розвивається в асоціації з довготривалим ноцицептивним болем запалення [14, 36]. Також діти із захворюваннями центральної нервової системи можуть відчувати «центральный» біль або біль нейронального подразнення, який не має ноцицептивно-запального походження. Ці стани є викликом для діагностики та ведення дітей, а також потребують активних досліджень [25, 31]. Зусилля з проведення педіатричним пацієнтам своєчасного, ефективного та безпечного знеболення потребують мультидисциплінарного підходу та сфокусовані на навчанні лікувальним технологіям щодо болю в дітей [30].

Існує широкий ряд шкал для оцінювання болю, розроблених для дітей різного віку, починаючи з періоду новонародженості, та з урахуванням рівня психоневрологічного розвитку дітей [14, 25].

Для дітей рекомендаціями ВООЗ визначений двокроковий підхід у лікуванні болю. Потенційними анальгетиками в разі помірного болю (1 крок) є неопіїдні анальгетики [36].

У випадку сильного болю (крок 2) показані опіїди у відповідній дозі на кілограм маси тіла з можливістю підвищення не більше ніж на 50% за 24 години. У 2012 р. ВООЗ виключило застосування кодеїну в лікуванні больового синдрому в дітей. Необхідні анальгетики слід дозувати з регулярними інтервалами, використовуючи найменш інвазивний шлях введення [18, 36].

При застосуванні опіїдних і неопіїдних анальгетиків у дітей спостерігається досить широкий ряд небажаних побічних ефектів, подібний до таких у дорослих. Це — седация, закрепи, нудота/блювання, порушення функціонування шлунково-кишкового тракту і пошкодження нирок. Слід зауважити, що вікова різниця у зрілості метаболізму, швидкості ренальної екскреції ліків і трансформації в печінці можуть значно змінити ефективність і безпечність анальгетиків у дітей різного віку [3]. Слід наголосити на такій проблемі лікування болю в дітей, як батьківське оточення. Досвід батьків може значно впливати на сприйняття болю дитиною та поведінку [17]. Ця проблема в межах мультидисциплінарного підходу до педіатричних паліативних пацієнтів повинна активно корегуватися та обговорюватися [8]. Емоційна підтримка — один із ключових базових підходів до дітей та їхніх родин при ППД. При цьому різниці між дітьми, які страждають на рак та неракові захворювання, немає. В обох ситуаціях мережа сервісів надзвичайно широка та потужна. Організація емоційної підтримки має передбачати різні підходи відповідно до віку, розвитку і бажань дитини [8, 15].

Ад'ювантні методи лікування болю в дітей, а також комплементарна терапія (акупунктура, терміна терапія, відволікання, релаксація, арт-і музикотерапія, гіпноз) — високоефективні в педіатричних пацієнтів [13, 21].

Подібно до дорослого паліативного догляду, у дітей також передбачена процедура попереднього планування догляду (Advance Care Planning, ACP), яка підтримує осіб усіх вікових категорій на всіх стадіях здоров'я з урахуванням їхніх бажань, цілей життя та преференцій щодо майбутньої медичної допомоги [28]. Метою створення попереднього плану є гарантія того, що людина отримає медичну допомогу, яка відповідає її бажанням, цінностям і поглядам у разі важкого або незворотного перебігу хвороби [22]. У цьому аспекті ППД практично не відрізняється від такої в дорослих пацієнтів і складається з 5 етапів: обдумати (що є важливим), обговорити (з батьками, друзя-



ми тривалість і суть бажань), записати (бажання, включаючи довірених спікерів і безпечність зберігання), обговорити (план із лікарями, визначити відношення до реанімації та відмову від подальшого лікування), розділити (поширити інформацію в медичній документації) [16].

Планування заходів ППД можна проводити до смерті або наприкінці життя (у процесі вмирання). АСР, окрім медичних питань, які враховують при плануванні догляду, вирішує персональні питання та перспективи — «що є важливим для мене?». Саме в дитячому віці при пацієнтцентрованій допомозі слід дотримуватися балансу цих двох аспектів з урахуванням вікових особливостей. Часткою АСР є визначення місця вмирання дитини та ступеня медичного втручання, створення протоколу «без реанімації», а також чіткого алгоритму дій для всіх членів команди, які беруть участь у супроводі дитини при вмиранні, для членів родини та всіх задіяних до догляду [11].

Загалом, в організації ППД застосовують холістичний підхід, що визначає інтеграцію всіх можливостей для підтримки сил дитини з огляду на те, що саме в період дитинства особа безперервно розвивається через гру, навчання, надзвичайно яскраво реагує на всі втручання немедичного характеру. Холістичний підхід здавна застосовують у лікуванні пацієнтів із різними станами. Перші вказівки на застосування всебічного погляду на лікування хвороби виявлені у Китаї понад 4000 років тому, під час царювання династії Жовтого імператора Хуань-Ті. Для хворих система оздоровлення орієнтована на профілактику супутніх захворювань, використання сили цілющих трав, застосування системи дихальних і фізичних вправ, адекватного харчування, а також на розвиток самоконтролю і духовну підтримку. Слово «холістичний» має грецьке походження та означає «цілісний». Тобто ведення хвороб пацієнта спрямоване не тільки на лікування виявленого

захворювання, але й на фактори, що можуть вплинути на стан людини під час захворювання. Саме такий підхід слід застосовувати в наданні допомоги дітям із невиліковними захворюваннями.

## Висновки

Педіатрична паліативна допомога, з одного боку, є окремою сферою надання медико-психологічної допомоги, а з іншого — потребує настільки широкого сервісу, що має інтегруватися не тільки в різні медичні фахові напрями, але й в інші сфери життя людини.

Паліативна допомога має надаватися дітям із невиліковними захворюваннями з моменту встановлення діагнозу; бути доступною в будь-якому місті, незалежно від закладу (надання адекватної послуги в адекватному місці в потрібний для дитини час, стільки, скільки потрібно); бути орієнтованою на дитину та її родину; усі заходи повинні враховувати вікові особливості і спрямовуватися на підвищення якості життя дитини та її родини, але не є відмовою від боротьби.

Особливості дитячого віку обумовлюють певні труднощі в забезпеченні медичного супроводу пацієнта паліативної групи і потребують численних додаткових втручань для забезпечення розвитку, навчання, соціалізації й інших потреб дитини та її родини.

Глобальні пріоритети подальших досліджень у сфері ППД такі: оцінка усвідомлення дитиною смерті та помирання; ведення больового синдрому і застосування опіоїдів; оцінка ефективності та безпечності двокрокової стратегії знеболення; інтервенційні моделі допомоги; інтеграція педіатричного паліативу в основу навчання медичних працівників; визначення глобальних потреб у ППД; етичні підходи до дітей паліативної групи; фінансові джерела для забезпечення повних потреб ППД.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Benini F, Vecchi R, Orzalesi M. (2014). A charter for the rights of the dying child. *The Lancet*. 383 (9928): 1547–1548. doi:10.1016/S0140-6736(14)60746-7.
- Bergstrasser E. (2018). Paediatric Palliative Care: What is different in children compared to adults? *Ther Umsch*. 75 (2): 101–104. doi:10.1024/0040-5930/a000973.
- Chiaretti A, Pierri F, Valentini P et al. (2013). Current practice and recent advances in pediatric pain management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 17 (1): 112–126.
- Connor SR, Downing J, Marston JJ. (2017). Estimating the global need for palliative care for children: A cross-sectional analysis. *J Pain Symptom Manag*. 53: 171–177. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.08.020.
- Connor SR, M.C. Sepulveda Bermedo. (2014). *Global Atlas of Palliative Care at the End of Life*. Worldwide Palliative Care Alliance: London, UK: 111. URL: [http://www.who.int/nmh/Global\\_Atlas\\_of\\_Palliative\\_Care.pdf](http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf).
- Downing J, Boucher S, Daniels A et al. (2018). Paediatric Palliative Care in Resource-Poor Countries. *Children*. 5: 27–39. doi:10.3390/children5020027.

7. Drake R. (2018). Palliative Care for Children in Hospital: Essential Roles. *Children*. 5 (2): 26. doi:10.3390/children5020026.
8. Eccleston C, Palermo TM, Williams AC. et al. (2014). Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5: 5: CD003968. doi: 10.1002/14651858.CD003968.pub4.
9. Feudtner C, Womer J, Augustin R et al. (2013). Pediatric palliative care programs in children's hospitals: A cross-sectional national survey. *Pediatrics*. 132: 1063–1070.
10. Friedrichsdorf SJ, Bruera E. (2018). Delivering Pediatric Palliative Care: From Denial, Palliophobia, Pallilalia to Palliative. *Children*. 5 (9): 120. doi:10.3390/children5090120.
11. Glaudemans JJ, Moll EP van Charante, Willems DL. (2015). Advance care planning in primary care, only for severely ill patients? A structured review. *Fam Pract*. 32 (1): 16–26. doi:10.1093/fampra/cmu074.
12. Hain R, Devins M, Hastings R, Noyes J. (2013). Paediatric palliative care: Development and pilot study of a «Directory» of life-limiting conditions. *J BMC Palliat Care*. 12: 43.
13. Harrop EJ, Brombley K, Boyce K (2017). Fifteen minute consultation: Practical pain management in paediatric palliative care. *Arch Dis Child*. 102: 239–243.
14. Hauer J, Houtrow AJ (2017). Pain Assessment and Treatment in Children With Significant Impairment of the Central Nervous System. *Pediatrics*. 139 (6): e20171002. doi: 10.1542/peds.2017–1002.
15. Hauer J, Jones BL. (2019). Evaluation and management of pain in children. UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-pain-in-children>.
16. Hickman SE, Keevern E, Hammes BJ. (2015). Use of the physician orders for life-sustaining treatment program in the clinical setting: a systematic review of the literature. *J Am Geriatr Soc*. 63 (2): 341–350. doi: 10.1111/jgs.13248.
17. Higgins KS, Birnie KA, Chambers CT et al. (2015). Offspring of parents with chronic pain: A systematic review and meta-analysis of pain, health, psychological, and family outcomes. *Pain*. 156: 2256–2266.
18. Hobson A, Wiffen PJ, Conlon JA. (2015). As required versus fixed schedule analgesic administration for postoperative pain in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 26; (2): CD011404. doi:10.1002/14651858.CD011404.pub2.
19. Integrating palliative care and symptom relief into paediatrics: a WHO guide for health care planners, implementers and managers. (2018). Geneva: World Health Organization: 96.
20. Knaut F.M. Farmer P.E., Krakauer E.L. et al. Commission on Palliative Care and Pain Relief Study Group Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief: an imperative of universal health coverage (2018). On behalf of the Lancet. *Lancet*. 391 (10128): 1391–1454. doi:10.1016/S0140-6736(17)32513-8.
21. Lassetter JH. (2006). The effectiveness of complementary therapies on the pain experience of hospitalized children. *J Holist Nurs*. 24: 196–208.
22. Lotz JD, Jox RJ, Borasio GD, Fuhrer M. (2013). Pediatric advance care planning: a systematic review. *Pediatrics*. 131. 3: 873–880. doi:10.1542/peds.2012–2394.
23. Mack JW, Wolfe J. (2016). Early integration of pediatric palliative care: for some children, palliative care starts at diagnosis. *Curr. Opin. Pediatr*. 18: 10–14.
24. Malcolm C, Hain R, Gibson F et al. (2012). Challenging symptoms in children with rare life-limiting conditions: Findings from a prospective diary and interview study with families. *Acta Paediatr*. 101: 985–992.
25. Mazur A, Radziewicz WI, Szczepanski T. (2013). Pain management in children. *Ann Agricult Environ Medicine*. 20. 1: 28–34.
26. Odell S, Logan DE. (2013). Pediatric pain management: the multidisciplinary approach. *J Pain Res*. 6: 785–790.
27. Palliative and End-of-life Care: Alberta Health Services. (2014). Provincial Framework: 57.
28. Rietjens JA, Sudore RL, Connolly M et al. (2017). Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care. *Lancet Oncol*. 18: 543–551. doi:10.1016/S1470-2045(17)30582-X.
29. Steele R, Siden H, Cadell S et al. (2014). Charting the territory: Symptoms and functional assessment in children with progressive, non-curable conditions. *Arch Dis Child*. 99: 754–762.
30. Together for Short Lives. Children's Palliative Care Definitions. URL: [http://www.togetherforshortlives.org.uk/professionals/childrens\\_palliative\\_care\\_essentials/definitions](http://www.togetherforshortlives.org.uk/professionals/childrens_palliative_care_essentials/definitions).
31. Walco GA, Goldschneider KR (eds). (2008). *Pain in Children: A Practical Guide for Primary Care*. Springer Science & Business Media: 279.
32. Weaver M, Carter B, Keefer P et al. (2016). *Essentials: Pediatric palliative care and hospice*. Glenview IL: American Academy of Hospice and Palliative Medicine.
33. WHO Definition of Palliative Care for Children. URL: [www.who.int/cancer/palliative/definition/en](http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en).
34. WHO Model List of Essential Medicines (20th list). (2017). Geneva: World Health Organization. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>.
35. Wood F, Simpson S, Barnes E, Hain R. (2010). Disease trajectories and ACT/ RCPCH categories in paediatric palliative care. 24: 796–806.
36. Wren A, Ross A, D'Souza G et al. (2019). Multidisciplinary Pain Management for Pediatric Patients with Acute and Chronic Pain: A Foundational Treatment Approach When Prescribing Opioids. *Children*. 6 (2): 33. doi:10.3390/children6020033.

## Відомості про авторів:

**Куріліна Т.В.** — НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.  
Стаття надійшла до редакції 11.05.2019 р., прийнята до друку 15.09.2019 р.

УДК [616.34+616.936]:616-053.2

**О.А. Ошлянська<sup>1,2</sup>, Н.М. Музика<sup>1,2</sup>,  
Т.М. Арчакова<sup>2</sup>, Т.Г. Надточій<sup>2</sup>, А.О. Дорошенко<sup>1</sup>**

## **До питання про диференційну діагностику лихоманки неуточненого генезу у дітей: особливий випадок**

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 3(79): 49-57; doi 10.15574/PP.2019.79.49

**For citation:** Oshlyanska OA, Muzyka NM, Archakova TM, Nadtochiy TG et al. (2019). To the question of the differential diagnosis of fever of unknown origin in children: a special case. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(79): 49-57. doi 10.15574/PP.2019.79.49

Лихоманка є найпоширенішою скаргю під час огляду педіатричних пацієнтів, найчастіше обумовлена вірусними або бактерійними інфекціями. Проте в деяких клінічних ситуаціях визначення причини лихоманки суттєво утруднене та може потребувати широкого кола диференційної діагностики, яка включає численні лабораторні тести і різноманітні специфічні методи візуалізації різних структур організму дитини. У рідкісних випадках персистуюча лихоманка тривало залишається лихоманкою невідомого походження. Під лихоманкою неуточненого генезу розуміють патологічний стан, основним проявом якого є підвищення температури тіла понад 38,3°C із багаторазовими підйомами протягом 3 тижнів і більше, етіологія якого не встановлена, незважаючи на проведений комплекс діагностичних досліджень. Гарячка неуточненого генезу є однією з найскладніших клінічних ситуацій для медичних працівників, оскільки не існує жодного діагностичного «золотого» стандарту і дотепер залишається викликом для кожного лікаря і потребує ретельного підходу до кожного конкретного випадку. Основним напрямом діагностичного пошуку в дитини з тривалим підвищенням температури тіла є виключення трьох груп захворювань: аутоімунних, онкологічних та інфекційних. Наведено клінічний випадок із дебютом захворювання з лихоманки неуточненого генезу в дитини. Особливість цього випадку полягає у відсутності протягом тривалого часу достатньої кількості клінічних діагностичних критеріїв запальних захворювань кишечника. Розглянуто послідовний процес диференційної діагностики.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, лихоманка, запальні захворювання кишечника.

### **To the question of the differential diagnosis of fever of unknown origin in children: a special case**

**O.A. Oshlyanska<sup>1,2</sup>, N.M. Muzyka<sup>1,2</sup>, T.M. Archakova<sup>2</sup>, T.G. Nadtochiy<sup>2</sup>, A.O. Doroshenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

Fever is the most common complaint when examining pediatric patients, most often due to viral or bacterial infections. However, in some clinical situations, determining the cause of a fever is significantly difficult and may require a very wide range of differential diagnostics, which includes numerous laboratory tests and various specific methods of visualizing various structures of the child's body. In rare cases, persistent fever remains a fever of unknown origin for a long time. Fever of unknown origin is understood as a pathological condition, the main manifestation of which is fever above 38.3°C with multiple rises in body temperature for 3 weeks or more, the etiology of which has not been established, despite a set of diagnostic studies. Fever of unknown origin is one of the most difficult clinical situations for health care workers, since there is not a single diagnostic gold standard, it still remains a challenge for every doctor and requires a thorough approach to each specific case. The main directions of the diagnostic search in a child with a prolonged rise in body temperature are the exclusion of three groups of diseases: autoimmune, oncological and infectious.

A clinical case with the debut of the disease from fever of unknown origin in a child is presented, a feature of this case is the absence for a long time of a sufficient number of clinical diagnostic criteria for inflammatory bowel diseases, and the sequential process of differential diagnosis is considered.

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

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** children, fever, inflammatory bowel diseases.

### **К вопросу о дифференциальной диагностике лихорадки неуточненного генеза у детей: особый случай**

**Е.А. Ошлянская<sup>1,2</sup>, Н.М. Музыка<sup>1,2</sup>, Т.М. Арчакова<sup>2</sup>, Т.Г. Надточий<sup>2</sup>, А.А. Дорошенко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина<sup>2</sup>ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Лихорадка является самой распространенной жалобой при осмотре педиатрических пациентов, чаще всего, обусловлена вирусными или бактериальными инфекциями. Однако в некоторых клинических ситуациях определение причины лихорадки существенно затруднено и может потребовать широкого круга дифференциальной диагностики, которая включает многочисленные лабораторные тесты и различные специфические методы визуализации различных структур организма ребенка. В редких случаях персистирующая лихорадка длительно остается лихорадкой неизвестного происхождения. Под лихорадкой неуточненного генеза понимают патологическое состояние, основным проявлением которого является повышение температуры тела выше 38,3°C с многократными подъемами в течение 3 недель и более, этиология которого не установлена, несмотря на проведенный комплекс диагностических исследований. Лихорадка неуточненного генеза является одной из самых сложных клинических ситуаций для медицинских работников, так как не существует ни одного диагностического «золотого» стандарта и до сих пор остается вызовом для каждого врача и требует тщательного подхода к каждому конкретному случаю. Основным направлением диагностического поиска у ребенка с длительным повышением температуры тела остается исключение трех групп заболеваний: аутоиммунных, онкологических и инфекционных.

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Приведен клинический случай с дебютом заболевания с лихорадки неуточненного генеза у ребенка. Особенность данного случая заключается в отсутствии в течение длительного времени достаточного количества клинических диагностических критериев воспалительных заболеваний кишечника. Рассмотрен последовательный процесс дифференциальной диагностики.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, лихорадка, воспалительные заболевания кишечника.

**Л**ихоманка є найпоширенішою скаргою під час огляду педіатричних пацієнтів. Загалом, гарячка є захисно-приспосувальною реакцією організму, що виникає у відповідь на дію патогенних подразників і виявляється в перебудові терморегуляції на підтримку вищого, ніж у фізіологічних умовах, рівня температури тіла.

Формування лихоманки пов'язане зі збільшенням теплопродукції (переважно в період ознобу) і одночасним обмеженням тепловіддачі за рахунок периферичного спазму судин. Щодо фізіології лихоманки відомо, що вона контролюється роботою гіпоталамуса, а опосередковується регуляцією роботи легеневої системи, шкірних покривів і видозмінами метаболізму. Провідними активаторами структур центру терморегуляції є ендогенні пірогени (прозапальні цитокіни, передусім інтерлейкіни 1, 6, фактор некрозу пухлин  $\alpha$ ), що секретуються лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, моноцитами, клітинами ендотелію у відповідь на інтервенцію в організм екзогенних пірогенів (мікроорганізмів, токсинів, пухлинних клітин тощо). Ендогенні пірогени взаємодіють із рецепторами клітинних мембран нейронів переднього гіпоталамусу центру терморегуляції, активують їх внутрішньоклітинну фосфоліпазу  $A_2$ , що розщеплює

фосфоліпіди клітинних мембран зі звільненням арахідонової кислоти, з якої під дією циклооксигенази утворюється простагландин  $E_2$ . Останній взаємодіє з рецепторами клітинних мембран нейронів переднього й заднього відділів гіпоталамусу, викликаючи внутрішньоклітинну продукцію в них циклічного аденозинмонофосфату, що змінює внутрішньоклітинний метаболізм і формує пірогенний ефект [5].

У переважній більшості випадків гарячка в дитини обумовлена вірусними інфекціями, не потребує уточнення етіологічного чинника, лікується симптоматичними засобами та швидко минає. Рідше причиною виникнення лихоманки є типові бактерійні інфекції, які також частіше легко діагностуються за допомогою збору анамнезу, проведення ретельного фізикального обстеження дитини, іноді, проведення додатково серологічних або бактеріологічних досліджень і швидкого отримання ефективного результату після призначення антибіотичних засобів. Проте в деяких клінічних ситуаціях визначення причини лихоманки суттєво утруднене, причому в дитини воно вкрай необхідне під час підвищення температури тривалий час. Лихоманка без очевидного джерела може потребувати дуже широкого кола диференційної діагностики, яка включає численні лабораторні

Інфекційні			Неінфекційні		
Бактерійні	Вірусні	Інші	Онкологічні	Автоімунні	Інші
Абсцеси Бартонелла Бруцельоз Лептоспіроз Мастоїдоз Мікоплазма Остеомієліт Пієлонефрит Стрептобацилярний Спіріллярний Сальмонельоз Синусит Туберкульоз Туляремія Нетуберкульозна мікобактерія	Аденовірус Арбовірус Цитомегаловірус Ентеровірус Вірус Епштейн—Бар Віруси гепатиту Вірус простого герпесу ВІЛ Пікорнавірус	Бластомікоз Криптоспори́діоз Ерліхіоз Гістоплазмоз Лейшманіоз Хламідійна лімфогранульома Малярія Орнітоз Ку лихоманка Токсоплазмоз Гельмінтози	Лейкемія Лімфома Гістіоцитоз із клітин Лангерганса Нейробластома Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз	Хвороба Бехчета Запальні захворювання кишечника Гіпертиреозидизм Гранулематоз Вегенера Ювенільний ідіопатичний артрит Хвороба Кавасаки Вузликовий поліартерит Саркоїдоз Системний червоний вовчак Антифосфоліпідний некротичний синдром Підгострий тиреоїдит	Нецукровий діабет Медикаментозна лихоманка Панкреатит Сімейна дизавтономія С-м періодичної лихоманки Сироваткова хвороба Циклічна нейтропенія Гістіоцитарний некротичний лімфаденіт

**Рис. 1.** Поширені причини тривалої лихоманки невизначеного генезу в дітей [9]



тести та різноманітні специфічні методи візуалізації різних структур організму дитини. У рідкісних випадках персистуюча лихоманка тривало залишається лихоманкою невідомого походження.

Під лихоманкою неуточненого генезу розуміють патологічний стан, основним проявом якого є підвищення температури тіла понад  $38,3^{\circ}\text{C}$  із багаторазовими підйомами протягом 3 тижнів і більше, етіологія якого не встановлена, незважаючи на проведений комплекс діагностичних досліджень [4]. Епідеміологія і поширеність лихоманки невідомого походження в дітей залишаються не уточненими, оскільки відсутні чіткі клінічні критерії діагнозу.

Безумовно, гарячка неуточненого генезу є однією з найскладніших клінічних ситуацій для медичних працівників. Як зазначено вище, спектр захворювань, що призводять до підвищення температури тіла в дитини, дуже широкий, і хоча перше місце серед них посідають інфекційні чинники, проте причин неінфекційного походження теж безліч. Тому алгоритм діагностики при тривалій лихоманці в дитини є дуже складним. Він вимагає спочатку визначення типу і характеру гарячки, виявлення усіх супутніх симптомів, вивчення епідеміологічного та сімейного анамнезу для визначення обсягу подальшого лабораторного й інструментального обстеження. Подальший діагностичний пошук етіології лихоманки включає величезну кількість обстежень — від загальноклінічних досліджень до поглиблених методів діагностики, що допомагають встановити остаточний діагноз (рис. 1). Сьогодні не існує жодного діагностичного «золотого» стандарту. При лихоманці невстановленої етіології діагностичний підхід завжди індивідуальний.

Для відображення складності діагностичного пошуку та актуальності своєчасного встановлення остаточного діагнозу для вибору оптимальної тактики терапії і подальшого прогнозу перебігу хвороби наводимо клінічний випадок із дебютом захворювання з лихоманки неуточненого генезу в дитини.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дитини.

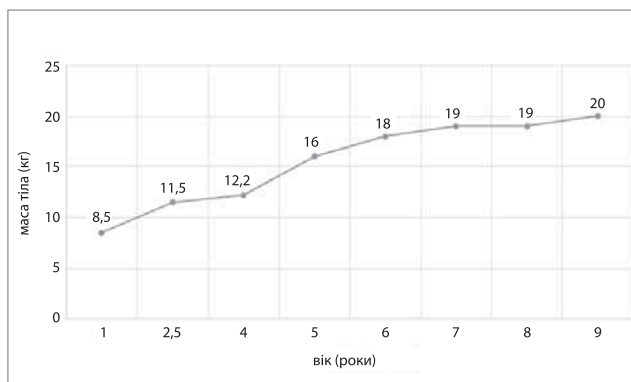
*Дівчинка С.Х., 9 років (2010 р.н.), госпіталізована у відділення для дітей старшого віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінеколо-*

*гії імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» для уточнення діагнозу зі скаргами на тривале підвищення температури тіла до фебрильних цифр.*

З анамнезу життя відомо, що дитина від II вагітності, що перебігала без ускладнень, II фізіологічних положів, народилася з масою тіла 3200 г, зростом 50 см. Профілактичні щеплення за Національним календарем проведені повністю. Дитина розвивалася згідно з нормами відповідно до віку, проте протягом останніх 3 років майже не додала в масі тіла (рис. 2). Хворіла рідко, переважно на гострі респіраторні захворювання, травм та оперативних втручань не було.

Сімейний анамнез обтяжений, сестра дівчинки страждає на системний червоний вовчак із тяжким перебігом люпус-нефриту.

З анамнезу захворювання відомо, що дитина хворіє з листопада 2018 року, коли вперше з'явилися скарги на гарячку до  $39^{\circ}\text{C}$ , лікувалася амбулаторно за місцем мешкання, отримувала антибіотикотерапію (амоксиксиклін, азитроміцин). У зв'язку з відсутністю ефекту дівчинку госпіталізували в обласну дитячу клінічну лікарню, де під час обстеження виявили підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) до 32–39 мм/год, С-реактивного білка (СРБ) — до 30–41,7 мг/кг, бактеріологічні дослідження зіву, крові та вміст прокальцитоніну в крові негативні, антинуклеарні антитіла (АНА) та антитіла до двоспіральної ДНК також не виявлені. За допомогою серологічних досліджень виключили інфекційну патологію (вірусні гепатити, герпесвірусну, хламідійну та мікоплазмову інфекції), спростували бактерійний ендокардит (ультразвукове дослідження (УЗД) серця — без патологічних змін). З діагностичною метою провели магнітно-резонансну томографію (МРТ) голови (без патології), комп'ютерну томографію (КТ) органів



**Рис. 2.** Динаміка додавання в масі тіла пацієнтки Х. протягом життя

Таблиця 1

## Результати загального аналізу крові дитини Х.

Дата	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	Лейкоцити, $\times 10^9/л$	Тромбоцити, $\times 10^9/л$	ШОЕ, мм/год.	Лейкоцитарна формула, %				
						еозинофіли	нейтрофіли	лімфоцити	моноцити	базофіли
29.03	119	5,24	13,65	401	37	1	66	22	10	1
10.04	108	4,82	13,1	740	48	2	69	19	5	5
17.04	119	5,32	17,76	682	50	2	67	17	10	4

грудної клітки (без патології), КТ органів черевної порожнини (виявили мезентеріальну лімфаденопатію в правій здухвинній ділянці). Дитину проконсультував гематолог, провів стерильну пункцію (дані про онкогематологічне захворювання не виявлені). Оскільки відмічався підвищений рівень гострофазових показників (ШОЕ — до 30 мм/год, СРБ — до 54 мг/л, лейкоцитоз — до  $22 \times 10^9/л$ ), дитині за місцем мешкання в січні 2019 року встановили діагноз «Недиференційоване захворювання сполучної тканини» і призначили глюкокортикостероїдне лікування медролом у добовій дозі 1 мг/кг, унаслідок якого через 2 тижні відмітили позитивну динаміку у вигляді зниження температури тіла та нормалізації лабораторних показників, потім знизили добову дозу глюкокортикостероїдів. Проте з 06.02.2019 після зниження дози до 4 мг/добу відмітили повторне наростання гострофазових показників (ШОЕ — до 34 мм/год., СРБ — до 23,4 мг/л) та відновлення лихоманки. Протягом 2 тижнів до цієї госпіталізації дитина терапії не отримувала.

Під час госпіталізації в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ» стан дитини був середнього ступеня тяжкості. Скарги — лише на щоденне підвищення температури тіла до  $39^{\circ}\text{C}$ , яка знижувалася на тлі нестероїдних протизапальних препаратів (ібупрофен, парацетамол) або самостійно. Звернули увагу, що дівчинка астеничної тілобудови, дещо зниженої вгодованості (зріст — 128 см, вага — 20 кг, індекс маси тіла —  $12,2 \text{ кг}/\text{м}^2$ ). Під час об'єктивного огляду:

шкірні покриви бліді, виражена сухість, періорбітальний ціаноз, без висипань і набряків, тургор м'яких тканин не знижений. Видимі слизові оболонки без виразкових і катаральних змін. Периферичні лімфовузли не збільшені, м'які, еластичні, рухомі, безболісні, не спаяні з навколишніми тканинами. При перкусії легень — ясний легеневиий звук. Аускультативно в легенях дихання везикулярне. Частота дихання — 19 на хвилину. Межі відносної серцевої тупості згідно з віковою нормою. Серцеві тони ритмічні, звучні, прискорені, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 120 уд./хв. Артеріальний тиск — 90/60 мм рт. ст. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, без вираженої болісності. Печінка та селезінка не виступають із-під країв реберних дуг. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Менінгеальні знаки від'ємні. Суглоби і м'язи без суттєвих змін. Випорожнення — 1–2 рази на добу, на момент госпіталізації випорожнення оформлені, без патологічних домішок. Діурез не змінений.

Протягом перших двох тижнів перебування в клініці у дівчинки спостерігалася лихоманка до фебрильних цифр у вечірній час, що минала самостійно, без жарознижувальних засобів, з 12.04.2019 лихоманка зросла до  $39^{\circ}\text{C}$  і тривала протягом дня, що потребувало призначення жарознижувальних засобів тричі на добу. Уперше звернули увагу на кашоподібні випорожнення 1 раз на добу, появу яких мама пов'язувала з погрішностями в дієті та не надавала їм значення, самостійно давала дитині ентеросорбенти. У цілому дитина була активною, проводилися дослідження.

Таблиця 2

## Біохімічне дослідження крові дитини Х.

Дата	Загальний білок, г/л	Альбуміни, %	Білірубін, мкмоль/л	АлАт, Од/л	АсАт, Од/л	Тимолова проба, Од.	Креатинін, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	ЛДГ, Од/л	Лужна фосфатаза, Од/л	С-реактивний білок, мг/л
29.03	56,1	36,2	7,0	19	21	1,0	0,059	4,7	3,46	192	115	96,3
10.04	66	—	5,1	10	17	1,2	0,048	4,8	3,2	—	—	+++
17.04	66,9	—	6,9	14	19	1,0	0,088	4,13	3,77	—	106	139,4

Під час госпіталізації насамперед провели диференційну діагностику щодо виявлення або виключення автоімунних і автозапальних захворювань, лімфопроліферативних захворювань, сепсису, інфекційної патології, не обстеженої за місцем мешкання (туберкульоз, ВІЛ).

Результати проведених дитині діагностичних обстежень наводимо нижче.

Під час обстеження дитини виявили підвищення ШОЕ, лейкоцитозу, тенденцію до анемії й тромбоцитозу в загальному аналізі крові (табл. 1).

У біохімічному дослідженні крові відмітили тенденцію до гіпопротеїнемії, яку в повторних дослідженнях не виявили, що не притаманне автоімунній патології, а також до підвищення СРБ (табл. 2).

Крім СРБ, серед гострофазових показників у дитини Х. виявили підвищення *сироваткового амیلлоїду А* (29.03.2019) до 308 мг/л при референтних значеннях менше 10,0 мг/л. Проте рівень прокальцитоніну залишався в межах норми 0,065 нг/л при референтних значеннях до 0,5 нг/л.

Провели *імунологічні дослідження*: вміст імуноглобулінів (Ig) у сироватці крові (29.03.2019), які мали нормальні вікові значення: IgG — 9,84 г/л; IgA — 2,01 г/л; IgM — 1,26 г/л. Визначили повторно і АНА (nRNP/Sm, RNP 70, SS-A, SS-B, PM-SCL, Ro-52, Scl- 70, Jo-1, AMA-M2), усі зазначені показники від'ємні.

Також виявили *негативні антитіла до* (15.03.2019) мієлопероксидази IgG <0,2 AI, протеїнази 3 IgG <0,2 AI, базальної мембрани гломерулярного апарату IgG <0,2 AI.

Отримані результати і відсутність патогномічних клінічних проявів дали змогу виключити в дитини системні васкуліти, системний червоний вовчак, ювенільний дерматоміозит та іншу автоімунну патологію. 09.04.2019 визначили *субпопуляції лімфоцитів*, що були в межах референтних значень: Т-лімфоцити (CD3+) —  $1,87 \times 10^9$ /л (73,8%); цитолітичні — 8,9%, активовані — 8,0%; Т-хелпери (CD3+CD4+) —  $1,01 \times 10^9$ /л (40,3%); активовані — 7,9%, цитотоксичні — 27,1%; цитотоксичні Т-лімфоцити (CD3+CD8+) —  $0,68 \times 10^9$ /л (26,53%); активовані — 12,7%, співвідношення CD3+CD4+/CD3+CD8+ — 1,49; CD3+CD4+CD8+ — 0,7%. CD3+CD4-CD8 — 10,3%; В-лімфоцити (CD19+) —  $0,353 \times 10^9$ /л (13,9%), NK-клітини (CD3-CD16/56+) —  $0,308 \times 10^9$ /л (12,1%).

На *коагулограмі* не виявили суттєвих змін (29.03.2019): протромбіновий індекс — 86,6%; фібриноген загальний — 5,5 г/л, фібриноген В — негативний, фібрин — 25; проте в динаміці

(17.04.2019) відмітили наростання загального фібриногену (7,33 г/л) і фібрину (25), а також різко позитивний фібриноген В (++).

Також у дитини при обстеженні в динаміці не відмітили змін у загальному аналізі сечі, аналізі сечі за Нечипоренком, не виявили глюкозу та білок у добовій сечі.

У *копрограмі* дитини Х. від 12.04.2019 реакція Грегерсена негативна, яйця гельмінтів та найпростіші не виявлені, нейтральний жир та жирні кислоти позитивні лейкоцити й антитіла не відмічені.

*Електрокардіографія* (28.03.2019): синусова аритмія з тенденцією до тахікардії, ЧСС — 101–124 уд./хв., вертикальне положення електричної осі серця. В іншому ЕКГ без особливостей.

Для виключення дебюту системного ідіопатичного артрити, який міг бути замаскований попереднім призначенням глюкокортикостероїдної терапії, провели *УЗД променевоzap'ясних, колінних, гомілковостопних, кульшових суглобів* (03.04.2019), на якому не виявили ознак патології м'яких тканин досліджених суглобів.

*УЗД щитоподібної залози* (04.04.2018): щитоподібна залоза не збільшена, тканина ізоехогенна, однорідна за ехоструктурою. Додаткові утвори в ділянці щитоподібної залози не виявлені. Об'єм (за Брунном): права доля — 1,27 см<sup>3</sup>, ліва доля — 1,11 см<sup>3</sup>.

*УЗД органів черевної порожнини*: (02.04.2019): печінка — передньо-задній розмір правої долі — 93 мм, лівої долі — 45 мм, контури рівні, чіткі, ехогенність паренхіми не змінена, помірно ущільнення стінок внутрішньопечінкових жовчних ходів. Портальна вена без особливостей. Жовчний міхур овальної форми, 57x14 мм, стінка ущільнена, потовщена до 3 мм, вміст анехогенний. Підшлункова залоза візуалізується повністю, розмірами: голівка — 18 мм, тіло — 12 мм, хвіст — 16 мм, ехогенність тканини звичайна, структура однорідна з одиничними лінійними гіперехогенними включеннями. Селезінка — 75x35 мм, структура без особливостей. Права нирка розташована типово, овальної форми, контур рівний, чіткий, 85x28 мм, паренхіма — 11 мм, ехогенність паренхіми звичайна, мисково-лоханкова система помірно ущільнена. Ліва нирка розташована типово, овальної форми, контур рівний, чіткий, 85x28 мм, паренхіма — 17 мм, ехогенність паренхіми звичайна. Візуалізуються мезентеріальні лімфатичні вузли в правій параумбілікарній ділянці, розміром до 17 мм, звичайної структури. Також візуалізуються розтягнуті

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

перистальтуючі петлі кишечника, заповнені рідким вмістом.

Дитину Х. оглянув невролог: дані про вогнищеву неврологічну симптоматику не виявлені, для виключення лихоманки центрального генезу проведено електроенцефалографічне дослідження. *Електроенцефалографія (29.03.2019)*: на фоновій кривій значні загальнономозкові зміни у вигляді проявів гіперсинхронізації та ірритації альфа-ритму. Зональні відмінності ритмів не порушені. Фокальні порушення у вигляді спайк-хвиль у лобних і потиличних відведеннях правої півкулі. Гострі хвилі, «піки» в множинній кількості в потиличних відведеннях. Посилення функціональної активності медіальних відділів головного мозку. Зниження порогу судомної активності головного мозку. Характер змін до кінця не відомий.

Для виключення туберкульозу дитину оглянув фтизіатр та провів квантифероновий тест, який був негативний.

Оскільки на УЗД відмітили зростання розмірів мезентеріальних лімфовузлів порівняно із даними досліджень за місцем мешкання 4 місяці тому, дитину проконсультував гематолог для виключення лімфопроліферативного захворювання та провів повторну *КТ органів черевної порожнини, органів малого тазу в динаміці (11.04.2019)*. Висновок КТ: зміни у дистальному відділі клубової кишки, сліпий, висхідний, поперечний ободовий кишках, лімфаденопатія мезентеріальних лімфовузлів по ходу *v. ileocolica*. Необхідно диференціювати лімфому (дифузна інфільтрація), неспецифічні запальні зміни та хворобу Крона.

Для виключення запального захворювання кишечника *15.04.2019* зробили дослідження *кальпротектину в калі* і виявили підвищення цього показника до 473 мг/кг (у нормі — <50 мг/кг); антитіл до *Saccharomyces cerevisiae IgA* — >8 (у нормі — <1); *Saccharomyces cerevisiae антитіл IgG* — 1,03 (у нормі — <1); перинуклеарних антинейтрофілних антитіл *pANCA*, які були в нормі.

Також дитині провели ендоскопічні дослідження шлунково-кишкового тракту. Під час підготовки до досліджень вперше відмічалася болючість при пальпації в правій клубовій ділянці живота.

*Езофагодуоденоскопія (18.04.2019)*: стравохід вільно прохідний, незвужений, недеформований. Слизова оболонка стравоходу звичайного кольору. Кардія закривається. Шлунок звичайної форми, розправляється повітрям вільно.

Складки слизової оболонки шлунка звичайні, еластичні. Секреторна рідина в незначній кількості. Слизова оболонка шлунка не змінена. Рельєф слизової оболонки не змінений. Ворота правильної форми, змикається. Цибулина дванадцятипалої кишки звичайного кольору, вогнищево гіперемійована, набрякла. Слизова оболонка зацибулинного відділу вогнищево гіперемійована. Висновок: еритематозна дуоденопатія.

*Фіброколоноскопія (18.04.2019)*: Періанальна ділянка звичайна. Колоноскоп введений у термінальний відділ клубової кишки. Тонус анальних сфінктерів нормальний. Просвіт кишки розправляється рівномірно. Проходження відділів кишечника вільне. Тонус кишки нормальний. Гаустри колі чіткі, збережені. Слизова оболонка звичайна. Діаметр просвіту звичайний. Виразений набряк слизової оболонки. Тріщин немає. Уражена права частина кишечника. Контактна кровотеча, геморагії, множинні ерозії та глибокі виразки 0,5–2,5 см під фібрином (рис. 3). Розростання слизової, поліпів, дивертикулів. Гемороїдальних вузлів немає. Рубців, сторонніх тіл, кишкових синусів, пухлин немає. Висновок: хвороба Крона?

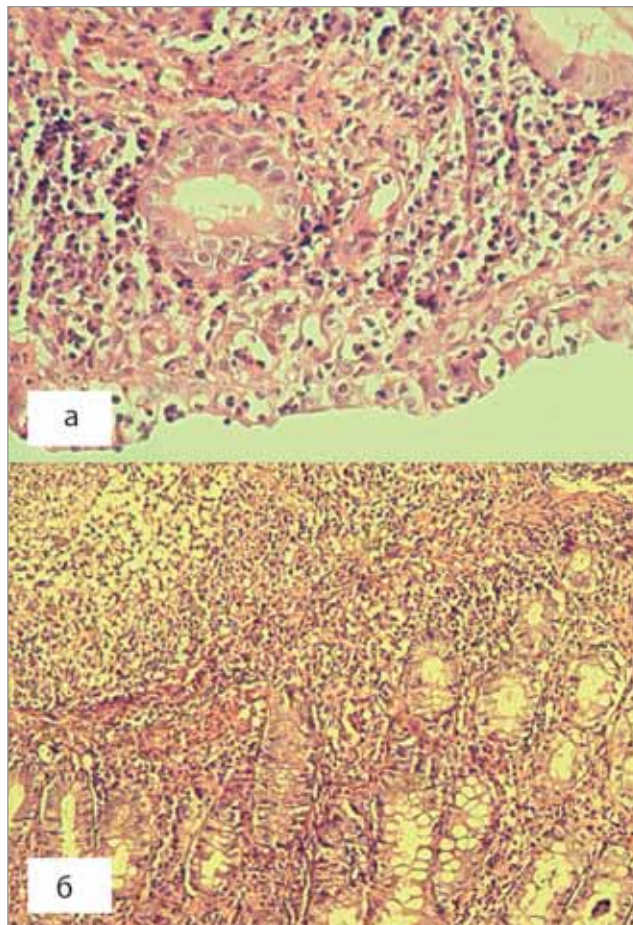
*Гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки товстого та тонкого кишечника (18.04.2019)*. Пряма кишка: базальна мембрана поверхневого епітелію вогнищево потовщена, власна пластинка слизової оболонки нерівномірно негусто інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, одиничними еозинофілами та нейтрофілами, з вогнищами набряку, фокусами фібрину. Залози у власній пластинці розташовані рівномірно, архітектоніка більшості з них збережена, в одиничних криптах інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація. Низхідний відділ: поверхневий епітелій вогнищево інфільтрований лімфоцитами, з невеликими вогнищами стоншення та десквамації, власна пластинка слизової оболонки дифузно інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами (до 3–5 у полі зору), з невеликими фокусами фіброзу і вогнищевими накопиченнями клітин запального інфільтрату в поверхневому відділі слизової оболонки. Залози у власній пластинці розташовані рівномірно, архітектоніка більшості збережена. У поодиноких залозах інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація. Виявлено декілька деформованих крипт, вистелених стоншенням





**Рис. 3.** Колоноскопія дитини С.Х. (видно геморагії, множинні ерозії та глибокі виразки під фібрином)

епітелієм. Поперечно-ободова кишка: поверхневий епітелій вогнищево інфільтрований лейкоцитами з формуванням внутрішньоепітеліальних абсцесів. Власна пластинка слизової оболонки густо інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами, нейтрофілами, з вогнищами фіброзу. Архітектоніка більшості залоз збережена, в частині крипт — вакуольна дистрофія епітелію. У підслизовій основі виражена інфільтрація лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами і нейтрофілами, вогнища набряку та фіброзу, локуси проліферації фібробластів. У деяких судинах, а саме, підслизовій основі та власній пластинці — периваскулярний набряк і фіброз, вогнищева інфільтрація стінки нейтрофілами, накопичення поліморфоядерних лейкоцитів у просвіті (ознаки васкуліту). Висхідний відділ: слизова оболонка з ерозіями, у поверхневому епітелії — внутрішньоепітеліальна лейкоцитарна інфільтрація з формуванням внутрішньоепітеліальних абсцесів, виявлені ділянки стоншення та десквамації. Власна пластинка нерівномірно



**Рис. 4.** Гістологічні зміни біопатів слизової оболонки кишечника пацієнтки Х. (а — інфільтрація поверхневого епітелію нейтрофілами з формуванням внутрішньоепітеліальних абсцесів слизової оболонки купола сліпої кишки; б — дифузна запальна інфільтрація власної пластинки та підслизової основи поперечно-ободової кишки)

інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами та нейтрофілами, з нерівномірним набряком, локусом проліферації фібробластів, вогнищевим накопиченням клітин запального інфільтрату. В окремих судинах власної пластинки — нейтрофільна інфільтрація стінок, периваскулярний фіброз, набряк ендотелію. Виявлено декілька деформованих крипт, вистелених різко стоншеним епітелієм з ознаками дистрофії. Купол сліпої кишки: поверхневий епітелій густо інфільтрований лейкоцитами з формуванням внутрішньоепітеліальних абсцесів. Власна пластинка слизової густо, дифузно інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами, нейтрофілами, нерівномірно розташовані крипти, частина яких деформована, вистелена стоншеним епітелієм з ознаками дистрофії. Частина судин власної пластинки з периваскулярним набряком і фіброзом, вогнищевою нейтрофільною

інфільтрацією стінок. Підслизова основа інфільтрована густо лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами та нейтрофілами, з периваскулярним фіброзом. У біоптаті окремі фрагменти грануляційної та некротичної зміненої тканини (переконливі ознаки виразкування). Тонкий кишечник: біоптат містить фрагмент грануляційної тканини з надлишком судин, проліферацією фібробластів, колагенових волокон, лімфоциторно-плазматичної інфільтрації. Невеликий фрагмент слизової оболонки, що прилягає до грануляційної тканини, з фіброзом власної пластинки, деформованими залозами (рис. 4). Висновок: хронічний ерозивно-виразковий ентероколіт із вираженими ознаками активності. Морфологічні зміни характерні для хвороби Крона.

Після колоноскопії 23.04.2019 у дитини одноразово виявили позитивну реакцію Грегерсона під час дослідження випорожнень.

На основі даних анамнезу і клінічної картини (полога вагова крива, тривалий фебрилітет, нестійкі випорожнення і періодичний біль живота), даних лабораторних (підвищене ШОЕ, тромбоцитоз, позитивний СРБ, позитивні антитіла до сахароміцетів у сироватці крові, підвищений кальпротектин у випорожненнях) та інструментальних методів обстеження (ерозивно-виразковий ентероколіт на колоноскопії) дитині встановили *клінічний діагноз*: хвороба Крона з ураженням тонкого і товстого кишечника, середньотяжка форма (PDCAI 37 балів), рецидивний перебіг.

Дитині призначили терапію: преднізолон — 30 мг в/в струминно 18.04.2019, метипред — 24 мг/добу з 19.04.2019, імуран — 50 мг/добу, салофальк — 1,0 г/добу.

Стан дитини нормалізувався через 4 доби, лихоманка перестала турбувати з перших днів терапії, проте протягом тижня виникав біль живота та зберігалися кашоподібні випорожнення до 2–3 разів на добу. В катамнезі через 1 місяць стан дитини з позитивною динамікою, порушений мало, дівчинка активна, скарг не висловлює, додала в масі тіла 3 кг, випорожнення сформовані, регулярні (1–2 рази на добу), без патологічних домішок. Проте зберігається підвищення вмісту кальпротектину у випорожненнях — через 1 міс. 423 мг/кг.

Збереження високого рівня кальпротектину на тлі відсутньої клінічної симптоматики в дитини може свідчити про субклінічну активність захворювання (PDCAI — 20 балів), несприятливий прогноз його подальшого перебігу та може потребувати корекції терапії.

Особливість цього випадку полягає в наявності у дитини тривалої гарячки, як єдиного провідного клінічного симптому, та у відсутності протягом тривалого часу достатньої кількості клінічних діагностичних критеріїв запальних захворювань кишечника (вираженого абдомінального больового синдрому, необґрунтованої втрати маси тіла, розладів випорожнень, наявності крові у випорожненнях). Слід наголосити, що в дитини відмічалися окремі, так звані, «червоні прапорці» запальних захворювань кишечника: відсутність набору маси тіла, лихоманка, анемія, а також тривожні симптоми, що проявлялися на останніх етапах обстеження: нічне прокидання у зв'язку з дефекацією та виражений абдомінальний больовий синдром. Труднощі діагностичного пошуку привели до залучення багатьох додаткових методів обстеження і суттєвої його тривалості (близько півроку).

Слід зазначити, що в дитини з тривалою лихоманкою доцільно у всіх випадках виключати запальні захворювання кишечника, насамперед шляхом скринінгового визначення кальпротектину у випорожненнях.

Наведений клінічний випадок показує, що за відсутності специфічного симптомокомплексу в разі наявності у пацієнта лише лихоманки ключову роль в уточненні діагнозу відіграє правильно та своєчасно проведена диференційна діагностика. Основним напрямом діагностичного пошуку в дитини з тривалим підвищенням температури тіла є виключення трьох груп захворювань: автоімунних, онкологічних та інфекційних. Лихоманка неуточненого генезу дотепер залишається викликом для кожного лікаря і потребує ретельного підходу до кожного конкретного випадку. Українською необхідною є стандартизація дій лікаря в таких випадках, що сприятиме поліпшенню та прискоренню діагностичного пошуку і призначення необхідного лікування дитині якомога раніше.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Dzyak V, Vasilenko AM, Potabashnyi VA i dr. (2015). Lihoradka neyasnogo geneza. Printsipy diagnosticheskogo poiska. Zdorov'ia Ukrainy. 2, 3. URL: [http://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2015/ZU\\_4\\_2015/ZU\\_04\\_2015\\_st22-24.pdf](http://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2015/ZU_4_2015/ZU_04_2015_st22-24.pdf). [Дзяк В, Василенко АМ, Потабашний ВА и др. (2015). Лихорадка неясного генеза. Принципы диагностического поиска. Здоров'я України. 2, 3. URL: [http://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2015/ZU\\_4\\_2015/ZU\\_04\\_2015\\_st22-24.pdf](http://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2015/ZU_4_2015/ZU_04_2015_st22-24.pdf)].
2. MOZ Ukrainy. (2007). Klinichniy protokol nadannia medychnoi dopomohy khvorym z hariachkoiu nevidomoho henezu, zatverdzhenni nakazom MOZ Ukrainy № 626 vid 08.10.2007. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0626282-07>. [МОЗ України. (2007). Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з гарячкою невідомого генезу, затверджений наказом МОЗ України № 626 від 08.10.2007. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0626282-07>].
3. MOZ Ukrainy. (2016). Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Zapalni zakhvoriuvannya kyshechnyka (khvoroba krona, vyrazkovyi kolit): zatverdzheno nakazom MOZ Ukrainy № 90 vid 11.02.2016 r. [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016\\_90\\_Krona/2016\\_90\\_YKPM\\_D\\_Kron.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_90_Krona/2016_90_YKPM_D_Kron.pdf). [МОЗ України. (2016). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Запальні захворювання кишечника (хвороба крона, виразковий коліт): затверджено наказом МОЗ України № 90 від 11.02.2016 р. URL: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016\\_90\\_Krona/2016\\_90\\_YKPM\\_D\\_Kron.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_90_Krona/2016_90_YKPM_D_Kron.pdf)].
4. Ostrovskiy MM, Stovban MP. (2013). Otsinka stanu problemy hariachky neiasnogo genezu u klinichnii praktitsi. Halytskyi likarskyi visnyk. 20, 2: 158–164. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv\\_2013\\_20\\_2\\_56](http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2013_20_2_56). [Островський ММ, Стовбан МП. (2013). Оцінка стану проблеми гарячки неясного генезу у клінічній практиці. Галицький лікарський вісник. 20, 2: 158–164. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv\\_2013\\_20\\_2\\_56](http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2013_20_2_56)].
5. Shapak IP, Bondar MV, Kharchenko LA, Tsvyk IM ta in. (2015). Diahnostyka prychnyn lykhanomanok nevidomoho genezu. Meditsyna neotlozhnykh sostoyaniy. 3: 20–25. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns\\_2015\\_3\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2015_3_5). [Шпак ІП, Бондар МВ, Харченко ЛА, Цвик ІМ та ін. (2015). Діагностика причин лихоманок невідомого генезу. Медицина неотложных состояний. 3: 20–25. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns\\_2015\\_3\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2015_3_5)].
6. Chow A, Robinson J. (2011). Fever of unknown origin in children: a systematic review. World. J. Pediatr. 7 (1), February 15. URL: [https://www.researchgate.net/publication/49715025\\_Fever\\_of\\_unknown\\_origin\\_in\\_children\\_A\\_systematic\\_review](https://www.researchgate.net/publication/49715025_Fever_of_unknown_origin_in_children_A_systematic_review).
7. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. (2014). Journal of Crohn's Colitis. 8: 1179–1207. URL: <http://www.spgp.pt/media/1068/pdf7.pdf>.
8. Horowitz H, Horowitz M. (2013). Fever of unknown origin or fever of too many origins? The new england journal of medicine. January 17: 197–199. URL: <http://unmhospitalist.pbworks.com/w/file/62862208/NEJMp1212725.pdf>.
9. James W. Antoon, Nicholas M. Potisek, Jacob A. Lohr. (2015). 6 Pediatric Fever of Unknown Origin. Pediatrics in Review. 36 (9). URL: [https://pedsin-review.aapublications.org/content/36/9/380?sso=1&sso\\_redirect\\_count=5&nftstatus=401&nftoken=00000000-0000-0000-0000-000000000000&nftstatusdescription=ERROR%3A%20No%20local%20token&nftstatus=401&nftoken=00000000-0000-0000-0000-000000000000&nftstatusdescription=ERROR%3a%20No%20local%20token](https://pedsin-review.aapublications.org/content/36/9/380?sso=1&sso_redirect_count=5&nftstatus=401&nftoken=00000000-0000-0000-0000-000000000000&nftstatusdescription=ERROR%3A%20No%20local%20token&nftstatus=401&nftoken=00000000-0000-0000-0000-000000000000&nftstatusdescription=ERROR%3a%20No%20local%20token).
10. Levine A, Koletzko S, Turner D. (2014). ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. Society guideline. 58 (6). URL: [http://www.espgan.org/fileadmin/user\\_upload/guidelines\\_pdf/2014\\_Revised\\_PORTO\\_criteria\\_JPGN.pdf](http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/2014_Revised_PORTO_criteria_JPGN.pdf).
11. Mamula P. (2017). Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Springer: 754. URL: [https://books.google.com.ua/books?id=Au8mDwAAQBAJ&printsec=front-cover&hl=uk&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.ua/books?id=Au8mDwAAQBAJ&printsec=front-cover&hl=uk&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false).
12. Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A et al. (2016). Fever of unknown origin (FUO) revised. Wien Klin Wochenschr. Sep. 26. URL: [https://www.researchgate.net/publication/308669585\\_Fever\\_of\\_unknown\\_origin\\_FUO\\_revised](https://www.researchgate.net/publication/308669585_Fever_of_unknown_origin_FUO_revised).

## Відомості про авторів:

**Ошлянская Елена Анатольевна** — д.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 НМАПО имени П.Л. Шупика, гл.н.с. отделения заболеваний соединительной ткани у детей ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.

**Музыка Наталья Николаевна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення для дітей старшого віку з патологією органів дихання, травлення, ревматичними та алергічними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Арчакова Тетяна Миколаївна** — к.мед.н., ст.н.с.ю Лабораторії патоморфології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Надточий Татьяна Георгиевна** — к.мед.н., зав. отделения для детей старшего возраста с патологией органов дыхания, пищеварения, ревматическими и аллергическими заболеваниями ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Дорошенко Анастасия Александровна** — клин. ординатор каф. педиатрии №1 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Стаття надійшла до редакції 25.06.2019 р., прийнята до друку 15.09.2019 р.



# WHO recommendations: Uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage

ISBN 978-92-4-155042-0

© World Health Organization 2018

Some rights reserved. This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Under the terms of this licence, you may copy, redistribute and adapt the work for non-commercial purposes, provided the work is appropriately cited, as indicated below. In any use of this work, there should be no suggestion that WHO endorses any specific organization, products or services. The use of the WHO logo is not permitted. If you adapt the work, then you must license your work under the same or equivalent Creative Commons licence. If you create a translation of this work, you should add the following disclaimer along with the suggested citation: «This translation was not created by the World Health Organization (WHO). WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. The original English edition shall be the binding and authentic edition».

Any mediation relating to disputes arising under the licence shall be conducted in accordance with the mediation rules of the World Intellectual Property Organization.

**Suggested citation.** WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Cataloguing-in-Publication (CIP) data.** CIP data are available at <http://apps.who.int/iris>.

**Sales, rights and licensing.** To purchase WHO publications, see <http://apps.who.int/bookorders>.

To submit requests for commercial use and queries on rights and licensing, see <http://www.who.int/about/licensing>.

**Third-party materials.** If you wish to reuse material from this work that is attributed to a third party, such as tables, figures or images, it is your responsibility to determine whether permission is needed for that reuse and to obtain permission from the copyright holder. The risk of claims resulting from infringement of any third-party-owned component in the work rests solely with the user.

**General disclaimers.** The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by WHO in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by WHO to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall WHO be liable for damages arising from its use.



## Acknowledgements

The World Health Organization (WHO) gratefully acknowledges the contributions of many individuals and organizations to the updating of these recommendations. Work on this update was initiated and coordinated by Olufemi Oladapo and Joshua Vogel of the WHO Department of Reproductive Health and Research. Fernando Althabe, Olufemi Oladapo, Ilzge Tunzalp and Joshua Vogel of the WHO Department of Reproductive Health and Research and Maurice Bucagu and Nathalie Roos of the WHO Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health, were members of the WHO Steering Group, which managed the guideline updating process. Nino Berdzuli, Paata Chikvaidze, Bremen De Mucio, Hayfa Elamin, Fatu Forna, Nilmini Hemachandra, Chandani Anoma Jayathilaka, Ramez Khairi Mahaini, Lamia Mahmoud, Ljopold Ouedraogo, Howard Sobel, Claudio Sosa, Meera Thapa Upadhyay and Souleymane Zan were WHO regional and country office staff members who contributed to the technical consultations.

WHO extends its sincere thanks to Oluwarotimi Ireti Akinola, Shubha Allard, Melania Maria Ramos de Amorim, Brendan Carvalho, Catherine Deneux-Tharaux, Sue Fawcus, Caroline Homer, Simon Lewin, Tippawan Liabsuetrakul, Anita Maepioh, Martin Meremikwu, Suellen Miller, Rintaro Mori, Hiromi Obara, Rachel Plachcinski, Hayfaa Wahabi and Dilys Walker who served as members of the Guideline Development Group (GDG), and to Ashraf Nabhan for chairing the technical consultations. We also thank Michel Boulvain, Jemima A. Dennis-Antwi, Vanora Hundley, Tamar Kabakian-Khasholian, Barbara Levy, Lawal O. Oyeneyin, Alison Wright and Qian Xu who were members of the External Review Group (ERG).

We appreciate the contributions of the members of the Executive Guideline Steering Group (GSG) during the scoping and prioritization exercise that took place as part of the guideline updating process. Special thanks are due to the authors of the Cochrane systematic reviews used in this update for their assistance and collaboration in updating them.

Edgardo Abalos, Mynica Chamillard, Virginia Diaz, Soo Downe, Kenneth Finlayson, Ioannis Gallos, Leanne Jones, Frances Kellie, Theresa Lawrie, Argyro Papadopoulou, Julia Pasquale and Myfanwy Williams were members of the Evidence Synthesis Group (ESG), who performed quality appraisal of the scientific evidence, and drafted the corresponding narrative evidence summaries and Evidence to Decision frameworks. Soo Downe, Kenneth Finlayson, Ioannis Gallos and Theresa Lawrie led the teams that conducted systematic reviews to inform the guideline. Joshua Vogel and Olufemi Oladapo double-checked the corresponding Summary of Findings tables and revised the narrative summaries and Evidence to Decision frameworks. Joshua Vogel and Olufemi Oladapo drafted the final guideline document before it was reviewed by other members of the WHO Steering Group and the GDG. The ERG peer reviewed the final document prior to clearance by WHO for publication.

We acknowledge the following observers at the technical consultations, who represented various organizations: Deborah Armbruster and Mary-Ellen Stanton (United States Agency for International Development [USAID]), Jeffrey Smith (Jhpiego), Jerker Liljestrand (Bill & Melinda Gates Foundation), Sally Tracy (International Confederation of Midwives [ICM]), Gerard Visser (International Federation of Gynaecology and Obstetrics [FIGO]) and Beverly Winikoff (Gynuity Health Projects).

This work was funded by USAID and the UNDP-UNFPA-UNICEF-WHO-World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP), a cosponsored programme executed by WHO. The views of the funding bodies have not influenced the content of these recommendations.

Editing: Green Ink, United Kingdom

Layout: minimum graphics, New Zealand

**Acronyms and abbreviations**

<b>CERQual</b>	Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research
<b>CREP</b>	Centro Rosarino de Estudios Perinatales
<b>DOI</b>	declaration of interest
<b>ERG</b>	Evidence Review Group
<b>ESG</b>	Evidence Synthesis Group
<b>EtD</b>	Evidence to Decision
<b>FIGO</b>	International Federation of Gynecology and Obstetrics
<b>GDG</b>	Guideline Development Group
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>GSG</b>	Guideline Steering Group
<b>HRP</b>	The UNDP-UNFPA-UNICEF-WHO-World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction
<b>ICM</b>	International Confederation of Midwives
<b>ICN</b>	International Council of Nurses
<b>IM</b>	intramuscular
<b>IPA</b>	International Pediatric Association
<b>IU</b>	international units
<b>IV</b>	intravenous
<b>µg</b>	microgram
<b>MNH</b>	maternal and newborn health
<b>PO</b>	per os (orally)
<b>PICO</b>	population (P), intervention (I), comparator (C), outcome (O)
<b>PPH</b>	postpartum haemorrhage
<b>SoF</b>	Summary of Findings
<b>UNDP</b>	United Nations Development Programme
<b>UNFPA</b>	United Nations Population Fund
<b>UNICEF</b>	United Nations Children's Fund
<b>USAID</b>	United States Agency for International Development
<b>WHO</b>	World Health Organization

**Executive summary****Introduction**

Postpartum haemorrhage (PPH) is commonly defined as a blood loss of 500 ml or more within 24 hours after birth, and affects about 5% of all women giving birth around the world. Globally, nearly one quarter of all maternal deaths are associated with PPH, and in most low-income countries it is the main cause of maternal mortality. Improving care during childbirth to prevent PPH is a necessary step towards the achievement of the health targets of the third Sustainable Development Goal (SDG 3), particularly target 3.1: reduce the global maternal mortality ratio to less than 70 per 100 000 live births by 2030. Efforts to prevent and reduce morbidity and mortality due to PPH can help address the profound inequities in maternal and perinatal health globally. To achieve this, skilled health personnel, health managers, policy-makers and other stakeholders need up-to-date and evidence-informed recommendations to guide clinical policies and practices.

In 2017, an Executive Guideline Steering Group (GSG) for World Health Organization (WHO) maternal and perinatal health recommendations prioritized the updating of the existing WHO recommendations on the use of uterotonics for PPH prevention, in response to the availability of new evidence. The recommendations in this document thus supersede previous WHO recommendations on the use of uterotonics for PPH prevention as published in the 2012 guideline, *WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage*.

**Target audience**

The primary audience for these recommendations includes health professionals who are responsible for developing national and local health care guidelines and protocols (particularly those related to PPH

prevention and treatment) and those involved in the provision of care to women and their newborns during labour and childbirth, including midwives, nurses, general medical practitioners and obstetricians, as well as managers of maternal and child health programmes, and relevant staff in ministries of health and training institutions, in all settings.

### Guideline development methods

The updating of these recommendations was guided by standardized operating procedures in accordance with the process described in the *WHO handbook for guideline development*.

The recommendations were initially developed and updated using the following process:

- I. identification of priority questions and outcomes;
- II. retrieval of evidence;
- III. assessment and synthesis of evidence;
- IV. formulation of the recommendations; and
- V. planning for the dissemination, implementation, impact evaluation and future updating of the recommendations.

Updated systematic reviews were used to prepare evidence profiles for the priority questions. The quality of the scientific evidence underpinning the recommendations was appraised using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach for quantitative evidence and the GRADE Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research (GRADE-CERQual) approach for qualitative evidence. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework – an EtD tool that encompasses intervention effects, values, resource use, equity, acceptability and feasibility criteria – was used to guide the formulation of recommendations by the Guideline Development Group (GDG) – an international group of experts convened for the purpose of updating these recommendations – at two GDG meetings in September and October 2018.

### Recommendations

The two GDG meetings led to four main recommendations and six sub-recommendations on the use of uterotonics for PPH prevention. Based on assessments of the GRADE EtD criteria, which informed the direction, and in some instances the specific context of the recommendation, the GDG classified recommendations using the four categories defined below.

<b>Recommended:</b> This category indicates that the intervention or option should be implemented.
<b>Not recommended:</b> This category indicates that the intervention or option should not be implemented.
<b>Recommended only in specific contexts («context-specific recommendation»):</b> This category indicates that the intervention or option is applicable only to the condition, setting or population specified in the recommendation, and should only be implemented in these contexts.
<b>Recommended only in the context of rigorous research («research-context recommendation»):</b> This category indicates that there are important uncertainties about the intervention or option. In such instances, implementation can still be undertaken on a large scale, provided that it takes the form of research that is able to address unanswered questions and uncertainties related both to effectiveness of the intervention or option, and its acceptability and feasibility.

To ensure that each recommendation is correctly understood and applied in practice, the contributing experts provided additional remarks where needed. Where the GDG made a context-specific recommendation, further detail was included about the particular context and which key issues needed to be examined. Users of the guideline should refer to these remarks, which are presented directly beneath each recommendation (section 3.2). The recommendations on uterotonics for PPH prevention are summarized in Table 1.

Derivative products from these recommendations will include policy briefs for programme managers to enable application of the recommendations at different levels of care. In accordance with the process for updating WHO maternal and perinatal health recommendations, a systematic and continuous process of identifying and bridging evidence gaps following implementation of these recommendations will be employed. In the event that new evidence that could potentially impact the current evidence base is identified, the recommendations will be updated. WHO welcomes suggestions regarding additional questions for inclusion in future updates of these recommendations.

Table 1

**WHO recommendations on the use of uterotonics  
for the prevention of postpartum haemorrhage (PPH)**

Context	Recommendation	Category of recommendation
Efficacy and safety of uterotonics for PPH prevention	1. The use of an effective uterotonic for the prevention of PPH during the third stage of labour is recommended for all births. To effectively prevent PPH, only one of the following uterotonics should be used: — oxytocin (Recommendation 1.1) — carbetocin (Recommendation 1.2) — misoprostol (Recommendation 1.3) — ergometrine/methylergometrine (Recommendation 1.4) — oxytocin and ergometrine fixed-dose combination (Recommendation 1.5).	Recommended
	1.1 The use of oxytocin (10 IU, IM/IV) is recommended for the prevention of PPH for all births.	Recommended
	1.2 The use of carbetocin (100 µg, IM/IV) is recommended for the prevention of PPH for all births in contexts where its cost is comparable to other effective uterotonics.	Context-specific recommendation
	1.3 The use of misoprostol (either 400 µg or 600 µg, PO) is recommended for the prevention of PPH for all births.	Recommended
	1.4 The use of ergometrine/methylergometrine (200 µg, IM/IV) is recommended for the prevention of PPH in contexts where hypertensive disorders can be safely excluded prior to its use.	Context-specific recommendation
	1.5 The use of a fixed-dose combination of oxytocin and ergometrine (5 IU/500 µg, IM) is recommended for the prevention of PPH in contexts where hypertensive disorders can be safely excluded prior to its use.	Context-specific recommendation
	1.6 Injectable prostaglandins (carboprost or sulprostone) are not recommended for the prevention of PPH.	Not recommended
Choice of uterotonics for PPH prevention	2. In settings where multiple uterotonic options are available, oxytocin (10 IU, IM/IV) is the recommended uterotonic agent for the prevention of PPH for all births.	Recommended
	3. In settings where oxytocin is unavailable (or its quality cannot be guaranteed), the use of other injectable uterotonics (carbetocin, or if appropriate ergometrine/methylergometrine, or oxytocin and ergometrine fixed-dose combination) or oral misoprostol is recommended for the prevention of PPH.	Recommended
	4. In settings where skilled health personnel are not present to administer injectable uterotonics, the administration of misoprostol (400 µg or 600 µg, PO) by community health workers and lay health workers is recommended for the prevention of PPH.	Recommended

IM: intramuscular; IU: international units; IV: intravenous; PO: orally

## 1. Introduction

### 1.1 Background

An estimated 303 000 women and adolescent girls died as a result of pregnancy and childbirth-related complications in 2015, and around 99% of these deaths occurred in low-resource settings [1]. Obstetric haemorrhage, especially postpartum haemorrhage (PPH), is responsible for more than a quarter of all maternal deaths worldwide [1]. In most low-income countries, PPH is the leading cause of maternal deaths. Thus, improving access to safe and effective interventions to prevent PPH is critical to World Health Organization (WHO) strategic priorities (particularly universal health coverage) for achieving the targets of the third Sustainable Development Goal (SDG 3) [2,3].

International human rights law includes fundamental commitments of States to enable women and adolescent girls to survive pregnancy and childbirth, as part of their enjoyment of sexual and reproductive health and rights, and living a life of dignity [4]. WHO envisions a world where «every pregnant woman and newborn receives quality care throughout pregnancy, childbirth and the postnatal period» [5]. To provide good-quality care, skilled health personnel at all levels of the health system need to have access to appropriate medications and training in relevant procedures [6].



Table 2

## Characteristics of uterotonics options evaluated for the prevention of postpartum haemorrhage (PPH)

Characteristics	Oxytocin	Carbetocin	Misoprostol	Injectable prostaglandins	Ergometrine	Oxytocin plus ergometrine	Misoprostol plus oxytocin
Brief description [14, 15]	Synthetic cyclic peptide form of the naturally occurring posterior pituitary hormone Binds to oxytocin receptors in the uterine myometrium, stimulating contraction of this uterine smooth muscle by increasing the sodium permeability of uterine myofibrils	Long-acting synthetic analogue of oxytocin with agonist properties Binds to oxytocin receptors in the uterine smooth muscle, resulting in rhythmic contractions, increased frequency of existing contractions, and increased uterine tone	Synthetic analogue of natural prostaglandin E1 Has oxytocic properties, inhibits gastric acid and pepsin secretion, and enhances gastric mucosal resistance to injury	Injectable prostaglandins (systemic) trialled for PPH prevention include prostaglandin F2 $\alpha$ analogues (carboprost), prostaglandin E2 (dinoprostone) and prostaglandin E2 analogues (sulprostone)	Ergometrine and methylergometrine are ergot alkaloids that increase uterine muscle tone by causing sustained uterine contractions	Fixed-drug combination <sup>a</sup> — oxytocin (5 IU) plus ergometrine (500 $\mu$ g)	See misoprostol and oxytocin Combination agents not in synthetic (fixed-dose) or naturally occurring forms
Pharmacokinetics [14, 15]	Intravenous (IV): almost immediate action with peak concentration after 30 minutes Intramuscular (IM): slower onset of action, taking 3–7 minutes, but produces a longer-lasting clinical effect of up to 1 hour Half-life: 1–6 minutes	IV: sustained uterine contractions within 2 minutes, lasting for about 6 minutes and followed by rhythmic contractions for 60 minutes IM: sustained uterine contractions lasting for about 11 minutes and rhythmic contractions for 120 minutes Half-life: 40 minutes	Absorbed 9–15 minutes after sublingual, oral, vaginal or rectal use Oral and sublingual routes have the advantage of rapid onset of action, while the vaginal and rectal routes result in prolonged activity and greater bioavailability Half-life: 20–40 minutes	IM: 15–60 minutes to peak plasma concentration	IM: onset of action within 2–3 minutes, lasting for about 3 hours IV: onset of action within 1 minute, lasting 45 minutes (although rhythmic contractions may persist for up to 3 hours) Half-life: 30–120 minutes	See oxytocin and ergometrine IM: latent period for the uterine response is about 2.5 minutes; uterine effects last for around 3 hours [16] Half-life: 1–6 minutes (oxytocin) and 30–120 minutes (ergometrine)	See misoprostol and oxytocin
Storage and transport [17]	Requires protection from light, and storage at 2–8 °C <sup>b</sup> to prolong shelf life	A heat-stable formulation of carbetocin <sup>c</sup> is available	Does not have any special storage requirements. Tablets should be kept in tightly closed containers and protected from humidity	Requires storage at 2–8 °C <sup>b</sup> to prolong shelf life	Requires protection from light, and storage at 2–8 °C <sup>b</sup> to prolong shelf life	See oxytocin and ergometrine	See misoprostol and oxytocin
WHO Model List of Essential Medicines [18]	Listed: 10 IU in 1 ml ampoule for injection	Not listed	Listed: 200 $\mu$ g tablets <sup>d</sup> and 25 $\mu$ g tablets	Not listed	Listed: Ergometrine (hydrogen maleate) 200 $\mu$ g in 1 ml ampoule for injection	Oxytocin and ergometrine are listed separately. The fixed-dose combination of oxytocin plus ergometrine (5 IU/500 $\mu$ g) is not listed	See misoprostol and oxytocin

IM: intramuscular; IU: international units; IV: intravenous; PO: orally

<sup>a</sup> Syntometrine<sup>®</sup> (500  $\mu$ g ergometrine maleate/5 IU oxytocin)<sup>b</sup> Due consideration should be given to the manufacturer's instructions on storage and transport.<sup>c</sup> The heat-stable formulation of carbetocin differs from the existing non-heat-stable formulation of carbetocin only in its excipients. An excipient is an inactive substance that serves as the vehicle or medium for the active ingredients.<sup>d</sup> For the prevention and treatment of PPH where oxytocin is not available or cannot be safely used, and for the management of incomplete abortion and miscarriage.

Health care providers, health managers, health policy-makers and other stakeholders also need up-to-date, evidence-informed recommendations to guide clinical policies and practices, in order to optimize quality of care and improve health care outcomes.

PPH is commonly defined as a blood loss of 500 ml or more within 24 hours after birth, and affects about 5% of all women giving birth around the world [7,8]. Severe maternal complications, such as organ dysfunction or death, generally occur following substantial blood loss that compromises maternal haemodynamic stability. Uterine atony is the most common cause of PPH and a leading cause of PPH-related maternal mortality worldwide [1]. Genital tract trauma (including vaginal or cervical lacerations and uterine rupture), retained placental tissue or maternal bleeding disorders can cause PPH. Although the majority of women presenting with PPH have no identifiable risk factor, grand multiparity, prolonged labour, prior history of PPH and multiple gestation are obstetric conditions that are associated with an increased risk of bleeding after birth [9]. In addition, anaemia is a common aggravating factor [10]. The majority of PPH-associated complications could be avoided by the use of prophylactic uterotonics during the third stage of labour (i.e. the time between the birth of the baby and complete expulsion of the placenta).

WHO has established a new process for prioritizing and updating maternal and perinatal health (MPH) recommendations, whereby an international group of independent experts – the Executive Guideline Steering Group (GSG) – oversees a systematic prioritization of MPH recommendations in most urgent need of updating [11]. Recommendations are prioritized for updating on the basis of changes or important new uncertainties in the underlying evidence base on benefits, harms, values placed on outcomes, acceptability, feasibility, equity, resource use, cost-effectiveness or factors affecting implementation. The Executive GSG prioritized the updating of the existing WHO recommendations on uterotonics for the prevention of PPH in anticipation of the publication of new and potentially important evidence on these interventions.

These updated recommendations were developed in accordance with the standards and procedures in the *WHO guideline development handbook*, including synthesis of available research evidence, use of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)<sup>1</sup> and GRADE Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research (GRADE-CERQual)<sup>2</sup> methodologies, and formulation of recommendations by a Guideline Development Group (GDG) composed of international experts and stakeholders [12]. The recommendations published in this document thus supersede the previous recommendations on the use of uterotonics for PPH prevention that were published in 2012 in the *WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage* [13].

## 1.2 Aim

The primary aim of these recommendations is to improve the quality of care and outcomes for women giving birth, as they relate to PPH and its complications. These recommendations thus provide a foundation for sustainable implementation of routine uterotonic use in the immediate postpartum period globally.

## 1.3 Target audience

The primary audience includes health professionals who are responsible for developing national and local health care guidelines and protocols (particularly those related to PPH prevention and treatment) and those involved in the provision of care to women during labour and childbirth, including midwives, nurses, general medical practitioners and obstetricians, as well as managers of maternal and child health programmes, and relevant staff in ministries of health and training institutions, in all settings.

These recommendations will also be of interest to women giving birth in a range of resource settings (low to high), as well as members of professional societies involved in the care of pregnant women, staff of nongovernmental organizations concerned with promoting peoplecentred maternal care, and implementers of maternal and perinatal health programmes.

<sup>1</sup>Further information is available at: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

<sup>2</sup>Further information is available at: <https://www.cerqual.org/>

### 1.4 Scope of the recommendations

The scope of these recommendations relates to the use of uterotonics during the third stage of labour for the prevention of PPH. The population of interest are women in the third stage of labour, regardless of mode of birth (vaginal birth or caesarean section) or birth setting (hospital or community setting<sup>3</sup>1). Persons affected by these recommendations include all pregnant women in low-, middle- and high-income settings.

In 2012, WHO made recommendations on four uterotonic options: oxytocin; misoprostol; ergometrine/methylergometrine; and the fixed-dose combination of oxytocin and ergometrine. This update has considered not only those four options but also three additional options: carbetocin; injectable prostaglandins; and misoprostol plus oxytocin combination. For this update, evidence on efficacy has been informed primarily by a large Cochrane systematic review with a network meta-analysis of all seven uterotonic options, rather than individual systematic reviews, which were used for the recommendations published in 2012.

In formulating these recommendations, the GDG reviewed the evidence for all uterotonic options that have been investigated for PPH prevention, whether the studies compared uterotonics with placebo/no uterotonic, or compared them with other uterotonic options. These studies included use of single uterotonic agents (oxytocin, carbetocin, misoprostol, ergometrine/methylergometrine, injectable prostaglandins) and combinations of uterotonic agents (oxytocin plus ergometrine, and misoprostol plus oxytocin). Brief descriptions of the pharmacological characteristics, storage and transport requirements of these uterotonic options are presented in Table 2.

The priority questions (and sub-questions) that guided evidence synthesis and decisionmaking for these recommendations are presented in Table 3 using the population (P), intervention (I), comparator (C), outcome (O) (PICO) format.

The GDG initially considered the comparisons of each uterotonic option (single agent or combination regimen) with placebo/no uterotonic to assess the efficacy and safety of each uterotonic option separately (PICO questions 1–6). This approach was taken to determine if each uterotonic can be individually applied for PPH prophylaxis in situations where other uterotonic agents are not available. Then, the GDG reviewed the comparative efficacy and safety of each uterotonic option (single agent or combination regimen) with each of the other uterotonic options to determine the most efficacious uterotonic agent with the best side-effect profile – the uterotonic of choice (PICO question 7).

Table 3

**Priority questions for development of the recommendations**

1	For women in the third stage of labour (P), does the use of oxytocin for prevention of PPH (I), compared with placebo or no treatment (C), improve maternal and perinatal outcomes? • If so, what route of administration and dosing regimen should be used?
2	For women in the third stage of labour (P), does the use of carbetocin for prevention of PPH (I), compared with placebo or no treatment (C), improve maternal and perinatal outcomes? • If so, what route of administration and dosing regimen should be used?
3	For women in the third stage of labour (P), does the use of misoprostol for prevention of PPH (I), compared with placebo or no treatment (C), improve maternal and perinatal outcomes? • If so, what route of administration and dosing regimen should be used?
4	For women in the third stage of labour (P), does the use of ergometrine/methylergometrine for prevention of PPH (I), compared with placebo or no treatment (C), improve maternal and perinatal outcomes? • If so, what route of administration and dosing regimen should be used?
5	In women in the third stage of labour (P), does the use of oxytocin plus ergometrine for prevention of PPH (I) compared with placebo or no treatment (C), improve maternal and perinatal outcomes? • If so, what route of administration and dosing regimen should be used?
6	For women in the third stage of labour (P), does the use of injectable prostaglandins for prevention of PPH (I), compared with placebo or no treatment (C), improve maternal and perinatal outcomes? • If so, what route of administration and dosing regimen should be used?
7	For women in the third stage of labour (P), is the use of any uterotonic agent(s) (oxytocin, carbetocin, misoprostol, ergometrine/methylergometrine, injectable prostaglandins, oxytocin plus ergometrine, misoprostol plus oxytocin) for prevention of PPH (I) compared with other uterotonic agents (oxytocin, carbetocin, misoprostol, ergometrine/methylergometrine, injectable prostaglandins, oxytocin plus ergometrine, misoprostol plus oxytocin) (C), safer and more effective for improving maternal and perinatal outcomes? • If so, what route of administration and dosing regimen of such uterotonic agent(s) should be used?

<sup>3</sup>«Community» was considered to include primary health care settings or in the home. However, self-administration of a uterotonic by women was not included

## 2. Methods

The updated recommendations were developed using the standardized operating procedures in accordance with the process described in the *WHO handbook for guideline development* [12]. In summary, the process included: (I) identification of the priority questions and outcomes; (II) retrieval of the evidence; (III) assessment and synthesis of the evidence; (IV) formulation of the recommendations; and (V) planning for the dissemination, implementation, impact evaluation and future updating of the recommendations.

Six main groups participated in this process, with their specific roles described in the following sections.

### 2.1 Executive Guideline Steering Group (2017–2019)

The Executive Guideline Steering Group (GSG) is an independent panel of 14 external experts and relevant stakeholders from the six WHO regions: African Region, Region of the Americas, South-East Asia Region, European Region, Eastern Mediterranean Region and Western Pacific Region. The Executive GSG advises WHO on the prioritization of new and existing PICO questions in maternal and perinatal health for development or updating of recommendations [11].

### 2.2 WHO Steering Group

The WHO Steering Group, comprising WHO staff members from the Department of Reproductive Health and Research and the Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health managed the process of updating the recommendations. The WHO Steering Group drafted the key recommendation questions in PICO format, engaged the systematic review teams and guideline methodologists (i.e. the Evidence Synthesis Group; ESG), as well as the members of the Guideline Development Group (GDG) and the External Review Group (ERG) (see below). In addition, the WHO Steering Group supervised the retrieval and syntheses of evidence, organized the GDG meetings, drafted and finalized the guideline document, and will also manage the guideline dissemination, implementation and impact assessment. The members of the WHO Steering Group are listed in Annex 1.

### 2.3 Guideline Development Group (GDG)

For the development of these updated recommendations, 18 external experts and relevant stakeholders were invited to participate as members of the GDG. These individuals were drawn from a pool of approximately 50 experts and relevant stakeholders who constitute the WHO Maternal and Perinatal Health Guideline Development Group (MPH-GDG). Those 18 selected for the GDG were a diverse group with expertise in research, guideline development methods, and clinical policy and programmes relating to prevention and treatment of postpartum haemorrhage (PPH). One participant was selected to serve as a consumer representative.

The GDG members for these recommendations were also selected in a way that ensured geographic representation and gender balance, and there were no important conflicts of interest. Based on the documents prepared by the WHO Steering Group, the GDG appraised and interpreted the evidence, and formulated the final recommendations at two GDG meetings in September and October 2018. The group also reviewed and approved the final guideline document. The members of this group are listed in Annex 1.

### 2.4 Evidence Synthesis Group (ESG)

WHO convened an ESG composed of guideline methodologists and systematic review teams to conduct or update systematic reviews, appraise the evidence and develop the Evidence to Decision frameworks.

Technical experts from Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP) in Rosario, Argentina, and from the Cochrane Pregnancy and Childbirth (CPC) in Liverpool, the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, served as the guideline methodologists. In relation to quantitative evidence on the effects of different prioritized interventions, the CPC provided input on the scoping of the priority questions and supervised the updating of relevant systematic reviews following the standard processes of the Cochrane Collaboration. The WHO Steering Group collaborated with the review authors on the updating of a Cochrane systematic review and network meta-analysis on uterotronics for the prevention of PPH [19] – the primary source of evidence on the effects (benefits and harms)



of the intervention for all priority questions (listed in Table 3). The guideline methodologists from CREP and CPC appraised the evidence using the GRADE methodology [20].

New systematic reviews of qualitative and cost-effectiveness studies were commissioned to generate evidence for other domains of the GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks (see section 2.8.2). Researchers from the University of Central Lancashire, United Kingdom, conducted a systematic review of qualitative studies related to women's and health care providers' views and experiences on interventions for the prevention of PPH [21]. An independent research consultant from Evidence-based Medicine Consultancy in Bath, United Kingdom, led the work of conducting a systematic review of cost-effectiveness studies on uterotonics for PPH prevention [22]. These reviews were conducted in collaboration with the WHO Steering Group, whose members worked closely with all members of the ESG to review the evidence and prepare the GRADE EtD frameworks. All members of the ESG attended the GDG meetings to provide an overview of the synthesized evidence, and to respond to technical queries from the GDG. The members of the ESG are listed in Annex 1.

## 2.5 Observers

Representatives of the United States Agency for International Development (USAID), Jhpiego, the Bill & Melinda Gates Foundation, the International Confederation of Midwives (ICM), the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) and Gynuity Health Projects participated in the GDG meetings as observers. These organizations, with their long history of collaboration with the relevant WHO departments in guideline dissemination and implementation, were identified as potential implementers of the recommendations. The list of observers who participated in the GDG meetings is included in Annex 1.

## 2.6 External Review Group (ERG)

The ERG included eight technical experts with interests and expertise in the provision of evidence-based care to prevent and treat PPH. The group was geographically diverse and gender balanced, and the members had no important conflicts of interest. The experts reviewed the final document to identify any factual errors, and commented on the clarity of language, contextual issues and implications for implementation. They ensured that the decision-making processes had considered and incorporated contextual values and the preferences of persons affected by the recommendations, health care professionals and policy-makers. It was not within the remit of this group to change the recommendations that were formulated by the GDG. Members of the ERG are listed in Annex 1.

## 2.7 Identification of priority questions and outcomes

The priority questions for updating these recommendations were identified by the Executive GSG through a systematic prioritization process in 2017 [11]. The recommendations on uterotonics for PPH prevention were prioritized for updating primarily on the basis of the anticipated impact of ongoing trials relating to the research questions which underpinned these recommendations. The priority outcomes were aligned with those from the 2012 *WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum haemorrhage* [13]. These outcomes were initially identified through a search of scientific databases for relevant, published systematic reviews and a prioritization of outcomes by the GDG for the 2012 guideline. After due consideration of the recently published core outcome set for prevention and treatment of PPH [23], three additional outcomes — shock, maternal well-being and maternal satisfaction — were included for this update to ensure that evidence synthesis and recommendation decision-making by the GDG were driven by outcomes that are important to women, and to ensure that the final set of recommendations would be woman-centred. All the outcomes were included in the scope of this document for evidence searching, retrieval, synthesis, grading and formulation of the recommendations. The list of priority outcomes is provided in Annex 2.

## 2.8 Evidence identification and retrieval

Evidence to support this update was derived from several sources by the ESG (see section 2.4) working in collaboration with the WHO Steering Group.

### 2.8.1 Evidence on the effects of uterotonics

As mentioned, evidence on the effects (harms and benefits) of uterotonics for these recommendations was mainly derived from an updated Cochrane systematic review with a network meta-analysis [19]. The WHO Steering Group, in collaboration with the guideline methodologists, first determined that the existing Cochrane review with its network metaanalysis addressed all the prioritized questions. The systematic review, published in April 2018 in the Cochrane Library, had been prepared in accordance with standard procedures for preparing Cochrane reviews, based on studies identified from searches of the CPC Trials Register.<sup>4</sup> But in view of new evidence emerging from a large randomized controlled trial comparing oxytocin with carbetocin for PPH prevention [24], and other trials relating to other uterotonics, the review authors were invited to update this Cochrane review following the standard Cochrane methodology and with the support of CPC staff and the WHO Steering Group.

The updated review included all randomized controlled trials of the effects of uterotonic drugs for the prevention of PPH. Trials that used any of the uterotonic agents of interest in women following a vaginal birth or a caesarean section, in hospital or community settings, were eligible. Trials were included if they administered uterotonic agents of any dosage, route or regimen systemically at birth for preventing PPH, and compared them against other uterotonic agents, placebo or no uterotonic agent. The review authors screened the search results, identified studies relevant to the priority questions and extracted data from eligible trials on priority outcomes and comparisons; these data were exported into STATA and Review Manager (RevMan) software for analysis. For the comparisons of interest (uterotonic options versus placebo, no treatment or other uterotonic options), the STATA and RevMan files were customized to reflect the key comparisons and priority outcomes and to determine effect estimates. STATA software was used to generate indirect and network effect estimates.

An additional search of the Cochrane Database of Systematic Reviews was conducted to identify any existing Cochrane reviews that also provided pairwise comparisons for the priority outcomes, to complement the findings of the Cochrane systematic review with the network meta-analysis [19]. Where considered necessary, additional evidence from separate reviews was used to assess the differential effects of different doses and/or routes of administration for individual uterotonic agents, or their use in different contexts [25–30].

### 2.8.2 Evidence on values, resource use and cost-effectiveness, equity, acceptability and feasibility

For questions relating to other domains of the GRADE EtD frameworks (other than «effects»), new systematic reviews were commissioned from external experts. The external experts were asked to prepare a standard protocol before embarking on the review, including: (I) a clear and focused question; (II) criteria for identification of studies, including search strategies for different bibliographic databases; (III) methods for assessing risk of bias; and (IV) a data analysis plan. Each protocol was reviewed and endorsed by the WHO Steering Group before the respective review teams embarked on the review process. The entire systematic review development process was iterative, with the review teams in constant communication with the WHO Steering Group to discuss challenges and agree on solutions.

In this regard, a new qualitative systematic review was conducted on the views and experiences of women and health care providers on interventions for the prevention of PPH [21]. This review was the primary source of evidence on acceptability, feasibility and equity as they relate to the EtD frameworks for the uterotonic agents of interest. The search strategies for evidence identification and retrieval for these reviews can be found in the review protocol [31]. Evidence for these domains was also supplemented by findings from a qualitative systematic review on women's views and experiences during intrapartum care [32].

Evidence on resource use and cost-effectiveness was based on a systematic review of the literature [22]. The review aimed to evaluate all available evidence regarding which uterotonic agents are cost-

<sup>4</sup> The Cochrane Pregnancy and Childbirth (CPC) Trials Register is maintained by the CPC's Trial Search Coordinator and contains trials identified from: monthly searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); weekly searches of MEDLINE; weekly searches of Embase; hand-searches of 30 journals and the proceedings of major conferences; weekly «current awareness» alerts for a further 44 journals; and monthly BioMed Central email alerts. For further information, see: <http://pregnancy.cochrane.org/pregnancy-and-childbirth-groups-trials-register>. In addition, ClinicalTrials.gov and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) were searched for unpublished, planned and ongoing trial reports using key search terms.

effective when used for preventing PPH, according to mode of birth and birth settings. Eligible studies were identified from the following databases from 1980 up to June 2018: MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and the National Health Services Economic Evaluation Database (NHS EED). Additional eligible studies were also identified from the reference lists of eligible studies identified via searches of these databases. Eligible studies included those evaluating costs and cost-effectiveness of the uterotonic agents of interest (alone or in combination) in comparison with standard care, placebo or another uterotonic agent for the prevention of PPH in women in the third stage of labour, in any setting. Unit costs were extracted, as well as measures of costs, incremental costs and incremental cost-effectiveness.

Studies included in the review were conducted in Colombia, Ecuador, India, Malaysia, Mexico, Peru, Senegal, Uganda, the United Kingdom and the United Republic of Tanzania. One of the studies was an international study with a hypothetical cohort. To assess costeffectiveness, studies adopted the perspective of the relevant national health system, except for one study which adopted a WHO perspective. The majority of the studies were model-based, using decision analytical models (decision trees). Various measures — both condition-specific and generic — were used to measure health outcomes relevant to the use of uterotonics, including incidence and cases of PPH, use of additional uterotonics, mortality, probability of mortality, referral to a higher-level health facility, adverse effects, qualityadjusted life years (QALYs) and disability-adjusted life years (DALYs). One study was a costeffectiveness analysis of several uterotonics based on a network meta-analysis adopting a United Kingdom perspective. Six studies evaluated the cost-effectiveness of misoprostol versus management of the third stage of labour without any uterotonics (five studies) or oxytocin (one study), all of which were conducted in settings with low access to facilitybased births. A further eight studies evaluated the cost-effectiveness of carbetocin versus oxytocin across various health care facility settings.

Findings were synthesized according to the context of use of uterotonics (hospital or community settings; vaginal or caesarean birth). Additionally, these domains were supplemented by an ongoing cost-of-care assessment of PPH at hospitals in four low- and middle-income countries that participated in the WHO carbetocin trial [24], as well as by publicly available prices of uterotonic options in selected countries.

## **2.9 Quality assessment and grading of the evidence**

### **2.9.1 Quality assessment of primary studies included in the reviews**

The assessment of the quality of individual studies included in the Cochrane systematic review and network meta-analysis [19] followed a specific and explicit method of risk-of-bias assessment using six standard criteria outlined in the *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [33]. Each included study was assessed and rated by reviewers as being at low, high or unclear risk of bias for sequence generation, allocation concealment, blinding of study personnel and participants, attrition, selective reporting and other sources of bias, such as publication bias. The assessment along these domains provided an overall risk of bias assessment for each included study, which indicates the likely magnitude and direction of the bias and how it is likely to impact the review findings.

Studies identified in the qualitative systematic review [21] were subjected to a quality appraisal system using a validated instrument that rated studies against 11 predefined criteria and then allocated a score to each of them ranging from A to D, with D indicating the presence of significant flaws that are very likely to affect the credibility, transferability, dependability and/or confirmability of the study. Studies scoring D were excluded on grounds of poor quality [34]. The quality of included studies on cost-effectiveness was assessed using the Consensus Health Economic Criteria (CHEC) tool [35].

### **2.9.2 Quality assessment of the review evidence**

The GRADE Working Group's approach for rating the quality of evidence in a network metaanalysis was used for rating the quality of effect estimates for the comparisons of interest [36,37]. The appraisal of quality for direct, indirect and network evidence was performed sequentially, in that order. First, the quality of direct evidence for a given outcome, where available, was rated using the standard GRADE approach based on consideration of study design limitations (risk of bias), inconsistency, imprecision, indirectness and publication bias [12]. Then the quality of the indirect evidence for the same outcome, where available, was determined based on the lower of the quality ratings of the «first-order» loop in the network

diagram for this outcome. The final step was the determination of the quality of network evidence based on: (I) the higher of the quality ratings for direct and indirect evidence; (II) whether the relevant network diagram exhibited «intransitivity», i.e. whether all the comparisons contributing data to the estimate were directly consistent with the PICO question; (III) consideration of coherence between direct and indirect effect estimates; and (IV) precision of the network effect estimate (where the network estimate was precise, and the direct and/or indirect evidence contributing to the quality ratings were not, the quality of the network evidence was upgraded by one level for precision).

The certainty of network evidence for each outcome was rated as «high», «moderate», «low» or «very low», as defined according to the GRADE approach, indicated by the following statements.

- **High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
- **Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
- **Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
- **Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

After the certainty of evidence had been rated, Summary of Findings (SoF) tables were prepared. These included the effect estimates and quality judgements for each outcome from direct evidence, indirect evidence and the network meta-analysis, and an overall judgement of quality for each outcome based on the network estimate. The SoF tables were prepared for all comparisons (each uterotonic option versus placebo or no uterotonic, and uterotonic options versus oxytocin as the reference uterotonic). For each comparison of a uterotonic option versus placebo/no uterotonic, the corresponding SoF table included all priority outcomes. However, for comparisons of uterotonic options versus oxytocin, SoF tables were prepared by outcome, for ease of interpretation of their comparative effects.

The findings of the qualitative reviews were appraised for quality using the GRADE-CERQual (Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research) tool [38]. The GRADECERQual tool, which uses a similar conceptual approach to other GRADE tools, provides a transparent method for assessing and assigning the level of confidence that can be placed in evidence from reviews of qualitative research. The systematic review team used the GRADECERQual tool to assign a level of confidence (high, moderate, low, very low) to each review finding according to four components: methodological limitations of the individual studies; adequacy of data; coherence; and relevance to the review question of the individual studies contributing to a review finding. Findings from individual cost-effectiveness studies were reported narratively for each comparison of interest.

## 2.10 Formulation of recommendations

The WHO Steering Group supervised and finalized the preparation of SoF tables and narrative evidence summaries in collaboration with the Evidence Synthesis Group (ESG) using the GRADE EtD framework [39]. EtD frameworks include explicit and systematic consideration of evidence on prioritized interventions in terms of specified domains: effects, values, resources, equity, acceptability and feasibility. For each priority question, judgements were made on the impact of the intervention on each domain, in order to inform and guide the decision-making process. Using the EtD framework template, the WHO Steering Group and ESG created summary documents for each priority question covering evidence on each domain, as described below.

**Effects:** The evidence on the priority outcomes was summarized in this domain to answer the questions: «What are the desirable and undesirable effects of the uterotonic?» and «What is the certainty of the evidence on effects?» Where benefits clearly outweighed harms for outcomes that are highly valued by women, or vice versa, there was a greater likelihood of a clear judgement in favour of or against the uterotonic, respectively.

Uncertainty about the net benefits or harms, or small net benefits, usually led to a judgement that did not favour the uterotonic or the comparator. The higher the certainty of the evidence of benefits across outcomes, the higher the likelihood of a judgement in favour of the uterotonic. In the absence of evidence of benefits, evidence of potential harm led to a recommendation against the uterotonic.



Where evidence of potential harm was found for uterotonics that were also found to have evidence of important benefits, depending on the level of certainty and the likely impact of the harm, such evidence of potential harm was more likely to result to a contextspecific recommendation for the uterotonic, with the context explicitly stated within the recommendation.

**Values:** This domain relates to the relative importance assigned to the outcomes associated with the uterotonic by those affected, how such importance varies within and across settings, and whether this importance is surrounded by any uncertainty. The question asked was: «Is there important uncertainty or variability in how much women value the main outcomes associated with the uterotonic?» Uterotonics that resulted in outcomes that most women consistently value regardless of settings were more likely to lead to a judgement in favour of the uterotonic. This domain, together with the «effects» domain (see above), informed the «balance of effects» judgement.

**Resources:** For this domain, the questions asked were: «What are the resources associated with the uterotonic option?» and «Is the uterotonic option cost-effective?» The resources required to implement uterotonic use mainly include the costs of providing supplies, training, equipment and skilled human resources. A judgement in favour of or against the uterotonic was likely where the resource implications were clearly advantageous or disadvantageous, respectively. Cost evaluation relied on reported estimates obtained from the systematic review of cost-effectiveness studies [22], prices of drug options, as well as the experiences and opinions of the GDG members.

**Acceptability:** For this domain, the question was: «Is the uterotonic acceptable to women and health care providers?» Qualitative evidence from the systematic reviews on women's and providers' views and experiences on PPH prevention [21,32] informed the judgements for this domain. The lower the acceptability, the lower the likelihood of a judgement in favour of the uterotonic.

**Feasibility:** The feasibility of implementing a uterotonic depends on factors such as the resources, infrastructure and training requirements, and the perceptions of health care providers responsible for administering it. The question addressed was: «Is it feasible for the relevant stakeholders to implement the uterotonic?» Qualitative evidence from the systematic reviews on women's and providers' views and experiences on PPH prevention [21,32] was used to inform judgements for this domain. Where major barriers were identified, it was less likely that a judgement would be made in favour of the uterotonic.

**Equity:** This domain encompasses evidence or considerations as to whether or not a uterotonic would reduce health inequities. Therefore, this domain addressed the question: «What is the anticipated impact of the uterotonic on equity?» The findings of qualitative systematic reviews on women's and providers' views and experiences [21,32], the 2015 WHO report on inequalities in reproductive, maternal, newborn and child health [40], as well as the experiences and opinions of the GDG members, were used to inform judgements for this domain. A uterotonic was likely to be recommended if its proven (or anticipated) effects reduce (or could reduce) health inequalities among different groups of women and their families.

For each of the above domains, additional evidence of potential harms or unintended consequences are described in the «additional considerations» subsections in the Web annexes. Such considerations were derived from studies that might not have directly addressed the priority question but which provided pertinent information in the absence of direct evidence. These were extracted from single studies, systematic reviews or other relevant sources.

The WHO Steering Group provided the EtD frameworks, including evidence summaries, SoF tables and other documents related to each recommendation, to GDG members two weeks in advance of the GDG meetings. The GDG members were asked to review and provide comments (electronically) on the documents before the GDG meetings. During the GDG meetings (11–12 September for consideration of Recommendations 1.1–1.6, and 3–4 October 2018 for consideration of Recommendations 2–4), which were conducted online under the leadership of the GDG chairperson, the GDG members collectively reviewed the EtD frameworks, the draft recommendations and any comments received

through preliminary feedback. The purpose of the meetings was to reach consensus on each recommendation, including its direction and in some instances the specific context, based on explicit consideration of the range of evidence presented in each EtD framework and the judgement of the GDG members. The GDG classified each recommendation into one of the following categories.

- **Recommended:** This category indicates that the intervention should be implemented.
- **Not recommended:** This category indicates that the intervention should not be implemented.
- **Recommended only in specific contexts («context-specific recommendation»):** This category indicates that the intervention is applicable only to the condition, setting or population specified in the recommendation, and should only be implemented in these contexts.
- **Recommended only in the context of rigorous research («research-context recommendation»):** This category indicates that there are important uncertainties about the intervention. With this category of recommendation, implementation can still be undertaken on a large scale, provided that it takes the form of research that is able to address unanswered questions and uncertainties related both to effectiveness of the intervention or option, and its acceptability and feasibility.

### 2.11 Decision-making during the GDG meetings

The GDG meetings were guided by the following protocol: the meetings were designed to allow participants to discuss the supporting evidence and each of the recommendations drafted by the WHO Steering Group, and to reach a consensus on the final wording of each recommendation after revision. Consensus was defined as the agreement by three quarters or more of the GDG, provided that those who disagreed did not feel strongly about their position. Strong disagreements would have been recorded as such in this guideline document (there was no record of such disagreement at the GDG meetings). Where required, the GDG determined the context of recommendations by the same process of consensus, based on discussions about the balance of evidence on effects (benefits and harms) of the interventions across different contexts.

If the participants were unable to reach a consensus, the disputed recommendation, or any other decision, would be put to a vote. Voting would have been by a show of hands among members of the GDG. A recommendation or decision would stand if more than two thirds of the GDG voted in support of it, unless the disagreement was related to a safety concern, in which case the WHO Steering Group could choose not to issue a recommendation on the subject. WHO staff at the meetings, as well as the members of the ESG and the observers, were not eligible to vote. If the issue to be voted upon involved primary research or systematic reviews conducted by any of the participants who had declared an academic conflict of interest, those individuals would have been allowed to participate in the discussion, but not allowed to vote on the issue in question.

### 2.12 Management of declarations of interests

The disclosure and appropriate management of relevant financial and non-financial conflicts of interest of GDG members and other non-WHO-staff experts and contributors is a critical part of guideline development at WHO. According to WHO regulations, all experts must declare their interests prior to participation in WHO guideline development processes and meetings. All GDG members were therefore required to complete a standard WHO Declaration of Interests (DOI) form before engaging in the guideline development process and before participating in the guideline-related meetings. A short biography of the GDG members was also published on the WHO Department of Reproductive Health and Research website for more than four weeks for public review and comments prior to the first GDG meeting. The WHO Steering Group reviewed all declarations before finalizing the experts' invitations to participate. Where any potential conflict of interest was declared, the WHO Steering Group determined whether such conflicts were serious enough to affect an expert's objective judgement in the course of the guideline and recommendation development process. To ensure consistency, the Steering Group applied the criteria for assessing the severity of conflicts of interest as outlined in the *WHO handbook for guideline development to all participating experts* (12). All findings from the DOI statements received were managed in accordance with the WHO DOI guidelines on a case- by-case basis and communicated to the experts. Where a conflict of interest was not considered significant enough to pose any risk to the guideline development process or to reduce its credibility, the experts were only required to openly declare the conflict of interest at the beginning of the GDG meeting and no further actions were taken. Annex 3 shows

a summary of the DOI statements and how conflicts of interest declared by invited experts were managed by the WHO Steering Group.

### 2.13 Document preparation and peer review

The WHO Steering Group prepared draft versions of the EtD frameworks, which were made available to the participants two weeks before the meetings for their comments. During the meetings, these documents were modified in line with the participants' deliberations and remarks. Following the meetings, members of the WHO Steering Group drafted a full guideline document to accurately reflect the deliberations and decisions of the participants. The draft document was sent electronically to GDG members for their review and approval. The final document was also sent to eight external (non-WHO) independent experts (the ERG; see section 2.6) for peer review. The WHO Steering Group evaluated the inputs of the ERG peer-reviewers for inclusion in this document. After the meetings and external peer reviews, the modifications made to the document by the WHO Steering Group and editors consisted only of the correction of factual errors and improving language to address any lack of clarity.

## 3. Recommendations and supporting evidence

The Guideline Development Group (GDG) adopted four main recommendations and six sub-recommendations at the GDG meetings. This section outlines the recommendations corresponding to the priority questions listed in Table 3. To ensure that the recommendations are correctly understood and appropriately implemented in practice, additional «remarks» summarizing relevant points from the GDG discussions are included under each recommendation.

The Summary of Findings (SoF) tables and Evidence to Decision (EtD) frameworks, presenting the balance between the desirable and undesirable effects, values of stakeholders, resource requirements, cost-effectiveness, acceptability, feasibility and equity issues that were considered in formulating each recommendation, are presented separately in the Web annexes to this document. In section 3.2 below, where the recommendations are presented, in the justification for each recommendation, a link is provided to the Web annex which presents the corresponding SoF tables: Web annexes 1–6 for Recommendations 1.1–1.6, and Web annex 7 for Recommendations 2, 3 and 4.

### 3.1 Guiding principles

The GDG agreed that the following overarching principles are applicable to all recommendations. These principles were consensus based, and were not directly derived from a systematic process of evidence retrieval, synthesis and grading. They are intended to underscore the importance of respect for women's rights, choices and dignity as recipients of care, and the need to maintain high ethical and safety standards in clinical practice. As highlighted in the WHO framework for the quality of maternal and newborn health care [41], experience of care is as important as clinical care provision for achieving the desired person-centred outcomes. It is critical for health care stakeholders to ensure that all pregnant women receive relevant information from technically competent health care providers who are sensitive to their needs, willing to engage in shared decision-making and respectful of women's choices and preferences [32].

These principles are not by themselves specific recommendations but are expected to guide end-users in the process of adapting and implementing the guideline in a range of contexts and settings.

- Application of the recommendations should be based on consideration of the general condition of the woman and her baby, her wishes and preferences, and respect for her dignity and autonomy, even in situations where her choices go against the advice of the care provider.
- Women should be counselled in advance on the need to use a uterotonic to prevent postpartum haemorrhage (PPH), the available uterotonic options, and their possible side-effects.
- Women should not be left unattended during the third stage of labour.
- In order to ensure that a uterotonic is effective, it is essential that health systems ensure that good-quality medicines are available wherever maternity services are provided.

## 3.2 Recommendations

### 3.2.1 Efficacy and safety of uterotonics for prevention of postpartum haemorrhage (PPH)

#### Recommendation 1

The use of an effective uterotonic for the prevention of PPH during the third stage of labour is recommended for all births. To effectively prevent PPH, only one of the following uterotonics should be used:

- oxytocin (Recommendation 1.1)
- carbetocin (Recommendation 1.2)
- misoprostol (Recommendation 1.3)
- ergometrine/methylergometrine (Recommendation 1.4)
- oxytocin and ergometrine fixed-dose combination (Recommendation 1.5).

#### Justification

• When used for PPH prevention, oxytocin, carbetocin, misoprostol, ergometrine/methylergometrine, and a fixed-dose combination of oxytocin and ergometrine demonstrated clinical benefits especially in terms of PPH reduction compared with no uterotonics. Although they all have variable undesirable effects, ranging from minor to significant, the Guideline Development Group (GDG) agreed that these undesirable effects do not outweigh the clinical benefits for any of these uterotonic options when considered in the context of not using any uterotonic. Evidence suggests that there is probably no important variability in, or uncertainty about, how much women value the health outcomes associated with these uterotonics. In spite of the differences in resource requirements, acceptability and feasibility of implementing the individual uterotonic options (as presented below), the GDG placed its emphasis on avoiding PPH and its complications where any of these uterotonic options is all that is available for care, and therefore recommended that any of these options can be applied for PPH prevention.

#### Remarks

- This recommendation applies to women undergoing a vaginal birth or caesarean section. For injectable uterotonics, skilled health personnel who are trained to administer them are required.
- To maximize efficacy, uterotonics are best given immediately (preferably within one minute) after the birth of the baby or babies. Administration of a uterotonic for prevention of PPH need not impede the delaying of cord clamping, as recommended by WHO [13].
- The GDG advised that all women are to be provided with information — ideally during antenatal care — on the need for an effective uterotonic to prevent PPH.

#### Recommendation 1.1

The use of oxytocin (10 IU, IM/IV) is recommended for the prevention of PPH for all births. (*Recommended*)

#### Justification

• When used for PPH prevention, oxytocin is associated with a substantial reduction in PPH ( $\geq 500$  ml), severe PPH ( $\geq 1000$  ml), blood transfusion and the use of additional uterotonics when compared with placebo or no uterotonic. In the same context, oxytocin makes little or no difference to the risks of experiencing side-effects commonly associated with uterotonics, including nausea, vomiting, abdominal pain, headache, hypertension, shivering, fever or diarrhoea. There is probably no important variability in, or uncertainty about, how much women value the health outcomes associated with oxytocin. Although there is no direct evidence, oxytocin is probably cost-effective because it is inexpensive and is associated with substantial clinical benefits and minimal side-effects. It is widely available in all settings at a low cost and probably increases health equity. While the currently available injectable form is feasible to implement in most settings, its acceptability by health personnel may vary in different settings, due to inconsistent supplies, limited electricity for appropriate storage or lack of experienced staff.

• The narrative evidence supporting this recommendation and the corresponding Summary of Findings (SoF) table can be found in **Web Annex 1**.

#### Remarks

- This recommendation applies to women undergoing a vaginal birth or caesarean section. Skilled health personnel who are trained to administer injectable uterotonics are required.
- The GDG noted that, to effectively prevent PPH and avoid potentially harmful haemodynamic side-effects at caesarean section, there was insufficient evidence from randomized controlled trials to recommend one oxytocin regimen over another. The group agreed that, in view of a number of observational studies suggesting dose-related side-effects (particularly hypotension and tachycardia), and potential effectiveness of oxytocin at doses much lower than 10 international units (IU), consideration needs to be given to dividing the recommended 10 IU dose between a smaller intravenous (IV) bolus and an infusion. A rapid IV bolus injection must be avoided. The GDG considered the identification of the optimal regimen of IV oxytocin at caesarean section to be an important research priority.
- For local adaptation of this recommendation as it applies to caesarean section, health systems need to ensure that adequate human resources exist to implement feasible IV oxytocin dosing strategies, without compromising the woman's safety. Personnel administering oxytocin at caesarean section must be alert to the potential haemodynamic side-effects associated with IV oxytocin use, exercise caution in its administration, and be prepared to provide effective resuscitation therapy should the need arise.
- Oxytocin is relatively inexpensive and widely available; however, it requires refrigerated transport and storage (2–8 °C) [42]. In settings where this cannot be guaranteed, the quality and effectiveness of oxytocin may be adversely affected. In these situations, another effective uterotonic may be considered.



**Recommendation 1.2**

The use of carbetocin (100 µg, IM/IV) is recommended for the prevention of PPH for all births in contexts where its cost is comparable to other effective uterotonics. (*Context-specific recommendation*)

**Justification**

- When used for PPH prevention, carbetocin is associated with a substantial reduction in PPH ( $\geq 500$  ml), severe PPH ( $\geq 1000$  ml), blood transfusion and the use of additional uterotonics when compared with placebo or no uterotonic. It makes little or no difference to the risks of experiencing side-effects such as nausea, abdominal pain, headache, shivering and fever. There is probably no important variability in, or uncertainty about, how much women value the health outcomes associated with carbetocin. However, it is currently not available in all settings — and where it is available, the current unit cost is high. There is no direct evidence to suggest that carbetocin is cost-effective in settings where the cost of PPH care is moderate. Given the substantial beneficial effects and minimal side-effects, carbetocin would probably be cost-effective if the unit cost is comparable to other effective uterotonics and in settings where the cost of PPH care is substantial. Carbetocin in the current injectable form is feasible to implement as its heat-stable formulation does not require cold chain transport or refrigerated storage. However, its acceptability and impact on equity would vary across settings as the current unit cost is high.
- The contextual nature of this recommendation was informed by the current cost of using carbetocin for PPH prevention, which surpasses that of other effective uterotonics. While acknowledging that carbetocin may be cost-effective in some high-income settings (where the cost of managing PPH and its complications is high), the GDG placed its emphasis on the uncertainties regarding its cost-effectiveness in lower-income settings, where effective and cheaper uterotonic options are available. However, the GDG noted that this consideration may change on the basis of a signed memorandum of understanding between WHO and the manufacturer to make the heat-stable formulation of carbetocin available in public sector health care facilities in low- and low-middle income countries at an affordable and sustainable price (comparable to the United Nations Population Fund [UNFPA] price of oxytocin) [24].
- The narrative evidence supporting this recommendation and the corresponding SoF table can be found in **Web Annex 2**.

**Remarks**

- This recommendation applies to women undergoing a vaginal birth or caesarean section. Skilled health personnel who are trained to administer injectable uterotonics are required.
- This recommendation applies only to the use of carbetocin for the prevention of PPH. Carbetocin is not currently recommended for other obstetric indications (such as labour induction, labour augmentation or treatment of PPH).
- The GDG noted that both heat-stable and non-heat-stable formulations of carbetocin are available. The heat-stable formulation differs from the non-heatstable formulation only in its excipients [24]. Heat-stable carbetocin does not require refrigeration and therefore eliminates the costs associated with refrigerated storage and transport for non-heat-stable uterotonics.
- Previous trials of carbetocin have used both intramuscular (IM) and IV administration. A WHO multicountry trial of nearly 30 000 women used a regimen of 100 µg IM carbetocin (heat-stable formulation) in a range of high-, middle- and low-income settings.
- Previous trials of carbetocin have all been conducted in hospital settings. While the GDG acknowledged that the effectiveness of carbetocin in preventing PPH in community settings has not been evaluated in trials, the group agreed that there is no reason to expect differential effectiveness between hospital and community settings, provided that carbetocin is administered under similar conditions as other injectable uterotonics.

**Recommendation 1.3**

The use of misoprostol (either 400 µg or 600 µg, PO) is recommended for the prevention of PPH for all births. (Recommended)

**Justification**

- When used for PPH prevention, misoprostol is associated with a substantial reduction in PPH ( $\geq 500$  ml), severe PPH ( $\geq 1000$  ml), blood transfusion and the use of additional uterotonics when compared with placebo or no uterotonic. In the same context, however, misoprostol substantially increases the risks of shivering, fever and diarrhoea, but makes little or no difference to other side-effects. There is probably no important variability in, or uncertainty about, how much women value the health outcomes associated with misoprostol. Overall, the balance of effects favours misoprostol as these side-effects are often self-limiting. As it is inexpensive and can also be used by lay health workers in community settings, it is associated with moderate savings and is probably cost-effective, especially when implemented in settings with a shortage of skilled health personnel. It probably increases health equity as it can be applied by all health care worker cadres in any birth setting and thus increases coverage. Its acceptability may be limited in settings where providers have concerns regarding potential misuse, or where health care providers are in need of more information on its effectiveness and implementation.
- The narrative evidence supporting this recommendation and the corresponding SoF table can be found in **Web Annex 3**.

**Remarks**

- The GDG noted that evidence on the efficacy of misoprostol was largely derived from trials involving women having vaginal births. However, misoprostol has been used for women undergoing caesarean section in a few trials. The GDG emphasized that there may be a need for the use of alternative routes of administration, such as rectal for women under general anaesthesia for caesarean section, or rectal or sublingual for women under spinal anaesthesia for caesarean section.
- The GDG noted that previous trials have largely used 600 µg or 400 µg doses of misoprostol. While there is currently no clear evidence to demonstrate that a 600 µg dose provides greater efficacy over a 400 µg dose, there is some evidence that higher doses are likely to have worse side-effects.
- Although different routes of administration (i.e. oral, buccal, sublingual, rectal) have been evaluated in trials of misoprostol for PPH prevention, the recommended route of administration is based on the consideration of women's preferences for oral over rectal administration.
- Providers administering misoprostol need to ensure that women are aware of the possible adverse effects of misoprostol (including shivering, fever and diarrhoea), and must be prepared to manage these if they occur.
- Misoprostol for PPH prevention can be used in both hospital and community settings.

**Recommendation 1.4**

The use of ergometrine/methylergometrine (200 µg, IM/IV) is recommended for the prevention of PPH in contexts where hypertensive disorders can be safely excluded prior to its use. (*Context-specific recommendation*)

**Justification**

- When used for PPH prevention, ergometrine/methylergometrine is associated with substantial reductions in PPH ( $\geq 500$  ml) and the use of additional uterotonics when compared with placebo or no uterotonic. However, it is also associated with side-effects including nausea, vomiting, hypertension, headache and abdominal pain. There is no evidence of uncertainty about how much women value the health outcomes associated with ergometrine/methylergometrine. Although ergometrine/methylergometrine in the injectable form is widely available and generally acceptable and feasible to use, its cost-effectiveness and impact on health equity are not known because of the increased likelihood of side-effects, particularly hypertension, which means that the presence of skilled health personnel is required for its safe use.
  - The GDG placed its emphasis on the danger of the increased risk of hypertension (50 per 1000 births) associated with ergometrine/methylergometrine use and therefore made a context-specific recommendation. The group noted that women with underlying cardiovascular disorders may be prone to further exacerbation by ergot alkaloids.
- To the narrative evidence supporting this recommendation and the corresponding SoF table can be found in **Web Annex 4**.

**Remarks**

- In the context of this recommendation, hypertensive disorders of pregnancy include chronic hypertension, gestational hypertension, pre-eclampsia and eclampsia.
- This recommendation applies to women undergoing a vaginal birth or caesarean section. Skilled health personnel who are trained to administer injectable uterotonics are required.
- Women need to be informed of the possible side-effects (including hypertension, nausea, headache, vomiting and abdominal pain) prior to use. Where other options are available, women may be offered the choice of an alternative uterotonic with a better side-effect profile.
- Ergometrine/methylergometrine is relatively inexpensive and widely available; however, it requires refrigerated transport and storage (2–8 °C). In settings where this cannot be guaranteed, the quality and effectiveness of ergometrine/methylergometrine may be adversely affected. In these situations, another effective uterotonic can be considered.

**Recommendation 1.5**

The use of a fixed-dose combination of oxytocin and ergometrine (5 IU/500 µg, IM) is recommended for the prevention of PPH in contexts where hypertensive disorders can be safely excluded prior to its use. (*Context-specific recommendation*)

**Justification**

- When used for PPH prevention, the fixed-dose combination of oxytocin and ergometrine demonstrated a substantial reduction in PPH ( $\geq 500$  ml), severe PPH ( $\geq 1000$  ml), blood transfusion and the use of additional uterotonics when compared with placebo or no uterotonic. However, it probably increases women's risk of experiencing nausea and vomiting and the impact on other side-effects ranges from substantial benefits to considerable harm. While there is no clear difference in the risk of hypertension when oxytocin plus ergometrine was compared with placebo or no uterotonic, the GDG expressed concern about the potential risk of hypertension associated with the ergometrine component of this combination. Nonetheless, the group agreed that the potential benefits of this combination outweigh the harms if hypertensive disorders can be excluded. Although there is no direct evidence, oxytocin plus ergometrine combination compared with no PPH prevention might be cost-effective because the desirable effects are substantial. The combination is probably acceptable to stakeholders given that the individual components are widely used and acceptable to health care providers. However, its feasibility may be restricted in settings with limited capacity for storage of heat-sensitive uterotonics, and it may reduce health equity where screening or care for hypertensive disorders in pregnancy is not possible.
- The narrative evidence supporting this recommendation and the corresponding SoF table can be found in **Web Annex 5**.

**Remarks**

- In the context of this recommendation, hypertensive disorders of pregnancy include chronic hypertension, gestational hypertension, pre-eclampsia and eclampsia.
- This recommendation applies to women undergoing a vaginal birth or caesarean section. Skilled health personnel who are trained to administer injectable uterotonics are required.
- The majority of trials that evaluated the efficacy of this combination have used the synthetic, fixed-dose combination of oxytocin and ergometrine (5 IU/500 µg) IM.
- Oxytocin and ergometrine/methylergometrine require refrigerated transport and storage (2–8 °C). In settings where this cannot be guaranteed, the quality and effectiveness of ergometrine/methylergometrine may be adversely affected. In these situations, another effective uterotonic can be considered instead of this combination.

**Recommendation 1.6**

Injectable prostaglandins (carboprost or sulprostone) are not recommended for the prevention of PPH. (*Not Recommended*)

**Justification**

- When used for PPH prevention, injectable prostaglandins (carboprost and sulprostone) are not beneficial for substantive priority outcomes (severe PPH  $\geq 1000$  ml), blood transfusion and the use of additional uterotonics) except PPH ( $\geq 500$  ml), for which they show a 39% risk reduction compared with placebo or no uterotonic. However, they are associated with increased risk of vomiting and diarrhoea. The associated risk of diarrhoea is particularly high with a number needed to harm (NNH) of 6. Injectable prostaglandins are currently not available in all settings and where they are available, the unit cost is high. While there is no direct evidence on cost analysis regarding these uterotonics compared to no uterotonics, they are probably not cost-effective because of lack of benefits for most priority outcomes and substantial side-effects. As they are not widely available and not routinely used for obstetric indications, their acceptability is not known

and the feasibility of implementation in clinical practice would vary according to local availability. The potential costs of these uterotonics may prohibit access for women in disadvantaged regions and thus would probably reduce equity.

- The narrative evidence supporting this recommendation and the corresponding SoF table can be found in **Web Annex 6**.

#### Remarks

- Trials of systemic injectable prostaglandins for PPH prevention have used carboprost or sulprostone.
- Local administration of injectable prostaglandins, such as intrauterine injections during caesarean section, was not considered.
- This recommendation relates to the use of injectable prostaglandins for prevention of PPH only; it does not relate to the treatment of PPH.

### 3.2.2 Choice of uterotonics for prevention of postpartum haemorrhage

#### Recommendations 2, 3 and 4

##### Justifications

- When used for PPH prevention, oxytocin, carbetocin, misoprostol, ergometrine/methylegometrine, and a fixed-dose combination of oxytocin and ergometrine demonstrated variable clinical benefits and side-effects ranging from minor to significant when compared with one another. As oxytocin is the most widely used and most frequently investigated of all these uterotonics, different uterotonic options have been compared with oxytocin as the reference agent across all important considerations to determine the most efficacious uterotonic option with the best safety profile, which is also cost-effective, acceptable to stakeholders, feasible to implement and likely to increase health equity.
- Carbetocin has similar desirable effects compared with oxytocin, though it is likely to be superior to oxytocin in reducing PPH ( $\geq 500$  ml) (41 fewer events per 1000 women), use of additional uterotonics (74 fewer per 1000 women) and blood loss after birth (81 ml less on average). The mean change in haemoglobin level (before versus after birth) may be smaller among women receiving carbetocin. There is no clear difference between carbetocin and oxytocin in terms of undesirable effects. While the balance of effects probably favours carbetocin, the supply cost of carbetocin is approximately 20 times more than oxytocin and it is uncertain whether the additional benefits justify the additional cost of routinely implementing carbetocin at the current unit price. As a consequence, acceptability among stakeholders and impact on health equity would vary across settings compared with oxytocin.
- Misoprostol has similar desirable effects to oxytocin, but it is less effective for reducing severe PPH ( $\geq 1000$  ml) (7 more per 1000 women). Misoprostol causes more undesirable effects than oxytocin (including nausea, vomiting, shivering, fever and diarrhoea). While misoprostol is cheaper, heat-stable, can be used orally, and is probably acceptable and feasible to use, the lower effectiveness for severe PPH and greater undesirable effects may increase costs (these costs may vary according to the setting, depending on factors such as bed costs and the approach to managing these side-effects). Misoprostol has the advantage that it can be task-shifted to lay health workers and community health workers since it requires minimal training and no additional supplies for implementation.
- There is no clear evidence of any difference in desirable effects between ergometrine/methylegometrine and oxytocin when used for PPH prevention. However, women are more likely to experience nausea (143 more per 1000 women), vomiting (38 more per 1000), headache (152 more per 1000), hypertension (618 more per 1000) and diarrhoea (17 more per 1000) with ergometrine/methylegometrine. The costs associated with managing these undesirable effects, as well as the need to screen for high blood pressure, implies that oxytocin is probably more cost-effective. Ergometrine/methylegometrine may have negative effects on health equity in settings with high rates of — or lack of screening for — hypertensive disorders.
- The fixed-dose combination of oxytocin and ergometrine is similar to oxytocin in terms of desirable outcomes, though it is possibly more effective in preventing PPH ( $\geq 500$  ml) (44 fewer per 1000). However, it has more undesirable effects than oxytocin, including nausea (105 more per 1000 women), vomiting (54 more per 1000) and diarrhoea (9 more per 1000). The balance of effects clearly favours oxytocin. The costs related to managing associated undesirable effects, as well as the need to screen for women with hypertensive disorders due to concern regarding the ergometrine component, imply that oxytocin is probably more cost-effective. Compared with oxytocin alone, the combination of oxytocin and ergometrine may have a negative impact on health equity, particularly in settings with limited capacity and capability to routinely screening for hypertensive disorders of pregnancy.
- The combination of oxytocin plus misoprostol is probably superior to oxytocin alone in terms of blood transfusion (11 fewer per 1000), additional uterotonic use (58 fewer per 1000) and blood loss (88 ml less on average). The combination may possibly prevent more PPH ( $\geq 500$  ml) (44 fewer per 1000) and result in a smaller mean change in haemoglobin level (before versus after birth) compared with oxytocin. However, this combination is associated with more undesirable effects than oxytocin, including nausea (90 more per 1000), vomiting (31 more per 1000), diarrhoea (12 more per 1000), shivering (238 more per 1000) and fever (62 more per 1000). In view of the substantial side-effects, the balance of effects favours oxytocin. Consequently, the cost-effectiveness of the combination may vary in different settings — costs may be reduced due to some improved desirable outcomes, but costs may increase for management of undesirable effects. The feasibility of the oxytocin plus misoprostol combination is limited due to the complexity of using two separate medications through different routes of administration.
- The narrative evidence supporting these recommendations and the corresponding SoF tables can be found in **Web Annex 7**.

**Recommendation 2**

**In settings where multiple uterotonic options are available, oxytocin (10 IU, IM/IV) is the recommended uterotonic agent for the prevention of PPH for all births. (*Recommended*)**

**Remarks**

- This recommendation applies to women undergoing a vaginal birth or caesarean section. Skilled health personnel who are trained to administer injectable uterotonics are required.
- The remarks for Recommendation 1.1 apply to this recommendation.
- While the GDG acknowledged that there is evidence that a combination of misoprostol and oxytocin may be more effective than oxytocin alone for some priority outcomes, there are concerns that this combination also increases important side-effects for the woman. As misoprostol and oxytocin are not available as a fixed-dose combination, and the two agents have to be administered through separate routes (parenteral and oral), the GDG considered the application of this combination less feasible when used routinely in clinical settings compared with using either oxytocin or misoprostol as a single agent. However, if the care provider and the parturient woman regard the additional benefits of a combination of misoprostol and oxytocin (over either of these agents alone) as important in improving overall maternal outcomes, the use of this combination could be considered.

**Recommendation 3**

**In settings where oxytocin is unavailable (or its quality cannot be guaranteed), the use of other injectable uterotonics (carbetocin, or if appropriate ergometrine/methylegometrine, or oxytocin and ergometrine fixed-dose combination) or oral misoprostol is recommended for the prevention of PPH. (*Recommended*)**

**Remarks**

- This recommendation applies to women undergoing a vaginal birth or caesarean section. Skilled health personnel who are trained to administer injectable uterotonics are required for carbetocin, ergometrine/methylegometrine or the fixed-dose combination of oxytocin and ergometrine.
- The GDG acknowledged recent evidence that oxytocin (as well as other uterotonics) in some settings may be of poor quality and would therefore be less effective or ineffective in preventing PPH. Health systems stakeholders need to ensure that the manufacture and cold-chain transport and storage of oxytocin is sufficiently rigorous to ensure good quality.
- The GDG emphasized that any other uterotonic agent that is considered as a potential alternative to oxytocin in the context of this recommendation needs to be quality certified. Where the quality of oxytocin is considered compromised due to inadequate cold-chain transport and storage conditions, heat-sensitive uterotonic agents such as ergometrine/methylegometrine or oxytocin and ergometrine fixed-dose combination, which have been transported and stored under similar conditions as the oxytocin, are not suitable options either. In these situations, heat-stable uterotonic agents (heat-stable formulation of carbetocin or misoprostol) may be more suitable options, depending on the context.
- The recommended doses and routes of administration for these uterotonic options are:
  - carbetocin, 100 µg (IM/IV), in contexts where its cost is comparable to other effective uterotonics (see Recommendation 1.2);
  - misoprostol, either 400 µg or 600 µg (PO) (see Recommendation 1.3);
  - ergometrine/methylegometrine, 200 µg (IM/IV), in contexts where hypertensive disorders can be safely excluded prior to its use (see Recommendation 1.4); and
  - oxytocin and ergometrine fixed-dose combination, 5 IU/500 µg (IM), in contexts where hypertensive disorders can be safely excluded prior to its use (see Recommendation 1.5).

**Recommendation 4**

**In settings where skilled health personnel are not present to administer injectable uterotonics, the administration of misoprostol (either 400 µg or 600 µg, PO) by community health workers and lay health workers is recommended for the prevention of PPH. (*Recommended*)**

**Remarks**

- Skilled health personnel who provide care during childbirth are defined by the 2018 joint statement by WHO, the United Nations Population Fund (UNFPA), the United Nations Children's Fund (UNICEF), the International Confederation of Midwives (ICM), the International Council of Nurses (ICN), the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) and the International Pediatric Association (IPA) as competent maternal and newborn health (MNH) professionals who hold identified MNH competencies; are educated, trained and regulated to national and international standards; and are supported within an enabling environment in the health system [6].
- The GDG acknowledged that there are settings where skilled health personnel may not be present, or where they may not have been trained to administer injectable uterotonics appropriately. In these settings, oral misoprostol would be the preferred uterotonic.



#### 4. Dissemination and implementation of the recommendations

The dissemination and implementation of these recommendations is to be considered by all stakeholders involved in the provision of care for pregnant women at the international, national and local levels. There is a vital need to increase women's access to maternal health care, and strengthen the capacity at health care facilities of all levels to ensure they can provide high-quality services to all women giving birth. It is therefore crucial that these recommendations be translated into care packages and programmes at country and health care facility levels, where appropriate.

##### 4.1 Dissemination and evaluation

A shorter document containing the recommendations, remarks, implementation considerations and research priorities will be prepared for public dissemination. This shorter document will have annexes (also made publicly available) containing all the information in this document, including methods, Evidence to Decision (EtD) frameworks and Summary of Findings (SoF) tables, for reference as needed. The WHO Steering Group will also develop derivative tools to aid understanding and adaptation of these recommendations to local contexts, including a policy brief on postpartum haemorrhage (PPH) prevention, an updated PPH prevention clinical algorithm and an online interactive platform on PPH prevention. The recommendations and derivative tools will be disseminated through WHO regional and country offices, ministries of health, professional organizations, WHO collaborating centres, other United Nations agencies and nongovernmental organizations, among others. The recommendations will be published in the WHO Reproductive Health Library (RHL; available at: [www.who.int/rhl](http://www.who.int/rhl)) and on the WHO Department of Reproductive Health and Research website as part of the monthly HRP News<sup>5</sup>. This site currently has over 4500 subscribers, including clinicians, health programme managers, policy-makers and service users from all around the world. Updated recommendations are also routinely disseminated during meetings and scientific conferences attended by WHO maternal and perinatal health staff.

The executive summary and recommendations from this publication will be translated into the six United Nations languages for dissemination through the WHO regional and country offices and during meetings organized by, or attended by, staff of the WHO Department of Reproductive Health and Research and the Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health. Technical assistance will be provided to any WHO regional office willing to translate these recommendations into any of the languages.

In addition, a number of articles presenting the recommendations and key implementation considerations will be published, in compliance with WHO's open access and copyright policies. Relevant WHO clusters, departments and partnerships, such as the Partnership for Maternal, Newborn Child Health (PMNCH), will also be part of this dissemination process.

In order to ensure these recommendations have impact on maternal and perinatal health at the country level, coordinated action between international agencies, national departments of health and key maternal and perinatal health stakeholders is needed. National and subnational working groups should assess current national guidelines and protocols, and determine whether development of new guidelines or updating of existing guidelines is required in line with these new WHO recommendations. WHO staff at the headquarters, regional and country levels, as well as international agency partners and international professional societies (such as FIGO and ICM), and national professional associations, can support national stakeholders in developing or revising existing national guidelines or protocols, and optimizing their implementation.

##### 4.2 Implementation considerations

- The successful introduction of evidence-based policies related to the prevention and management of PPH into national health programmes and health care services depends on well planned, participatory and consensus-driven processes of adaptation and implementation. These processes may

<sup>5</sup>Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/news/en/> (scroll down for a link to subscribe)

- include the development or revision of national guidelines or protocols based on these recommendations, and engagement with all relevant stakeholder groups, including skilled health personnel.
- The recommendations should be adapted into documents and tools that are appropriate for different locations and contexts, to meet the specific needs of each country and health service. Modifications to the recommendations, where necessary, should be justified in an explicit and transparent manner.
  - An enabling environment should be created for the implementation of these recommendations, including education to support behaviour change among skilled health personnel to facilitate the use of evidence-based practices.
  - National health systems need to ensure that supplies of good-quality uterotonics and the necessary equipment are available wherever maternity services are provided. This includes establishing robust and sustainable regulatory, procurement and logistics processes that can ensure good-quality medicines and equipment are obtained, transported and stored correctly.
  - In order to implement these recommendations, skilled health personnel working in settings where women give birth require training and supportive supervision in how to use uterotonics appropriately and safely, and how to inform and counsel women on the risks and benefits of the available uterotonics. In settings where a new uterotonic is introduced (or where recommended practices are changed), additional training and monitoring may be required. Special attention needs to be given to correct dosage and safe use of uterotonics for PPH prevention, and efforts are needed to ensure that uterotonics are not mis-used for other indications.
  - In settings where task shifting has been introduced for the administration of uterotonics to prevent PPH, it is advised that health care stakeholders consider the needs of the relevant cadres who are administering uterotonics to women (such as community health workers or lay health workers), including the need for drug supplies, access to functioning referral systems, training and supervision [43].
  - Local professional societies and training institutions can play an important role in implementation, and an all-inclusive and participatory process should be encouraged.
  - Procurement agencies at all levels of supply chains should procure only quality-certified uterotonic medicines [44]. For example, those responsible for procurement of oxytocin should procure only quality-certified oxytocin, labelled for storage at 2–8 °C, in single-use ampoules or vials of 10 international units (IU). While some manufacturer labelling may seem to indicate that oxytocin is stable at room temperature, stability may not have been tested in the much warmer conditions that may be prevalent in some countries, and different formulations have different stability characteristics. To prevent its degradation and to safeguard its quality, oxytocin should always be stored in refrigeration, regardless of labelling.
  - As oxytocin and ergometrine (as single or combination agents) require refrigerated transport and storage (protected from light and stored at 2–8 °C) [42,45], their use may be less feasible in settings with limited or inconsistent electricity. Misoprostol or the heat-stable formulation of carbetocin may be more feasible in such settings, provided that heat-stable carbetocin is available locally at a comparable cost to other effective uterotonics.
  - Ergometrine/methylergometrine is contraindicated in women with hypertensive disorders, and hence can only be used in settings where women can be screened for these conditions. It may therefore be less feasible to use this option in settings with few skilled birth attendants and limited capacity for screening for hypertensive disorders of pregnancy.
  - It is advised that programmes to implement uterotonics for PPH prevention ensure women are adequately informed in advance about the need to use a uterotonic to prevent PPH, the available uterotonic options, the possible side-effects of these options and their rights to choose what care they receive.

## 5. Research implications

The Guideline Development Group (GDG) identified important knowledge gaps that need to be addressed through primary research; further evidence in these areas may have an impact on the recommendations presented in this guideline.

The following questions were identified as high priority:

- What are the main outcomes that women (and their families) value in relation to interventions to prevent postpartum haemorrhage (PPH)?
- What are the effects of uterotonics for PPH prevention on other important outcomes, such as breastfeeding, maternal well-being and satisfaction, skin-to-skin contact and mother-baby bonding?
- What is the most effective dose and route of administration for uterotonics for the prevention of PPH, by mode of birth?
  - In particular, what is the optimal regimen of intravenous oxytocin for women undergoing caesarean section?
- What are the most effective strategies to promote sustainable use of uterotonics for PPH prevention?
- What is the cost-effectiveness of different uterotonic options for PPH prevention in low and middle-income countries?

## 6. Applicability issues

### 6.1 Anticipated impact on the organization of care and resources

Implementing these evidence-based recommendations requires resources for sustainable procurement and storage of uterotonic drugs. The Guideline Development Group (GDG) noted that updating training curricula and providing training on the recommendations would increase their impact and facilitate their implementation. Standardization of care, by including these recommendations into existing intrapartum and immediate postpartum care packages, can encourage behaviour change in health care providers.

As part of efforts to implement these recommendations, health system stakeholders may wish to consider the following potential barriers to their application:

- lack of human resources with the necessary expertise and skills to implement, supervise and support recommended practices;
- lack of understanding of changes in recommended interventions among skilled care personnel and system managers;
- resistance of skilled care personnel to changing from the use of non-evidence-based to evidence-based practices;
- lack of infrastructure to support interventions (e.g. electricity and refrigeration for temperature-sensitive uterotonics);
- lack of essential equipment, supplies and medicines (e.g. needles, syringes, gloves and uterotonics);
- lack of effective mechanisms to identify women who are experiencing PPH, in order to trigger PPH management pathways; and
- lack of health information management systems designed to document and monitor recommended practices (e.g. patient records, registers).

Various strategies for addressing these barriers and facilitating implementation are provided under implementation considerations in section 4.

### 6.2 Monitoring and evaluating guideline implementation

The implementation and impact of these recommendations will be monitored at the health service, country and regional levels, as part of broader efforts to monitor and improve the quality of maternal and newborn care. The WHO document *Standards for improving quality of maternal and newborn care in health facilities* [41] provides a list of prioritized input, output and outcome measures which can be used to define quality of care criteria and indicators, and which should be aligned with locally agreed targets. In collaboration with the monitoring and evaluation teams of the WHO Department of Reproductive Health and Research and the WHO Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health, data on country and regional-level implementation of the recommendations will be collected and evaluated in the short to medium term to evaluate their impact on national policies of individual WHO Member States. Interrupted time series, clinical audits or criterion-based audits could be used to obtain the relevant data on the use of interventions contained in this guideline.

With regard to postpartum haemorrhage (PPH) prevention, WHO recommends that the coverage of prophylactic uterotonics be used as a process indicator for the monitoring and prevention of PPH [13]. The suggested «prophylactic uterotonic coverage indicator» is calculated as the number of women receiving prophylactic uterotonics during the third stage of labour divided by all women giving birth. This indicator provides an overall assessment of adherence to key recommendations included in this guideline. The use of other locally agreed and more specific indicators (e.g. the assessment of the use of specific uterotonics) may be necessary to obtain a more complete assessment of the quality of care related to the prevention and treatment of PPH. WHO has developed specific guidance for evaluating the quality of care for severe maternal complications (including PPH) based on the near-miss and criterion-based clinical audit concepts [46]. Monitoring of the quality of uterotonic drugs available in low-resource settings may help guide skilled health personnel in selecting the most effective uterotonic option for PPH prevention in the context where they are working.

## 7. Updating the recommendations

The Executive Guideline Steering Group (GSG) convenes regularly to review WHO's current portfolio of maternal and perinatal health recommendations and to help WHO prioritize new and existing questions for recommendation development and updating. Accordingly, these recommendations will be reviewed and prioritized by the Executive GSG. In the event that new evidence that could potentially impact the current evidence base is identified, the recommendations will be updated. If no new reports or information are identified, the recommendations may be revalidated.

Any concern about the validity of any recommendation will be promptly communicated via the WHO Department for Reproductive Health and Research website, and plans will be made to update the recommendation, as needed.

WHO welcomes suggestions regarding additional questions for inclusion in future updates of these recommendations. Please email your suggestions to [mpa-info@who.int](mailto:mpa-info@who.int).

## 8. References

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunzalp L, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323–33. doi:10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
2. Thirteenth general programme of work, 2019–2023 (Draft). Seventy-first World Health Assembly, 5 April 2018. Geneva: World Health Organization; 2018 (A71/4; [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA71/A71\\_4-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_4-en.pdf), accessed 14 December 2018).
3. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. New York (NY): United Nations; 2015.
4. Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. Technical guidance on the application of a human rights-based approach to the implementation of policies and programmes to reduce preventable maternal morbidity and mortality. Human Rights Council, twentieth session. New York (NY): United Nations General Assembly; 2012 (A/HRC/21/22).
5. Tunzalp L, Were WM, MacLennan C, Oladapo OT, Gülmezoglu AM, Bahl R, et al. Quality of care for pregnant women and newborns — the WHO vision. *BJOG*. 2015;122(8):1045–9. doi:10.1111/1471-0528.13451.
6. World Health Organization (WHO), United Nations Population Fund (UNFPA), United Nations Children's Fund (UNICEF), International Confederation of Midwives (ICM), International Council of Nurses (ICN), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), International Pediatric Association (IPA). Definition of skilled health personnel: the 2018 joint statement by WHO, UNFPA, UNICEF, ICM, ICN, FIGO and IPA. Geneva: World Health Organization; 2018 ([www.who.int/reproductivehealth/publications/statement-competent-mnhprofessionals/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/statement-competent-mnhprofessionals/en/), accessed 6 December 2018).
7. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013;381(9879):1747–55. doi:10.1016/S0140-6736(13)60686-8.
8. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, Gülmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(6):999–1012. doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.08.004.
9. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(1):147–56. doi:10.1097/GRF.0b013e3181cc406d.
10. Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, Vogel J, Oladapo OT, Morisaki N, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health*. 2018. p. e548–54. doi:10.1016/S2214-109X(18)30078-0.
11. Executive Guideline Steering Group for Updating WHO Maternal and Perinatal Health Recommendations (2017–2019). Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/updates-mnhrecommendations/en/>, accessed 5 December 2018).
12. WHO handbook for guideline development, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://www.who.int/publications/guidelines/handbook\\_2nd\\_ed.pdf](http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf), accessed 6, December 2018).
13. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2012 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75411/9789241548502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75411/9789241548502_eng.pdf), accessed 5 November 2018).



14. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D1074–82. doi:10.1093/nar/gkx1037.
15. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D1202–13. doi:10.1093/nar/gkv951.
16. Alliance Pharmaceuticals. Syntometrine ampoules. In: *Electronic Medicines Compendium (eMC)* [website]. Leatherhead, United Kingdom: Datapharm Communications Limited; 2016 (<https://www.medicines.org.uk/emc/product/865/smpc>, accessed 9 November 2018).
17. The international pharmacopoeia, seventh edition. Geneva: World Health Organization; 2017.
18. WHO model list of essential medicines (20th List). March 2017 (Amended August 2017). Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf>, accessed 5 November 2018).
19. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;CD011689. doi: 10.1002/14651858. CD011689.pub3.
20. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401–6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
21. Finlayson K, Downe S, Vogel JP, Oladapo OT. What matters to women and healthcare providers in relation to interventions for the prevention of postpartum haemorrhage: a qualitative systematic review. 2018 (unpublished).
22. Lawrie TA, Rogozinska E, Vogel JP, Oladapo OT. The cost-effectiveness of uterotonic agents to prevent postpartum haemorrhage: a systematic review. 2018 (unpublished).
23. Meher S, Cuthbert A, Kirkham JJ, Williamson P, Abalos E, Afraifal N, et al. Core outcome sets for prevention and treatment of postpartum haemorrhage: an international Delphi consensus study. *BJOG.* 2018. doi:10.1111/1471–0528.15335.
24. Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH, Osoti A, Owa OO, Misra S, et al. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth. *N Engl J Med.* 2018;379(8):743–52. doi: 10.1056/NEJMoa1805489.
25. Oladapo OT, Okusanya BO, Abalos E. Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD009332.
26. Tunçalp L, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD000494.
27. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD001808.
28. Liabsuetrakul T, Choochun T, Peeyanjanjarassri K, Islam QM. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(6):CD005456.
29. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD005457.
30. Pantoja T, Abalos E, Chapman E, Vera C, Serrano VP. Oxytocin for preventing postpartum haemorrhage (PPH) in non-facility birth settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(4):CD011491.
31. Finlayson K, Downe S, Oladapo O, Vogel JP. Views and experiences of women and healthcare providers on interventions for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage: a qualitative systematic review (protocol). PROSPERO (International prospective register of systematic reviews). 2018:CRD42018103033 ([https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display\\_record.php?RecordID=103033](https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display_record.php?RecordID=103033), accessed 14 December 2018).
32. Downe S, Finlayson K, Oladapo O, Bonet M, Gülmezoglu AM. What matters to women during childbirth: a systematic qualitative review. *PLoS One.* 2018;13(4):e0194906. doi:10.1371/journal.pone.0194906.
33. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011 (<https://training.cochrane.org/handbook>, accessed 14 December 2018).
34. Walsh D, Downe S. Appraising the quality of qualitative research. *Midwifery.* 2006;22(2):108–19. doi:10.1016/j.midw.2005.05.004.
35. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: consensus on health economic criteria. *Int J Technol Assess Health Care.* 2005;21(2):240–5.
36. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g5630. doi:10.1136/bmj.g5630.
37. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochwerger B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2018;93:36–44. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.10.005.
38. Lewin S, Booth A, Glenton C, Munthe-Kaas H, Rashidian A, Wainwright M, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. *Implementation Science.* 2018;13 (Suppl 1):2. doi:10.1186/s13012-017-0688-3.
39. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* 2016;353:i2016. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.i2016>.
40. State of inequality: reproductive, maternal, newborn and child health. Geneva: World Health Organization; 2015 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/164590/9789241564908\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/164590/9789241564908_eng.pdf), accessed 5 November 2018).
41. Standards for improving quality of maternal and newborn care in health facilities. Geneva: World Health Organization; 2016 ([https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/improving-maternalnewborn-care-quality/en/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/improving-maternalnewborn-care-quality/en/), accessed 6 December 2018).
42. Monographs: dosage forms: specific monographs: oxytocin injection (Oxytocini injectio). In: *The international pharmacopoeia*, seventh edition. Geneva: World Health Organization; 2017.
43. WHO recommendations: optimizing health worker roles to improve access to key maternal and newborn health interventions through task shifting. Geneva: World Health Organization; 2012 ([http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/978924504843/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/978924504843/en/), accessed 6 November 2018).
44. Survey of the quality of medicines identified by the United Nations Commission on Life Saving Commodities for Women and Children, 2015. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23209en/>, accessed 6 December 2018).
45. Monographs: pharmaceutical substances: ergometrine hydrogen maleate (Ergometrini hydrogenomaleas). In: *The international pharmacopoeia*, seventh edition. Geneva: World Health Organization; 2017.
46. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: the WHO near-miss approach for maternal health. Geneva: World Health Organization; 2011 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241502221/en/>, accessed 6 December 2018).

External experts and WHO staff involved in the preparation of the recommendations

**WHO Steering Group**

*Fernando ALTHABE*, Medical Officer, Department of Reproductive Health and Research

*Maurice BUCAGU*, Medical Officer, Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health

*Olufemi OLADAPO*, Medical Officer Department of Reproductive Health and Research

*Nathalie ROOS*, Technical Officer, Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health

*Ilzge TUN3ALP*, Scientist, Department of Reproductive Health and Research

*Joshua VOGEL*, Consultant, Department of Reproductive Health and Research

**Guideline Development Group**

*Oluwarotimi Ireti AKINOLA*, President Society of Gynaecology and Obstetrics in Nigeria (SOGON), Abuja, Nigeria

*Shubha ALLARD*, Consultant Haematologist, NHS Blood Transplant and Barts Health, NHS Trust, London, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland (United Kingdom)

*Melania Maria Ramos de AMORIM*, Obstetrician and Gynaecologist Instituto Paraibano de Pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto and Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Paraiba, Brazil

*Brendan CARVALHO*, Chief of Obstetric Anesthesia Professor of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine Stanford University Medical Center Palo Alto, CA, United States of America (USA)

*Catherine DENEUX-THARAUX*, Perinatal epidemiologist Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team Centre of Research in Epidemiology and Statistics Sorbonne, Inserm, Paris, France

*Sue FAWCUS*, Senior Scholar and Professor Emeritus Department of Obstetrics and Gynaecology University of Cape Town, Cape Town, South Africa

*Caroline HOMER*, Co-Program Director Maternal and Child Health Burnet Institute, Melbourne, Australia

*Simon LEWIN*, Health systems researcher Global Health Unit Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

*Tippawan LIABSUETRAKUL*, Professor of Obstetrics and Gynecology Epidemiology Unit, Faculty of Medicine Prince of Songkla University Songkhla, Thailand

*Anita MAEPIOH*, Nurse Educator Department of Obstetrics and Gynaecology National Referral Hospital Honiara, Solomon Islands

*Martin MEREMIKWU*, Professor Department of Paediatrics University of Calabar, Calabar, Nigeria

*Suellen MILLER*, Director, Safe Motherhood Program Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

*Rintaro MORI*, Director Department of Health Policy and Department of Clinical Epidemiology National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

*Ashraf NABHAN (Chair)*, Professor Department of Obstetrics and Gynecology Ain Shams University, Cairo, Egypt

*Hiromi OBARA*, Health Policy Advisor Japan International Cooperation Agency (JICA) Vientiane, Lao People's Democratic Republic

*Rachel PLACHCINSKI*, Research Engagement Officer, Knowledge Team National Childbirth Trust (Charity), London, United Kingdom

*Hayfaa WAHABI*, Professor and Chair Evidence-based Healthcare and Knowledge Translation College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

*Dilys WALKER*, Professor Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

**Evidence Synthesis Group**

*Edgardo ABALOS*, Vice Director Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP), Rosario, Argentina

*Mynica CHAMILLARD*, Medical Doctor CREP, Rosario, Argentina

*Virginia DIAZ*, Obstetrician Gynaecologist CREP, Rosario, Argentina

*Soo DOWNE*, Professor Midwifery Studies University of Central Lancashire Preston, Lancashire, United Kingdom

*Kenneth FINLAYSON*, Senior Research Assistant Midwifery Studies University of Central Lancashire Preston, Lancashire, United Kingdom

**Ioannis GALLOS**, Clinician and Scientist Tommy's National Centre for Miscarriage Research, Institute of Metabolism and Systems Research University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

**Leanne JONES**, Research Associate Cochrane Pregnancy and Childbirth University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

**Frances KELLIE**, Managing Editor Cochrane Pregnancy and Childbirth University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

**Theresa LAWRIE**, Director Evidence Based Consultancy Ltd, Bath, United Kingdom

**Argyro PAPADOPOULOU**, Junior Clinical Fellow in Obstetrics and Gynaecology Birmingham Women's Hospital, Birmingham, United Kingdom

**Julia PASQUALE**, Medical Doctor CREP, Rosario, Argentina

**Myfanwy WILLIAMS**, Research Associate Cochrane Pregnancy and Childbirth University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

#### Observers

**Deborah ARMBRUSTER**, Senior Maternal and Newborn Health Advisor United States Agency for International Development (USAID) Center for Population, Health and Nutrition, Washington, DC, USA

**Jerker LILJESTRAND**, Senior Program Officer (Maternal, Newborn, Child Health) Bill Melinda Gates Foundation, Seattle, WA, USA

**Jeffrey SMITH**, Vice President, Technical Leadership Jhpiego, Baltimore, MD, USA

**Mary Ellen STANTON**, Senior Reproductive Health Advisor USAID, Washington, DC, USA

**Sally TRACY**, Professor of Midwifery Representative, International Confederation of Midwives (ICM) Sydney University, Sydney, Australia

**Gerard H.A. VISSER**, Chair, FIGO Committee on Safe Motherhood and Newborn Health Representative, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Department of Obstetrics University Medical Center, Utrecht, Netherlands

**Beverly WINIKOFF**, President Gynuity Health Projects, New York, NY, USA

#### External Review Group

**Michel BOULVAIN**, Professor Department of Obstetrics and Gynaecology Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

**Jemima A. DENNIS-ANTWI**, International consultant in Midwifery West Legon, Accra, Ghana

**Vanora HUNDLEY**, Professor of Midwifery Centre for Midwifery, Maternal and Perinatal Health Bournemouth University, Bournemouth, United Kingdom

**Tamar KABAKIAN-KHASHOLIAN**, Associate Professor Department of Health Promotion and Community Health Faculty of Health Sciences American University of Beirut, Beirut, Lebanon

**Barbara LEVY**, Vice-President for Health Policy American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, USA

**Lawal O. OYE NEYIN**, Senior Lecturer and Acting Head Department of Obstetrics and Gynaecology University of Medical Sciences/University of Medical Sciences Teaching Hospital, Ondo, Nigeria

**Alison WRIGHT**, Vice President for UK and Global Membership Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, United Kingdom

**Qian XU**, Professor Department of Maternal, Child and Adolescent Health School of Public Health, Fudan University, Shanghai, China

#### WHO country and regional offices

**Nino BERDZULI**, Regional Adviser Sexual and Reproductive Health Noncommunicable diseases and life-course WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

**Paata CHIKVAIDZE**, Medical Officer Maternal and Child Health WHO Country Office – Afghanistan, Kabul, Afghanistan

**Bremen DE MUCIO**, Regional Adviser Sexual and Reproductive Health WHO Regional Office for the Americas, Montevideo, Uruguay

**Hayfa ELAMIN**, Technical Officer WHO Country Office – Solomon Islands Honiara, Solomon Islands

**Fatu FORNA**, Team Lead Reproductive and Maternal Health WHO Country Office – Sierra Leone Freetown, Sierra Leone

**Nilmini HEMACHANDRA**, National Professional Officer WHO Country Office – Sri Lanka, Colombo, Sri Lanka

**Chandani Anoma JAYATHILAKA**, Medical Officer Family Health, Gender and Life Course World Health House, New Delhi, India

**Ramez MAHAINI**, Coordinator, Maternal and Child Health Regional Adviser, Reproductive and Maternal Health WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, Cairo, Egypt

**Lamia MAHMOUD**, Medical Officer Maternal and Child Health WHO Country Office – Pakistan, Islamabad, Pakistan

**Lüopold OUEDRAOGO**, Regional Adviser Research and Program Development, Reproductive Health Health Promotion Cluster WHO Regional Office for Africa, Brazzaville, Republic of Congo

**Howard SOBEL**, Co-ordinator Reproductive, Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health Division of NCD and Health through Life-Course Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines

**Claudio SOSA**, Regional Advisor, AMRO/CLP Sexual and Reproductive Health WHO Regional Office of the Americas, Montevideo, Uruguay

**Meera Thapa UPADHYAY**, National Professional Officer WHO Country Office – Nepal Souleymane ZAN National Professional Officer, Making Pregnancy Safer WHO Country Office – Burkina Faso Ouagadougou, Burkina Faso, Kathmandu, Nepal

## Annex 2

## Priority outcomes used in decision-making

## Priority outcomes

- Maternal death
- PPH  $\geq$  1000 ml
- Blood transfusion
- Severe maternal morbidity: intensive care unit admission
- Severe maternal morbidity: shock
- PPH  $\geq$  500 ml

- Use of additional uterotonics
- Blood loss (ml)
- Postpartum anaemia
- Breastfeeding
- Side-effects
- Maternal well-being
- Maternal satisfaction

## Annex 3

## Summary and management of declared interests from GDG members

Name	Expertise contributed to guideline development	Declared interest (s)	Management of declared interest (s)
<b>Guideline Development Group (GDG)</b>			
Ireti AKINOLA	Content expert and enduser (obstetrics)	None declared	Not applicable
Shubha ALLARD	Content expert and enduser (haematology)	Barts Health NHS Trust and Queen Mary University of London received a National Institute of Health Research, Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA) (UK) for a funded study of cell salvage in caesarean section.	The conflict was not considered serious enough to affect GDG membership or participation
Melania Maria Ramos de AMORIM	Content expert and enduser (obstetrics, evidence synthesis)	None declared	Not applicable
Brendan CARVALHO	Content expert and enduser (anaesthesiology)	None declared	Not applicable
Catherine DENEUXTHARAUX	Content expert (perinatal epidemiology)	None declared	Not applicable
Sue FAWCUS	Content expert and enduser (obstetrics)	None declared	Not applicable
Caroline HOMER	Content expert and enduser (midwifery)		
Simon LEWIN	Content expert (health systems, evidence synthesis and guideline methodology)	Funding for guideline work was received from WHO, the Norwegian Agency for Development Cooperation (NORAD) and the Research Council of Norway to Dr Lewin's research unit	The conflict was not considered serious enough to affect GDG membership or participation
Tippawan LIABSUE-TRAKUL	Content expert and enduser (obstetric epidemiology, evidence synthesis)	None declared	Not applicable
Anita MAEPIOH	Content expert and enduser (nursing)	None declared	Not applicable
Martin MEREMIKWU	Content expert and enduser (neonatology, evidence synthesis)	None declared	Not applicable



Name	Expertise contributed to guideline development	Declared interest (s)	Management of declared interest (s)
Suellen MILLER	Content expert and enduser (midwifery)	Serves as a technical advisor to the Blue Fuzion Group which manufactures and distributes one brand of non-pneumatic antishock garment (NASG) — the LifeWrap. The University of California, San Francisco (UCSF) receives a royalty for the trademark name, LifeWrap.	The conflict was not considered serious enough to affect GDG membership or participation
Rintaro MORI	Content expert and enduser (neonatology, evidence synthesis)	None declared	Not applicable
Ashraf NABHAN	Content expert and enduser (obstetrics)	None declared	Not applicable
Hiromi OBARA	Content expert and implementer (maternal and newborn health)	None declared	Not applicable
Rachel PLACHCINSKI	Women's representative	None declared	Not applicable
Hayfaa WAHABI	Content expert and enduser (public health, obstetrics)	None declared	Not applicable
Dilys WALKER	Content expert and enduser (obstetrics)	Co-founder and President of the NGO PRONTO International. PRONTO designs and implements simulation and team training for obstetric and neonatal emergencies, including postpartum haemorrhage. Professor Walker has donated funds to the organization. PRONTO International has the rights to the low-tech birth simulator, PARTO Pants and the PRONTO Pack simulation training kit	The conflict was not considered serious enough to affect GDG membership or participation
<b>Evidence Synthesis Group (ESG)</b>			
Edgardo ABALOS	Content expert (evidence synthesis, guideline methodology)	None declared	Not applicable
Mynica CHAMILLARD	Content expert (evidence synthesis, guideline methodology)	None declared	Not applicable
Virginia DIAZ	Content expert (evidence synthesis, guideline methodology)	None declared	Not applicable
Soo DOWNE	Content expert (evidence synthesis)	None declared	Not applicable
Kenneth FINLAYSON	Content expert (evidence synthesis, guideline methodology)	None declared	Not applicable
Ioannis GALLOS	Content expert (evidence synthesis)	None declared	Not applicable
Leanne JONES	Content expert (evidence synthesis)	None declared	Not applicable
Frances KELLIE	Content expert (evidence synthesis)	None declared	Not applicable
Theresa LAWRIE	Content expert (evidence synthesis, guideline methodology)	None declared	Not applicable
Julia PASQUALE	Content expert (evidence synthesis, guideline methodology)	None declared	Not applicable
Myfanwy WILLIAMS	Content expert (evidence synthesis, guideline methodology)	None declared	Not applicable

**Web annexes:**  
**GRADE Evidence to Decision frameworks and Summary of Findings tables**

Web annex	Comparison	Link
1	Oxytocin versus placebo or no treatment	Web annex 1
2	Carbetocin versus placebo or no treatment	Web annex 2
3	Misoprostol versus placebo or no treatment	Web annex 3
4	Ergometrine/methylergometrine versus placebo or no treatment	Web annex 4
5	Oxytocin and ergometrine versus placebo or no treatment	Web annex 5
6	Injectable prostaglandins versus placebo or no treatment	Web annex 6
7	Choice of uterotonic agents	Web annex 7

## Правила подачі та оформлення статей

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

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

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

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

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

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

**Наприклад:** «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

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

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

**Перший (основний) варіант** наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

**Другий варіант** повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

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

**Приклади оформлення літературних джерел:**

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

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

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишаються незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

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

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

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

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

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

*Редколегія*

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

Група компаній  
**ME**  
**МедЕксперт**

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

## ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

### «Сучасна педіатрія. Україна»



Журнал публікує результати наукових досліджень щодо методів діагностики та лікування дитячих хвороб з метою підвищення якості надання допомоги дітям в Україні.

### «Український журнал Перинатологія і педіатрія»



Єдине в Україні видання, яке публікує результати сучасних досліджень з проблем акушерства та розвитку дитини від зачаття до підліткового віку.

### «Хірургія дитячого віку. Україна»



На сторінках видання публікуються результати оригінальних досліджень, унікальні та складні клінічні випадки, висвітлюються нові підходи до діагностики та лікування різних хірургічних захворювань.

Журнали «Сучасна педіатрія. Україна» та «Хірургія дитячого віку. Україна» включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (наказ МОН України № 612 від 7.05.2019 р.).

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





Партнеры:



## International Medical Travel Show Dubai 2020

передовая платформа для нетворкинга для в секторе медицинского туризма, предназначенная для развития отношений между всеми заинтересованными сторонами - профессионалами со всего мира.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

### Международный конгресс по медицинскому туризму

образовательная часть IMTS Dubai 2020 - платформа для повышения квалификации и получения новых знаний

### Выставочно-демонстрационная зона

комфортное проведение переговоров с потенциальными партнерами

### Международная VIP HOSTED BUYERS PROGRAM

программа деловых, предварительно зафиксированных B2B встреч поставщиков и байеров продукта медицинского туризма

Регистрация

+971 4 339 0502, [info.imts@kenzevents.ae](mailto:info.imts@kenzevents.ae)

[imtshow.com](http://imtshow.com)