

# Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

**4 (84) 2020**

Наш підписний індекс 22811



**АКУШЕРСТВО**

**ГІНЕКОЛОГІЯ**

**ПЕРИНАТОЛОГІЯ**

**ПЕДІАТРІЯ**

**КИЇВ 2020**



WORLD THROMBOSIS DAY

**13.10.2021**

**V науково-практична конференція,  
Присвячена **WORLD THROMBOSIS DAY****

**«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»**

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів,  
симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2021 рік

**Обов'язкова реєстрація на сайті  
[wtd-ukraine.org](http://wtd-ukraine.org)**

**ЗА ПІДТРИМКИ:**



ДЕПАРТАМЕНТ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ  
ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ



Група компаній  
**M+**  
МедЕксперт



# ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

квітень

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)

27

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- VI спеціалізована експозиція «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

30 ГАЛ-ЕКСПО®  
ВИСТАВКОВИЙ СЕЗОН  
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2949112, 2949113

[www.galexpo.com.ua/galmed](http://www.galexpo.com.ua/galmed)  
[www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](https://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)



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

Д.О. БАХТІЯРОВА

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Березенко В.С. (м. Київ, Україна)  
Булаченко О.В. (м. Вінниця, Україна)  
Волоха А.П. (м. Київ, Україна)  
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ, Україна)  
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)  
Говсеев Д.О. (м. Київ, Україна)  
Гордієнко І.Ю. (м. Київ, Україна)  
Губертус фон Фосс (м. Мюнхен, Німеччина)  
Дронов О.І. (м. Київ, Україна)  
Дубров С.О. (м. Київ, Україна)  
Задорожна Т.Д. (м. Київ, Україна)

Зайченко Г.В. (м. Київ, Україна)  
Зелінська М. (м. Вроцлав, Польща)  
Знаменська Т.К. (м. Київ, Україна)  
Камінський В.В. (м. Київ, Україна)  
Карпов І.О. (м. Мінськ, Білорусь)  
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)  
Коренев М.М. (м. Харків, Україна)  
Лаббе Андре (Клермон-Ферранд'Естенд, Франція)  
Лазориниць В.В. (м. Київ, Україна)  
Лапшин В.Ф. (м. Київ, Україна)  
Ліви П. (Флоренція, Італія)

Лиманська А.Ю. (м. Київ, Україна)  
Медведев М.В. (м. Дніпро, Україна)  
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)  
Няньковський С.Л. (м. Львів, Україна)  
Огородник А.О. (м. Київ, Україна)  
Рудзевічєне О. (м. Вільнюс, Литва)  
Слепов О.К. (м. Київ, Україна)  
Уманець Т.Р. (м. Київ, Україна)  
Хусаин Ш. (Лондон, Великобританія)  
Ципкун А.Г. (м. Київ, Україна)  
Чернишов В.П. (м. Київ, Україна)

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

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

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

Видається з 1999 р.  
Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»  
Протокол № 9 від 25.11.2020 р.  
Підписано до друку 28.12.2020 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. №29.12/01 від 29.12.2020  
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.  
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

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

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

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 2020  
©Видавництво «Група компаній МедЕксперт», 2020

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

Київ 2020

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

# UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

**EDITOR-IN-SHEAF**

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

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

**DEPUTY HEAD EDITOR:**

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

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

**Omelchenko Lyudmila Ivanivna** — Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**SCIENTIFIC ADVISERS:**

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

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

**ACADEMIC SECRETARY:**

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

**PROJECT DIRECTOR  
LAYOUT AND DESIGN  
EXECUTIVE EDITOR**

**Bakhtiarova Dana Olegivna**  
**Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych**  
**Sheiko Irina Olexandrivna**

## EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

## PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of State Registration KB 24103-13943 IIP from 02.08.2019

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

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 9 from 25.11.2020  
Passed for printing 28.12.2020

**Mailing address:**

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC,  
«Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics»,  
p/b 80, Kiev, 04211, Ukraine,  
**E-mail:** [peditr@med-expert.com.ua](mailto:peditr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)  
**http://med-expert.com.ua**

Format 60x90/8. Offset paper.  
Conventional printed sheet. 13,95.  
Total circulation is 5 000 copies.  
Ord. No. 29.12/01 from 29.12.2020  
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.

## «Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» was indexed and/or presented in:

Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), EuroPub, BASE, Google Scholar, CrossRef, WorldCat, Ukrainian abstract journal «Dzherelo».

©SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 2020  
©Group companies Med Expert, LLC, 2020

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

Kyiv 2020



УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ  
Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS  
Scientific and Practical journal

УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ  
Научно-практический журнал

4 (84) 2020

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Туманова Л.Є., Коломієць О.В.

Гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти при одноплідній вагітності в жінок із різними видами безплідності в анамнезі

6

Борисова Т.П., Оболонська О.Ю.

Вплив хронічних вогнищ інфекції у матері на розвиток гострого пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою

13

Гребініченко Г.О., Гордієнко І.Ю.,

Слепов О.К., Журавель А.О.

Анатомічні варіанти вродженої діафрагмальної кири, їх клінічне значення та можливості пренатальної диференціації

19

Снісар В.І., Власов О.О., Македонський І.О.

Аналіз факторів ризику при різних видах анестезіологічного супроводу новонароджених і немовлят із хірургічною патологією

28

ОГЛЯДИ

Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю., Нерознак Ю.П.

Роль профілактики дефіциту вітаміну D у поліпшенні акушерських, перинатальних та віддалених результатів

35

Мочульська О.М.

Зовнішня терапія алергодерматозів у дітей (огляд літератури)

41

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Шадрін О.Г., Волоха А.П.,

Чумаченко Н.Г., Фисун В.М., Заєць В.В.

Сучасні підходи до діагностики та лікування вродженої цитомегаловірусної інфекції: клінічний випадок

48

Гусєв В.М., Хапченкова Д.С., Клебан В.Є.

Синдром Апера (Apert): літературна довідка та власний клінічний випадок

55

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ  
ПРОТОКОЛИ,  
РЕКОМЕНДАЦІЇ

Діагностика, оцінка та лікування гіпертонічних розладів в період вагітності: Резюме. Настанова SOGC з клінічної практики

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Tumanova L.E., Kolomiets E.V.

Hormonal monitoring of the function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant women with a history of different types of infertility

Borysova T.P., Obolonska O.U.

The effect of chronic infection foci in the mother on the development of acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus

Grebinichenko G.O., Gordienko I.Y.,

Sliepv O.K., Zhuravel A.O.

Anatomical variants of congenital diaphragmatic hernia, their clinical significance and feasibility of prenatal differentiation

Snisar V.I., Vlasov O.O., Makedonsky I.A.

Analysis of risk factors for different types of anesthetic support of newborns and infants with surgical pathology

REVIEWS

Davydova Iu.V., Lyman'ska A.Iu., Neroznak Yu.P.

The Role of Vitamin D Deficiency Prevention in Improving Obstetric, Perinatal and Long-Term Outcomes

Mochulska O.M.

External therapy of allergic dermatoses in children (literature review)

CLINICAL CASE

Shadrin O.H., Volokha A.P.,

Chumachenko N.H., Fysun V.M., Zaiets V.V.

Modern diagnostic and treatment approaches of congenital cytomegalovirus infection: a clinical case

Husiev V.M., Khapchenkova D.S., Kleban V.E.

Apert syndrom: a literature review and own clinical case

THE INTERNATIONAL CLINICAL  
PROTOCOLS,  
RECOMMENDATIONS

Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. SOGC Clinical Practice Guideline

# АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ

вітамін D<sub>3</sub> для жінок, що планують вагітність

**ПІДТРИМКА НОРМАЛЬНОГО  
ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ**



**Вітамін D<sub>3</sub>  
на основі наноміцел**



по 1 дозі (500 МО)  
на добу



**Лінійка масляних  
капсул вітаміну D<sub>3</sub>**



по 1-2 капсулі  
на добу



**ПРОФІЛАКТИЧНА ДОЗА:**

по 1000 – 2000 МО  
щоденно курсами

**ТЕРАПЕВТИЧНА ДОЗА:**

від 4000 МО в залежності від ступеню дефіциту  
вітаміну D<sub>3</sub> з переходом на профілактичну дозу

Аквадетрим. № UA/9205/01/01 от 18.05.2016 до 18.05.2021.  
Перед застосуванням, обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Препарат відпускається за рецептом.  
Олідетрим 1000: Науково-експертна оцінка №97 від 21.12.2017 р. Олідетрим 2000, Олідетрим 4000: Звіт за результатами робіт санітарно-епідеміологічної оцінки №8/1731 від 19.05.2017 р. Олідетрим є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перечислені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Польфарма.  
Права на використання торгових марок належать Польфарма. З інформацією про препарати Ви можете ознайомитися в інструкціях для медичного використання. За додатковою інформацією щодо препаратів Ви можете звернутися до ТОВ "Польфарма ЮА", 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів Ви можете до ТОВ "Польфарма ЮА", 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел.: (044) 498-90-07, (066) 416-57-15, або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com



Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць

# Гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти при одноплідній вагітності в жінок із різними видами безплідності в анамнезі

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 6-12; doi 10.15574/PP.2020.84.6

**For citation:** Tumanova LE, Kolomiets EV. (2020). Hormonal monitoring of the function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant women with a history of different types of infertility. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 6-12. doi 10.15574/PP.2020.84.6

**Мета** — вивчити гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти при одноплідних вагітностях у жінок із різними видами безплідності в анамнезі.

**Матеріали та методи.** Вивчено гормональні показники на 8–14-му тижнях вагітності у 276 жінок із різними видами безплідності в анамнезі. Вивчення гормональних показників проведено в трьох групах (шести підгрупах): I група — вагітні, які мали в анамнезі ендокринну безплідність: Ia — 29 пацієнток після допоміжних репродуктивних технологій (екстракорпорального запліднення) — ДРТ (ЕКЗ), Ib — 40 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ (ЕКЗ); II група — вагітні, які мали в анамнезі безплідність запального генезу: IIa — 65 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIb — 95 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; III група — вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність, запального генезу з ендокринним, IIIa — 20 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIIb — 27 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ (ЕКЗ).

Вивчено вміст плацентарних гормонів у динаміці на 7–10-му і 11–14-му тижнях вагітності: естрадіол (E<sub>2</sub>), прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини (β-ХГЛ) та асоційований з вагітністю плазмопrotein (PAPP-A). Визначення E<sub>2</sub>, прогестерону проведено імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «Delfia» на аналізаторі «1420 Victor 2» фірми Perken Elmer (США). А β-ХГЛ та PAPP-A визначено імунохемілюмінесцентним методом на тест-системах виробника «Siemens».

**Результати.** Проведено гормональний моніторинг за функцією жовтого тіла і трофобласта; проаналізовано результати біохімічних маркерів плода у 276 вагітних.

Отримані дані свідчать, що в терміні 7–10 тижнів вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою в жінок після ДРТ (ЕКЗ) відносно показників у пацієнток після природного запліднення. У цей термін вагітності рівень прогестерону не залежав від форми безплідності. Аналогічні зміни спостерігалися відносно рівня естрадіолу в обстежених жінок. Так, рівень естрадіолу у жінок на 7–10-му тижні вагітності без застосування ДРТ був ≈5,0 нмоль/л, тоді як такий самий показник естрадіолу у вагітних з одним плодом після ДРТ дорівнював 8,4±1,1 нмоль/л.

Співвідношення прогестерон / естрадіол практично не різнилося по групах.

Рівні естрадіолу та прогестерону в крові жінок на 11–14-му тижнях вагітності також практично не різнилися, як залежно від форми безплідності, так і методу запліднення.

Слід зазначити, що на 11–14-му тижнях вагітності спостерігалось зниження коефіцієнта прогестерон / естрадіол, що репрезентує прогресуючу виражену відносну прогестеронову недостатність і гіперестрогенію в жінок із безплідністю. Особливо низькими були показники у вагітних I та III груп, тих які мали ендокринну і поєднану безплідність в анамнезі.

Також досліджено показники β-ХГЛ та PAPP-A у жінок на 11–14-му тижнях вагітності по групах як класичні маркери скринінгу вроджених вад розвитку плода і ризику виникнення ускладнень вагітності. Так, рівень PAPP-A у вагітних достовірно не відрізнявся по групах, як від методу запліднення, так і виду безплідності в анамнезі.

Рівень β-ХГЛ у жінок на 11–14-му тижнях вагітності при одноплідній вагітності після ДРТ був значно вищим, ніж у жінок із природним заплідненням. Найвищі показники спостерігалися у групі з поєднаною безплідністю.

**Висновки.** Рівень гормонів естрадіолу та прогестерону в жінок після ДРТ на 7–10-му тижнях вагітності був вищим, ніж у жінок із безплідністю в анамнезі при самостійному заплідненні. Вже на 11–14-му тижнях вагітності ці показники в тих самих групах не різнилися.

За самостійного запліднення темпи зростання естрадіолу значно випереджали збільшення рівня прогестерону у вагітних із безплідністю в анамнезі.

Концентрація PAPP-A в I триместрі у вагітних після ДРТ достовірно не відрізнялася від показників у жінок із природним заплідненням.

Вміст β-ХГЛ на 11–14-му тижнях вагітності в групах жінок після ДРТ був вищим в 1,5–2 рази. Найвищі показники були у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** естрадіол, прогестерон, β-ХГЛ, PAPP-A, вагітність після безплідності.

## Hormonal monitoring of the function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant women with a history of different types of infertility

L.E. Tumanova, E.V. Kolomiets

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

**Purpose** — to investigate hormonal monitoring of the function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant women with a history of various types of infertility.

**Materials and methods.** We have studied hormonal parameters from 8 to 14 weeks of pregnancy in 420 women. The study of hormonal parameters was carried out in three groups (six subgroups): Group I — pregnant women with a history of endocrine infertility: Ia — 50 patients after IVF, Ib — 50 patients who became pregnant on their own after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF; Group II — pregnant women with a history of inflammatory infertility: IIa — 100 patients after IVF, IIb — 100 patients who became pregnant independently after conservative and surgical treatment of inflammatory infertility, but without IVF; Group III — pregnant women with a history of combined infertility, inflammatory genesis with endocrine, IIIa — 30 patients after IVF, IIIb — 30 patients who became pregnant on their own after conservative and surgical treatment of combined infertility, but without IVF.

A study of the content of placental hormones in the dynamics of pregnancy at 7–10 and 11–14 weeks was carried out: estradiol (E<sub>2</sub>), progesterone, human chorionic gonadotropin (β-hCG) and pregnancy-associated plasmoprotein (PAPP-A). Determination of E<sub>2</sub>, progesterone was carried out by the enzyme-linked immunosorbent assay using standard kits of the Delfia system on a 1420 Victor 2 analyzer from Perken Elmer (USA). β-hCG and PAPP-A were determined by the immunochemiluminescent method using test systems manufactured by Siemens.

**Results.** We carried out hormonal monitoring of the corpus luteum and trophoblast function and analyzed the results of fetal biochemical markers in 276 pregnant women.



The data obtained indicate that in the period of 7–10 weeks of pregnancy, the concentration of progesterone was significantly higher in women after IVF relative to the indicators of patients with natural conception. At this stage of pregnancy, the level of progesterone did not depend on the form of infertility. Similar changes were observed with respect to estradiol levels. So the level of estradiol in pregnant women of 7–10 weeks during natural pregnancy was  $\approx 5.0$  nmol/L, while the same level of estradiol in pregnant women with one fetus after IVF was  $8.4 \pm 1.1$  nmol/L.

The progesterone/estradiol ratio was virtually the same across the groups.

The level of estradiol and progesterone in the blood of women at 11–14 weeks of gestation also practically did not differ, and did not depend on the form of infertility and the method of conception.

It should be especially noted that at 11–14 weeks there was a decrease in the progesterone/estradiol ratio, which represents a progressive pronounced relative progesterone deficiency and hyperestrogenism in women with infertility. The indicators were especially low in pregnant women of groups I and III, who had endocrine and combined infertility in the anamnesis.

We also investigated the indicators of  $\beta$ -hCG and PAPP-A in pregnant women 11–14 weeks. by groups, as classic markers of screening for congenital malformations of the fetus and the risk of complications of pregnancy. So the level of PAPP-A in pregnant women did not significantly differ in groups, both from the method of conception and the type of infertility in the anamnesis.

The level of  $\beta$ -hCG in pregnant women 11–14 weeks of singleton pregnancy after IVF is significantly higher than in women with natural conception. The highest rates were in the group after combined infertility.

**Conclusions.** The level of hormones: estradiol and progesterone in pregnant women after IVF at 7–10 weeks was higher than in women with a history of infertility during natural conception. Already at 11–14 weeks, the same indicators in the same groups did not differ.

After natural conception, the rate of increase in estradiol significantly outpaced the increase in progesterone levels in pregnant women with a history of infertility. The concentration of PAPP-A in the first trimester in pregnant women after IVF did not significantly differ from those in women with natural conception.

The content of  $\beta$ -hCG at 11–14 weeks in groups of pregnant women after IVF was 1.5–2 times higher. The highest rates were in pregnant women with a history of concomitant infertility.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** estradiol, progesterone,  $\beta$ -hCG, PAPP-A, pregnancy after infertility.

## Гормональный мониторинг функции жёлтого тела, трофобласта и плаценты у беременных с разными видами бесплодия в анамнезе

Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец

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

**Цель** — исследовать гормональный мониторинг функции жёлтого тела, трофобласта и плаценты у беременных с разными видами бесплодия в анамнезе.

**Материалы и методы.** Изучены гормональные показатели на 8–14-й неделе беременности у 420 женщин.

Изучение гормональных показателей проведено в 3 группах (6 подгруппах): I группа — беременные с эндокринным бесплодием в анамнезе: Ia — 50 пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения) — BPT (ЭКО), Ib — 50 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без BPT (ЭКО); II группа — беременные с воспалительным бесплодием в анамнезе: IIa — 100 пациенток после BPT (ЭКО), IIб — 100 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения воспалительного бесплодия, но без BPT (ЭКО); III группа — беременные с сочетанным бесплодием в анамнезе воспалительного генеза с эндокринным, IIIa — 30 пациенток после BPT (ЭКО), IIIб — 30 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения сочетанного бесплодия, но без BPT (ЭКО).

Изучено содержание плацентарных гормонов в динамике на 7–10-й и 11–14-й неделях беременности: эстрадиол ( $E_2$ ), прогестерон, хорионический гонадотропин человека ( $\beta$ -ХГЛ) и ассоциированный с беременностью плазмотропин (PAPP-A). Определение  $E_2$ , прогестерона проведено иммуноферментным методом при помощи стандартных наборов системы «Delfia» на анализаторе «1420 Victor 2» фирмы Perken Elmer (США). А  $\beta$ -ХГЛ и PAPP-A определены иммунохемилюминисцентным методом на тест-системах производителя «Siemens».

**Результаты.** Проведен гормональный мониторинг функции жёлтого тела и трофобласта; проанализированы результаты биохимических маркеров плода у 276 беременных.

Полученные данные свидетельствуют, что на 7–10-й неделях беременности концентрация прогестерона была достоверно выше у женщин после BPT относительно показателей пациенток с естественным зачатием. В этом сроке беременности уровень прогестерона не зависел от формы бесплодия. Аналогичные изменения наблюдались относительно уровня эстрадиола. Так, уровень эстрадиола у женщин на 7–10-й неделях беременности при естественном зачатии был  $\approx 5,0$  нмоль/л, тогда как такой же показатель эстрадиола у беременных с одним плодом после BPT составил  $8,4 \pm 1,1$  нмоль/л.

Соотношение прогестерон / эстрадиол практически не отличалось по группам.

Уровни эстрадиола и прогестерона в крови женщин на 11–14-й неделях беременности также практически не отличались и не зависели от формы бесплодия и метода зачатия.

Следует отметить, что на 11–14-й неделях беременности наблюдалось снижение коэффициента прогестерон / эстрадиол, что репрезентирует прогрессирующую выраженную относительную прогестероновую недостаточность и гиперэстрогению у женщин с бесплодием. Особенно низкими были показатели у беременных I и III групп, у которых отмечалось эндокринное и сочетанное бесплодие в анамнезе.

Также исследованы показатели  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A у женщин на 11–14-й неделях беременности по группам в качестве классических маркеров скрининга врожденных пороков развития плода и риска возникновения осложнений беременности. Так, уровень PAPP-A у беременных достоверно не отличался по группам, как от метода зачатия, так и вида бесплодия в анамнезе.

Уровень  $\beta$ -ХГЛ у женщин на 11–14-й неделях при одноплодной беременности после BPT был значительно выше, чем при естественном зачатии. Наиболее высокие показатели были в группе после сочетанного бесплодия.

**Выводы.** Уровень гормонов эстрадиола и прогестерона у женщин на 7–10-й неделях беременности был выше после BPT, чем у женщин с бесплодием в анамнезе при естественном зачатии. Уже на 11–14-й неделях эти же показатели в таких же группах не отличались.

После естественного зачатия темпы повышения эстрадиола значительно опережали рост уровня прогестерона у беременных с бесплодием в анамнезе.

Концентрация PAPP-A в I триместре у беременных после BPT достоверно не отличалась от показателей у женщин с естественным зачатием.

Содержание  $\beta$ -ХГЛ на 11–14-й неделях беременности в группах BPT был выше в 1,5–2 раза. Наиболее высокие показатели наблюдались у беременных с сочетанным бесплодием в анамнезе.

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:** эстрадиол, прогестерон,  $\beta$ -ХГЧ, PAPP-A, беременность после бесплодия.

Загальновідомо, що проблеми ендокринології вагітності в нормі і при патології упродовж багатьох років залишаються актуальними, оскільки їх порушення пов'язані з тяжкими ускладненнями вагітності, безплідністю, звичним невиношуванням [3,7].

Періоди плацентації та органогенезу є найвідповідальнішими в розвитку вагітності. Плацента має забезпечити розділення потоків материнської і плодової крові, створити імунологічну несприйнятливість, забезпечити синтез гормонів та інші метаболічні потреби плода, від надійності цього етапу залежить весь перебіг вагітності [1,13].

Стероїдогенез при вагітності не можна розглядати, як похідне одного якогось органа — це ціла система, в якій беруть участь мати, плацента і плід.

З точки зору біосинтезу стероїдів, плацента і плід, кожне окремо, являють собою небездоганні системи, оскільки в них немає всіх необхідних ферментів. Три ферментативні системи «мати—плацента—плід» роблять, доповнюючи один одного як єдина функціональна гормональна система, що базується на взаємодії органів матері й плода [7,11].

На сьогодні є дуже доцільним вивчення ендокринної функції плаценти. У процесі вагітності плацента продукує основні білкові гормони, кожний з яких відповідає певному гіпофізарному або гіпоталамічному гормону та має схожі біологічні й імунологічні властивості [8,12].

Хоріонічний гонадотропін (ХГ) — «гормон вагітності», є глікопротеїном, схожий за своєю дією з лютеїнізуючим гормоном (ЛГ). Подібно всім глікопротеїнам він складається з двох ланцюгів:  $\alpha$  і  $\beta$ . А-субодиниця — практично ідентична у всіх глікопротеїнів,  $\alpha$   $\beta$ -субодиниця — унікальна для кожного гормону. ХГ продукується синцитіотрофобластом [10].

Хоріонічний гонадотропін — результат взаємодії статевих стероїдів, цитокінів, релізінг-гормону, факторів росту, інгібіну та активіну. ХГ з'являється на 8-му добу після овуляції, за добу після імплантації. Функції ХГ надзвичайно чисельні: він підтримує розвиток і функцію жовтого тіла вагітності до 7 тижнів, бере участь у продукції стероїдів плодом: дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕАС) фетальною зоною наднирників та тестостерону яєчками плода чоловічої статі [14], таким чином впливаючи на формування статі. Виявлена експресія гена ХГ у тканинах плода: нирках, наднир-

никах, що вказує на участь ХГ у розвитку цих органів. Вважають, що він має імуносупресивну дію і є одним з основних компонентів «блокуючих властивостей сироватки», попереджаючи відторгнення плода, стороннього для імунної системи матері. Рецептори до ХГ знайдені в міометрії та його судинах; імовірно, що ХГ відіграє не останню роль у регуляції функції матки та вазодилатації. Крім того, рецептори до ХГ експресуються і в щитоподібній залозі, що пояснює стимулювальну активність цього органу під впливом ХГ [1,8].

Максимальний рівень ХГ спостерігається на 8–10-му тижнях вагітності, залишаючись таким до 34 тижнів [3,11].

Другим основним гормоном, необхідним для сприятливого настання, перебігу і завершення вагітності, є прогестерон. До 7 тижнів гестації основним джерелом прогестерону є жовте тіло вагітності. У перші тижні вагітності рівень прогестерону знаходиться на рівні ІІ фази менструального циклу [2,5].

Прогестерон є проміжною ланкою в біосинтезі естрогенів і андрогенів в яєчниках, наднирниках і плаценті. Основна кількість прогестерону утворюється в плаценті з холестеролу матері. Далі холестерол перетворюється в прегненолон. Синтезований у плаценті прогестерон, потрапляючи в кору наднирників плода і матері, перетворюється в альдостерон, 17  $\alpha$ -гідроксипрогестерон і кортизол [6,9].

На 5–7-му тижнях вагітності функція жовтого тіла знижується (перше зниження рівня прогестерону). Плацента на цей час ще морфологічно і функціонально не зріла і не виробляє достатньої кількості прогестерону, тому перші ознаки загрози переривання проявляються частіше за все саме на 5–7-му тижнях вагітності. Друге більш виражене зниження рівня прогестерону спостерігається на 8–9-му тижнях вагітності, а за недостатності лютеїнової фази — раніше за цей термін; необхідний для підтримки вагітності рівень прогестерону плацента забезпечує на пізніших термінах (10–12 тижнів) [5,6].

Перехід продукції прогестерону від жовтого тіла до плаценти відбувається на 7–9-му тижнях вагітності й характеризується зниженням його вироблення в ці терміни. Усе це обумовлює більш виражене і тривале зниження рівня прогестерону, саме тому переривання вагітності найчастіше відбувається на 7–8-му тижнях вагітності. У ці терміни концентрація прогестерону в тканинах міометрію в 3 рази вища, ніж

у плазмі крові матері. Після 10-го тижня вагітності рівень прогестерону підвищується, гормон надходить до материнського кровотоку. Внесок плода в синтез прогестерону незначний. Цей гормон також синтезується й метаболізується в децидуальній слизовій і оболонках плідного міхура. Найчастіше вагітність переривається при ендокринних формах невиношування в термінах від 7–9 до 12 тижнів [2,9].

Передача функції продукції прогестерону від яєчника до плацентарних структур (синцитіотрофобласта) і характерні для неї зниження продукції прогестерону називають «лютео-плацентарною зміною (зсувом)». Відомо, що вміст прогестерону в плазмі крові у жінок із фізіологічною вагітністю в 2 рази вищий, у тканинах матки — у 200 разів вищий, кількість рецепторів прогестерону і естрадіолу в цитозольних і ядерних фракціях значно вищий, ніж при невиношуванні [11].

Після 10 тижнів рівень прогестерону підвищується. При доношеній вагітності плацента здатна синтезувати до 250 мг прогестерону. Більшість прогестерону, який продукується плацентою, надходить до материнського кровотоку. На відміну від естрогенів, продукція прогестерону не залежить від: попередників, матково-плацентарної перфузії, від стану плода і навіть від того, живий плід чи ні. Це відбувається тому, що внесок плода в синтез прогестерону незначний. У децидуї і в оболонках також синтезується й метаболізується прогестерон [6,9].

При вагітності утворюється велика кількість естрогенів і після 5–7 тижнів, фактично більшість із них продукується плацентою, зокрема, синцитіотрофобластом. Для синтезу естрогенів плацентою необхідно, щоб до неї з організму матері й плода надходили попередники естрогенів. Естрогени продукуються плацентою за рахунок дуже могутньої Р-450 ароматазної системи. Завдяки цій системі, в плаценті синтезуються естрогени з андрогенів: ДГЕС, який надходить від плода, перетворюється в ДЕА під дією сульфатази в плаценті, потім в андростендіон-тестостерон-естрон і 17  $\beta$ -естрадіол [4,14].

Основним естрогеном при вагітності є не естрон і естрадіол, а естріол.

Якщо під час вагітності рівні естрогену і естрадіолу збільшуються в 100 разів, то рівень естріолу — у 1000 разів.

Біохімічний скринінг I триместру вагітності, «подвійний тест» (вільна бета-субодиниця ХГЛ і РАРР) проводиться для оцінки ризику

можливих хромосомних аномалій плода (синдроми Дауна, Едвардса і Патау) [1,3]. Дослідження проводиться між 9 і 13 тижнями + 6 днів вагітності. Оптимальні терміни проведення дослідження — від 11 тижнів до 13 тижнів вагітності.

Асоційований з вагітністю протеїн А плазми (РАРР-А) відноситься до цинковмісних ферментів. Під час вагітності він у великих кількостях виробляється фібробластами в зовнішньому шарі плаценти і децидуальної оболонки та виявляється в материнському кровотоку у вигляді високомолекулярної білкової фракції [11,14].

Фермент РАРР-А відщеплює від інсуліноподібного фактора росту білкові фрагменти і підвищує його біологічну активність, завдяки цьому забезпечується повноцінний ріст і розвиток плаценти. Крім цього, він здатний інактивувати деякі ферменти в крові (трипсин, еластазу, плазмін) і модулювати імунну відповідь материнського організму. Його вміст у крові збільшується з прогресуванням вагітності. Він суттєво не залежить від таких параметрів, як стать і маса дитини. Тільки в період інтенсивного формування плаценти (7–14-й тижні вагітності) відмічається сильний взаємозв'язок між рівнем РАРР-А і концентрацією естрадіолу. Після пологів РАРР-А швидко знижується протягом декількох днів [10,12].

При хромосомних аномаліях із вадами розвитку плода концентрація РАРР-А в крові значно зменшується на 8–14-му тижнях вагітності. Найбільш різке зниження відмічається при трисоміях по 21-й, 18-й і 13-й хромосомах. При синдромі Дауна показник РАРР-А на порядок нижчий, ніж у нормі. Ще більш різко рівень РАРР-А в сироватці крові матері зменшується за наявності у плода генетичної патології з чисельними вадами розвитку — синдромі Корнелії де Ланге [13].

Тест призначається в комбінації з визначенням бета-субодиниці ХГ і дослідженням товщини комірцевого простору методом ультразвукового дослідження. Це комплексне обстеження рекомендується проводити для скринінгу синдрому Дауна та інших хромосомних аномалій плода в I триместрі вагітності (на 10–13-му тижнях). Окреме визначення РАРР-А найбільш інформативне на 8–9-му тижнях. Після 14-го тижня вагітності цінність даного показника як маркера ризику хромосомних аномалій втрачається, оскільки рівень відповідає нормі, навіть при патології [3].



Низький показник РАРР-А в І триместрі вказує на підвищений ризик розвитку ускладнень вагітності.

Отже, у продукції стероїдних гормонів під час вагітності беруть участь: жовте тіло яєчника; плацента, яка перетворюється в «лабораторію»; кора наднирників плода; печінка плода [3].

Контроль гормонопродукуючої функції плаценти здійснюється хоріонічним гонадотропіном і численними факторами росту. Таким чином, плацента перетворюється в самостійний гормонопродукуючий орган [1,3].

**Мета** дослідження — провести гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти при одноплідних вагітностях у жінок із різними видами безплідності в анамнезі.

### Матеріали та методи дослідження

Нами вивчено гормональні показники на 8–14-му тижнях вагітності у 276 жінок.

В основу розподілу вагітних на групи покладено спосіб запліднення: Іа, ІІа, ІІІа — 114 жінок (архів репродуктивної клініки «Надія»), які мали в анамнезі ендокринну, запального генезу та поєднану безплідність, але, незважаючи на лікування, завагітніли тільки після ДРТ (ЕКЗ); Іб, ІІб, ІІІб — 162 пацієнтки, які мали в анамнезі ендокринну, запального генезу та поєднану безплідність, але завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності і без ДРТ (архів ШІАГ ім. акад. О.М. Лук'янової).

Вивчення гормональних показників проведено в трьох групах (шести підгрупах): І група — вагітні одним плодом, які мали в анамнезі ендокринну безплідність: Іа — 29 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), Іб — 40 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ (ЕКЗ); ІІ група — вагітні одним плодом, які мали в анамнезі безплідність запального генезу: ІІа — 65 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), ІІб — 95 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ (ЕКЗ); ІІІ група — вагітні одним плодом, які мали в анамнезі поєднану безплідність, запального генезу з ендокринним, ІІІа — 20 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), ІІІб — 27 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного й хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ (ЕКЗ).

До І групи відібрано вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі із: синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперпролактинемією

(ГП) та їх поєднанням. До ІІ групи із запальним генезом безплідності залучено вагітних, які мали в анамнезі: позаматкові сальпінгітис, сактосальпінгси, хронічні рецидивні сальпінгоофорити, хронічні метрити. До ІІІ групи відібрано найтяжчих пацієнток, які мали в анамнезі поєднання гормонального (СПКЯ та ГП) і запального факторів безплідності перед цією вагітністю.

Вивчено вміст плацентарних гормонів у динаміці вагітності на 7–10-му і 11–14-му тижнях: естрадіол ( $E_2$ ), прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини ( $\beta$ -ХГЛ) та асоційований з вагітністю плазмонотроїн (РАРР-А). Визначення  $E_2$ , прогестерону проведено імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «Delfia» на аналізаторі «1420 Victor 2» фірми Perken Elmer (США). А  $\beta$ -ХГЛ та РАРР-А визначено імунохемілюмінесцентним методом на тест-системах виробника Siemens.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведено гормональний моніторинг за функцією жовтого тіла і трофобласта та проаналізовано результати біохімічних маркерів плода у 276 вагітних.

За отриманими даними, у терміні 7–10 тижнів вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою в жінок після ДРТ відносно показників у пацієнтів після самостійного запліднення (табл. 1). У цей термін вагітності рівень прогестерону не залежав від форми неплідності. Аналогічні зміни спостерігалися відносно рівня естрадіолу в обстежених жінок. Так, рівень естрадіолу в жінок на 7–10-му тижнях вагітності природним шляхом був  $\approx 5,0$  нмоль/л, тоді як такий самий показник естрадіолу у вагітних з одним плодом після ДРТ становив  $8,4 \pm 1,1$  нмоль/л.

Такі високі показники в жінок після ЕКЗ, імовірно, пов'язані з більш інтенсивною підтримувальною гормональною терапією. Підвищення вмісту естрадіолу в крові жінок у програмах ДРТ більшість дослідників пов'язують зі станом суперовуляції та захопленням клітин гранульози при одержанні яйцеклітини.

Співвідношення прогестерон / естрадіол практично не різнилося по групах (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація прогестерону та естрадіолу у вагітних одним плодом на 7–10-му тижнях по групах, нмоль/л

Група обстежених жінок	Естрадіол	Прогестерон	Співвідношення П/Е2
Ia, n=29	(8,4±1,1) <sup>а</sup>	(207,1±13,1) <sup>а</sup>	24,7±1,1
Iб, n=40	5,2±1,2	130,4±12,4	25,1±1,0
IIa, n=65	(8,2±1,3) <sup>а</sup>	(209,5±12,1) <sup>а</sup>	25,5±0,9
IIб, n=95	5,4±1,4	127,8±12,2	23,7±0,9
IIIa, n=20	8,0±0,9 <sup>а</sup>	(205,4±15,1) <sup>а</sup>	25,7±1,6
IIIб, n=27	5,1±1,0	129,2±13,6	25,3±1,3

Примітка: <sup>а</sup> – різниця достовірна між показниками підгрупи а та підгрупи б.

Таблиця 2

Концентрація прогестерону та естрадіолу у вагітних одним плодом на 11–14-му тижнях по групах, нмоль/л

Група обстежених жінок	Естрадіол	Прогестерон	Співвідношення П/Е2
Ia, n=29	11,8±2,3	254,6±27,6	21,6±1,6
Iб, n=40	9,8±1,0	213,7±23,6	19,8±2,3
IIa, n=65	10,6±1,1	266,2±32,1	25,1±2,1
IIб, n=95	9,5±1,5	210,5±32,3	22,2±2,1
IIIa, n=20	10,9±1,2	234,7±23,3	21,5±1,6
IIIб, n=27	9,4±1,4	207,5±22,2	21,1±1,3

Рівні естрадіолу та прогестерону в крові жінок на 11–14-му тижні вагітності також практично не різнилися, як залежно від форми безплідності, так і методу запліднення (табл. 2).

Слід наголосити, що на 11–14-му тижнях вагітності спостерігалось зниження коефіцієнта прогестерон / естрадіол, що репрезентувало прогресуючу виражену відносну прогестеронову недостатність і гіперестрогенію в жінок із безплідністю. Особливо низькими були показники у вагітних I та III груп, тих, які мали ендокринну і поєднану безплідність в анамнезі.

При динамічному спостереженні за гормональними показниками в крові жінок усіх трьох груп протягом I триместру відмічалось прогресивне збільшення вмісту естрадіолу та прогестерону.

При цьому темпи збільшення вмісту естрадіолу у крові в динаміці вагітності були більши-

ми, ніж прогестерону. Так, при одноплідній вагітності зростання прогестерону в жінок із ДРТ (ЕКЗ) становило до 20–25%, а зростання естрадіолу становило ≈40%.

При одноплідній вагітності природним шляхом були вищими темпи зростання: прогестерону — до 60%, а зростання естрадіолу — до 90–100%, тобто у 2–3 рази більше, ніж при вагітностях після ДРТ.

За даними, підтримувальну прогестеронотерапію отримували всі пацієнтки з безплідністю в анамнезі; тільки в пацієнток після ДРТ вона була масивнішою, що підтверджується в них високим рівнем прогестерону на 7–10-му тижнях вагітності. А от вже на 11–14-му тижнях у цих вагітних показники прогестерону та естрадіолу майже не різнилися по групах, як залежно від методу запліднення, так і виду безплідності в анамнезі.

Також досліджувалися показники β-ХГЛ і РАРР-А у вагітних на 11–14-му тижнях по гру-

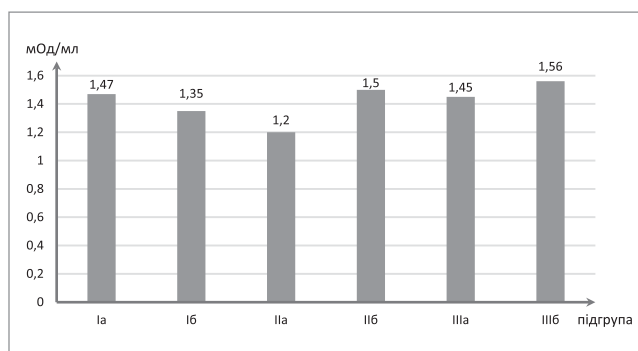


Рис. 1. Показники РАРР-А у вагітних одним плодом на 11–14-му тижнях по групах, мОд/мл

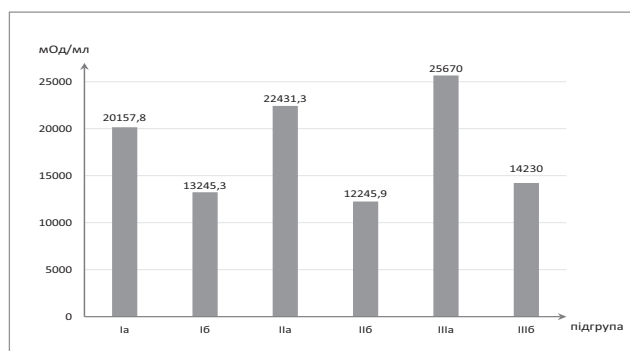


Рис. 2. Показники β-ХГЛ у вагітних одним плодом на 11–14-му тижнях по групах, мОд/мл

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пах як класичні маркери скринінгу вроджених вад розвитку плода та ризику виникнення ускладнень вагітності (рис. 1, 2). Так, рівень РАРР-А у вагітних достовірно не різнився по групах, як від методу запліднення, так і від виду безплідності в анамнезі.

Рівень  $\beta$ -ХГЛ у вагітних на 11–14-му тижнях при одноплідній вагітності після ДРТ був значно вищим (рис. 2), ніж у жінок із природним заплідненням. Найвищі показники спостерігались у групі з поєднаною безплідністю.

Оскільки основна біологічна роль ХГЛ у І триместрі вагітності полягає у стимуляції синтезу прогестерону жовтим тілом і трофобластом, а досить стабільний рівень ХГЛ у крові всіх обстежених жінок після ДРТ (Іа, ІІа, ІІІа групи) може бути обумовлений підтримувальною терапією прогестероном і його високою концентрацією в крові.

## Висновки

Рівень гормонів естрадіолу та прогестерону у жінок на 7–10-му тижнях вагітності після ДРТ був вищим, ніж у жінок із безплідністю в анамнезі при природному заплідненні. Вже на 11–14-му тижнях ці показники в тих самих групах не різнилися.

У разі самостійного запліднення темпи зростання естрадіолу значно випереджали підвищення рівня прогестерону у вагітних із безплідністю в анамнезі.

Концентрація РАРР-А в І триместрі у вагітних після ДРТ достовірно не відрізнялася від показників у жінок із природним заплідненням.

Вміст  $\beta$ -ХГЛ на 11–14-му тижнях вагітності після ДРТ був вищим в 1,5–2 рази. Найвищі показники відмічалися у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Antypkin YuH, Zadorozhna TD, Parnytska OI. (2016). Patolohiia platsenty (suchasni aspekty). NAMN Ukrainy DU «IPAH NAMNU»: Kyiv: 124. [Антипкін ЮГ, Задорожна ТД, Парницька ОІ. (2016). Патологія плаценти (сучасні аспекти). НАМН України ДУ «ІПАГ НАМНУ»: Київ: 124].
- Bukowski R, Hansen NI, Pinar H, Willinger M, Reddy UM, Parker CB et al. (2017). Altered fetal growth, placental abnormalities and stillbirth. Plos One. 12: e0182874. doi.org/10.1371/journal.pone.0182874.
- Da Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M et al. (2007). Progesteron and the risk of preterm birth among women with a short cervix. Eng G Med. 357 (5): 462–469.
- Hopchuk OM. (2016). Dyferentsiiovanyi pidkhid do zastosuvannya proghesteronu v akushersko-hinekologichnii praktytsi. Zdrove zhen-shchyny. 2: 36–41. [Гопчук ОМ. (2016). Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці. Здоров'я жінчини. 2: 36–41].
- Jones CJ, Carter AM, Allen WR, Wilsher SA. (2016). Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (Erinaceus europaeus). Placenta. 48: 1–12. doi: 10.1016/j.placenta.2016.09.010.
- Khong TY, Mooney E, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ. (2019). Pathology of the placenta. A Practical Guide. Springer Nature Switzerland AG. URL: https://t.me/MBS\_MedicalBooksStore.
- Khong TY, Mooney EE, Ariel L et al. (2016). Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. Arch Pathol Lab Med. 140: 698–713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC. Epub 2016 May 25.
- Khong TY, Ting M, Gordijn SJ. (2017). Placental pathology and clinical trials: histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. Placenta. 52: 58–61. doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.014.
- Lubiana SS, Makahonova VV, Lytkin RO. (2012). Riven vilnoho estriolu u vahitnykh iz zahrozoiu peredchasnykh polohiv. Ukr med alm. 15 (5): 111–112. [Луб'яна СС, Макагонова ВВ, Литкін РО. (2012). Рівень вільного естріолу у вагітних із загрозою передчасних пологів. Укр мед альм. 15 (5): 111–112].
- Lykhachëv VK. (2012). Hormonalnaia dyagnostyka v praktyke akushera-hynekologa: Kyev: 154. [Лихачёв ВК. (2012). Гормональная диагностика в практике акушера-гинеколога: Киев: 154].
- Nagornaya VF. (2013). Endogennyi progesteron i progestiny v obespechenii fiziologicheskoy beremennosti, v profilaktike i lechenii eyo oslozhneniy. Reproduct. endokrinologiya. 5: 42–48. [Нагорная ВФ. (2013). Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении её осложнений. Репродукт. эндокринология. 5: 42–48].
- Raymond W, Redline MD. (2015, Oct). Classification of placental lesions. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 213 (4): S21–S28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
- Sahautdinova IV, Lozhkina LR. (2014). Immunomoduliruyushaya rol progesterona v terapii ugrozyi preryvaniya beremennosti. Med vestn Bashkortostana. 9: 96–99. [Сахавудинова ИВ, Ложкина ЛР. (2014). Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности. Мед вестн Башкортостана. 9: 96–99].
- Semenyina NB. (2012). Osoblyvosti perebihu vahitnosti i polohiv u zhinkov z hiperandroheniamy yaiechnykovoho ta nadnyrnykovoho henezu, prekontseptsiiina pidhotovka i proghnozuvannya uskladnen: avtoref. dys. na здобуття ступеня доктора мед. наук. spets. Akusherstvo i hinekologhiia. Lviv: 36. [Семенова ГБ. (2012). Особенности перебігу вагітності і пологів у жінок з гіперандрогеніями яєчникового та наднирикового генезу, прекоцепційна підготовка і прогнозування ускладнень: автореф. дис. на здобуття ступеня доктора мед. наук. спец. Акушерство і гінекологія. Львів: 36].

## Відомості про авторів:

**Туманова Лариса Євгенівна** — д.мед.н., проф., керівник відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-4202-943X.

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

Стаття надійшла до редакції 11.08.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2020 р.



УДК 618.3-06:616-022.6-036.1:[612.12-007.2:616.61-002.1]-053.32

Т.П. Борисова<sup>1</sup>, О.Ю. Оболонська<sup>1,2</sup>

## Вплив хронічних вогнищ інфекції у матері на розвиток гострого пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро<sup>2</sup>КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», м. Дніпро, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 13-18; doi 10.15574/PP.2020.84.13

**For citation:** Borysova TP, Obolonska OU. (2020). The effect of chronic infection foci in the mother on the development of acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 13-18. doi 10.15574/PP.2020.84.13

Нефрогенез може бути порушений антенатально у зв'язку з хронічними вогнищами інфекції (ХВІ) у матері, розвитком хorioамніоніту, фетоплацентарної недостатності. Як наслідок, у постнатальному періоді нирки чутливіші до гіперперфузії, яка виникає в недоношених новонароджених із гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою (ГЗВАП), що може привести до розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН).

**Мета** — вивчити вплив ХВІ в матері на розвиток ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП.

**Матеріали та методи.** Обстежено 74 недоношені дитини (гестаційний вік — 29–36 тижнів), які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Пацієнтів розподілено на три групи залежно від наявності відкритої артеріальної протоки (ВАП) та її гемодинамічної значущості: I група — 40 дітей з ГЗВАП, II група — 17 дітей з ВАП без гемодинамічних розладів, III група — 17 дітей із закритою артеріальною протокою. Наявність ХВІ в матері визначено за даними медичної документації, хorioамніоніту на основі патогістологічного дослідження плаценти. Пацієнтів із ГЗВАП також розподілено на дві підгрупи: 28 дітей — від матерів із ХВІ, 12 дітей — від матерів без ХВІ.

Клінічне обстеження та лікування недоношених новонароджених проведено за загальноприйнятою методикою. Ехокардіографію з доплерометрією виконано на 5–11-й годині життя, далі — щодня, для визначення ВАП, її розміру та гемодинамічної значущості. Діагностику та стратифікацію ступеня тяжкості ГПН проведено за критеріями неонатальної модифікації KDIGO, для чого вивчено концентрацію сироваткового креатиніну та рівень діурезу.

**Результати.** Хронічні вогнища інфекції виявлено у 28 (70,0%) матерів I групи, у 5 (29,4%) — II групи, у 6 (35,2%) — III групи. Хorioамніоніт — 10 (25%) випадків у I групі, 6 (17,6%) — у II–III групі. Наявність ХВІ в матері зумовлювала суттєве підвищення розміру ВАП у першу добу життя в групі ГЗВАП проти II–III груп:  $2,61 \pm 0,861$  (2,3; 2–3,5) мм проти  $1,79 \pm 0,365$  (1,7; 1,5–2) мм,  $p < 0,001$ . ВАП діаметром  $> 2$  мм у першу добу життя в недоношених I групи від матерів із ХВІ відмічалась частіше — 19 (67,9%) випадків проти 2 (6,7%) випадків у II–III групі (OR=10,56; CI: 1,9–58,53;  $p < 0,005$ ).

Аналіз частоти розвитку ГПН на третю добу життя залежно від ГЗВАП та наявності ХВІ показав, що у 64,3% недоношених із ГЗВАП і від матерів із ХВІ розвивалося ГПН — у 6,6 раза частіше, ніж у групах без ГЗВАП (OR=8,40; CI: 2,60–27,14;  $p < 0,001$ ), та у 2,6 раза частіше порівняно з дітьми підгрупи ГЗВАП з необтяженою материнською інфекцією (OR=5,40; CI: 1,18–24,65;  $p < 0,03$ ). На тлі ГЗВАП і ХВІ у кожній третій дитини спостерігалася II–III стадія ГПН.

Порівняльний аналіз у межах I групи залежно від ХВІ показав, що частота ГПН протягом 10 діб у вибірці з інфекцією майже втричі перевищувала рівень підгрупи без інфекції: 71,4% проти 25,0% (OR=7,50; CI: 1,60–35,07;  $p < 0,009$ ).

**Висновки.** Наявність ХВІ в матері є фактором ризику розвитку ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП. Тому ці діти мають бути віднесені до групи ризику розвитку ГПН.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, хронічні вогнища інфекції матері, гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока, недоношені діти.

## The effect of chronic infection foci in the mother on the development of acute kidney injury in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus

T.P. Borysova<sup>1</sup>, O.U. Obolonska<sup>1,2</sup><sup>1</sup>SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro<sup>2</sup>MI «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» Dnepropetrovsk Regional Council», Dnipro, Ukraine

Nephrogenesis may be disrupted antenatally because of chronic infection foci (CIF) in the mother, the development of chorioamnionitis, feto-placental insufficiency. As a result, in the postnatal period, the kidneys are more sensitive to hypoperfusion, which occurs in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) and can lead to the development of acute kidney injury (AKI).

**Purpose** — to study the influence of CIF in the mother on the development of AKI in premature infants with HSPDA.

**Materials and methods.** 74 premature infants (gestational age 29–36 weeks) who were treated in the Department of Anesthesiology and Neonatal Intensive Care MI «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» Dnepropetrovsk Regional Council» were examined. Patients were divided into three groups depending on the presence of a patent ductus arteriosus (PDA) and its hemodynamic significance: Group I — 40 children with HSPDA, Group II — 17 children with PDA without hemodynamic disorders, Group III — 17 children with a closed ductus arteriosus. The presence of CIF in the mother was determined according to medical records, chorioamnionitis on the basis of histopathological examination of the placenta. Patients with HSPDA were divided into two subgroups: 28 children from mothers with CIF, 12 — without CIF.

Clinical examination and treatment of premature infants was carried out according to generally accepted methods. Echocardiography with Doppler was performed at 5–11 hours of life and then daily to determine PDA, its size and hemodynamic significance. Diagnosis and stratification of the severity of AKI were performed according to the criteria of neonatal modification of KDIGO, for which the concentration of serum creatinine and diuresis were studied.

**Results.** Chronic foci of infection were found in 28 (70.0%) mothers of group I, in 5 (29.4%) — group II, in 6 (35.2%) — group III. Chorioamnionitis in group I — 10 (25%) cases, in group II–III — 6 (17.6%). The presence of CIF in the mother caused a significant increase in the size of the PDA on the first day of life in the group of HSPDA against groups II–III:  $2.61 \pm 0.861$  (2.3; 2–3.5) mm against  $1.79 \pm 0.365$  (1.7; 1.5–2) mm,  $p < 0.001$ . Patent arterial duct with a diameter of  $> 2$  mm on the first day of life in premature infants of group I from mothers with foci of infection was observed more often — 19 (67.9%) against 2 (6.7%) of groups II–III (OR=10.56; CI: 1.9–58.53,  $p < 0.005$ ).

Analysis of the incidence of AKI on the third day of life depending on HSPDA and the presence of CIF showed that 64.3% of preterm infants with HSPDA and maternal infection developed AKI — 6.6 times more often than in groups without HSPDA (OR=8.40; CI: 2.60–27.14;  $p<0.001$ ), and 2.6 times more often compared to children of the subgroup HSPDA without recorded maternal infection (OR=5.40; CI: 1.18–24.65;  $p<0.03$ ). On the background of HSPDA and CIF stage II–III AKI was observed in every third child.

Comparative analysis within group I depending on the CIF revealed that the frequency of AKI for 10 days in the subgroup with infection was almost three times higher than the level of the subgroup without infection: 71.4% vs. 25.0% (OR=7.50; CI: 1.60–35.07;  $p<0.009$ ).

**Conclusions.** The presence of CIF in the mother is a risk factor for AKI in premature infants with HSPDA. Therefore, such children should be classified as at risk of developing AKI.

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** acute kidney injury, chronic foci of maternal infection, hemodynamically significant patent ductus arteriosus, premature infants.

## Влияние хронических очагов инфекции у матери на развитие острого повреждения почек у недоношенных детей с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком

Т.П. Борисова<sup>1</sup>, О.Ю. Оболенская<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр

<sup>2</sup>КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС», г. Днепр, Украина

Нефрогенез может быть нарушен антенатально в связи с хроническими очагами инфекции (ХОИ) у матери, развитием хориоамнионита, фетоплацентарной недостаточности. Как следствие, в постнатальном периоде почки более чувствительны к гипоперфузии, которая возникает у недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком (ГЗОАП), что может привести к развитию острого повреждения почек (ОПП).

**Цель** — изучить влияние ХОИ у матери на развитие ОПП у недоношенных детей с ГЗОАП.

**Материалы и методы.** Обследованы 74 недоношенные ребенка (гестационный возраст — 29–36 недель), которые находились на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС». Пациенты разделены на три группы в зависимости от наличия открытого артериального протока (ОАП) и его гемодинамической значимости: I группа — 40 детей с ГЗОАП, II группа — 17 детей с ОАП без гемодинамических расстройств, III группа — 17 детей с закрытым артериальным протоком. Наличие ХОИ у матери определено по данным медицинской документации, хориоамнионита на основе патогистологического исследования плаценты. Пациенты с ГЗОАП разделены на две подгруппы: 28 детей — от матерей с ХОИ, 12 детей — от матерей без ХОИ.

Клиническое обследование и лечение недоношенных новорожденных проведено по общепринятой методике. Эхокардиография с доплерометрией выполнена на 5–11-м часу жизни и далее ежедневно для определения артериального протока, его размера и гемодинамической значимости. Диагностика и стратификация степени тяжести ОПП проведена по критериям неонатальной модификации KDIGO, для чего изучена концентрация сывороточного креатинина и уровень диуреза.

**Результаты.** Хронические очаги инфекции обнаружены у 28 (70,0%) матерей I группы, у 5 (29,4%) — II группы, у 6 (35,2%) — III группы. Хориоамнионит — 10 (25%) случаев в I группе, 6 (17,6%) — во II–III группе. Наличие ХОИ у матери определило существенное увеличение размера ОАП в первые сутки жизни в группе ГЗОАП по сравнению с II–III группой:  $2,61 \pm 0,861$  (2,3; 2–3,5) против  $1,79 \pm 0,365$  (1,7; 1,5–2) мм,  $p<0,001$ . ОАП диаметром  $>2$  мм в первые сутки жизни у недоношенных I группы от матерей с очагами инфекции отмечался чаще, чем во II–III группе — 19 (67,9%) против 2 (6,7%) (OR=10,56; CI: 1,9–58,53,  $p<0,005$ ).

Анализ частоты развития ОПП на третьи сутки жизни в зависимости от ГЗОАП и наличия ХОИ показал, что у 64,3% недоношенных с ГЗОАП и материнской инфекцией развилось ОПП — в 6,6 раз чаще, чем в группах без ГЗОАП (OR=8,40; CI: 2,60–27,14;  $p<0,001$ ), и в 2,6 раз чаще по сравнению с детьми подгруппы ГЗОАП безотягощенной материнской инфекции (OR=5,40; CI: 1,18–24,65;  $p<0,03$ ). На фоне ГЗОАП и ХОИ у каждого третьего ребенка наблюдалась II–III стадия ОПП.

Сравнительный анализ в зависимости от ХОИ у детей с ГЗОАП показал, что частота ОПП в течение 10 суток в выборке с инфекцией почти втрое превышала уровень подгруппы без инфекции: 71,4% против 25,0% (OR=7,50; CI: 1,60–35,07;  $p<0,009$ ).

**Выводы.** Наличие ХОИ у матери является фактором риска развития ОПП у недоношенных детей с ГЗОАП. Поэтому такие дети должны быть отнесены к группе риска развития ОПП.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, хронические очаги инфекции матери, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, недоношенные дети.

## Вступ

Передчасні пологи є глобальною проблемою охорони здоров'я і основною причиною захворюваності та смертності новонароджених [7]. Більшість передчасних пологів викликано хориоамніонітом, який є наслідком частіше висхідного інфікування плаценти у зв'язку з наявністю хронічних вогнищ інфекції (ХВІ) у матері [2,11]. Нирковими наслідками передчасних пологів є порушення нефрогенезу зі зниженням кількості нефронів [10]. В експерименті встановлено, що пренатальний вплив ендотоксину при хориоамніоніті спричиняє внутрішньоутробне запалення нирок у

плода та постнатально в недоношених, як з вродженою, так і з адаптивною імунною активацією. Це пояснює потенційний підвищений ризик пошкодження нирок у недоношених дітей, народжених від матерів із хориоамніонітом [4]. Як наслідок, нирки в недоношених дітей у постнатальному періоді чутливіші до гіперперфузії, яка виникає при гемодинамічно значущій відкритій артеріальній протоці (ГЗВАП), що може привести до розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) [1,3,6].

**Мета** дослідження — вивчити вплив ХВІ в матері на розвиток ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено відкрите, когортне, проспективне дослідження у 2018–2019 рр. на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Це дослідження схвалено комісією з медичної етики лікарні.

Критерії залучення: недоношені новонароджені в терміні гестації 29–36 тижнів із ГЗВАП, ВАП, закритою артеріальною протокою (ЗАП); підписана інформована згода батьків на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: вроджені вади розвитку; внутрішньомозкові та внутрішньошлункові крововиливи III–IV ступеня; сепсис новонароджених; тяжка асфіксія в пологах; захворювання шкіри; затримка внутрішньопорошкового розвитку.

Обстежено 74 недоношені дитини, які надійшли під спостереження в першу добу життя. Пацієнтів розділено на три групи залежно від наявності відкритої артеріальної протоки (ВАП) та її гемодинамічної значущості: I група — 40 дітей з ГЗВАП, II група — 17 дітей з ВАП без гемодинамічних розладів, III група — 17 дітей із ЗАП. Крім того, пацієнтів із ГЗВАП розділено на дві підгрупи: 28 дітей — від матерів із ХВІ, 12 дітей — від матерів без ХВІ. Вилучено з дослідження 8 дітей у зв'язку з розвитком критеріїв вилучення: внутрішньопорошковий крововилив III–IV ступеня (4 випадки), сепсис новонароджених (4 випадки).

Наявність ХВІ у матері визначено за даними медичної документації. Хоріоамніоніт за результатами патогістологічного дослідження плаценти встановлено на основі загальноприйнятих критеріїв, зазначених у міжнародній класифікації уражень плаценти [5]. У випадках, коли розвиток хоріоамніоніту нашарувався на вже сформовані під час вагітності субкомпенсовані стромально-судинні порушення, як материнські, так і плідні, патогістологічно встановлено хронічну плацентарну недостатність.

Клінічне обстеження та лікування недоношених новонароджених виконано за загальноприйнятою методикою. При ГЗВАП для закриття артеріальної протоки призначено 32 недоношеним дітям ібупрофен, 8 малюкам — рестриктивну інфузійну терапію [12].

Ехокардіографію з доплерометрією за допомогою ширококутового мікроконвексного датчика з частотою 5–8 МГц («TOSHIBA» Nemso XG модель SSA-580A (Японія) викона-

но при госпіталізації до відділення (5–11-та година життя) і далі щодня для визначення ВАП, її розміру та гемодинамічної значущості. Діаметр протоки виміряно під час кінцевої систоли в точці максимального звуження з використанням кольорового доплерівського потоку. Критерії ГЗВАП: великий розмір артеріальної протоки ( $\geq 1,5$  мм — у новонароджених вагою  $< 1500$  г,  $> 1,4$  мм/кг — у новонароджених вагою  $\geq 1500$  г), шунтування крові зліва-направо та зростаючий, пульсуючий кровотік у протоці, відношення розміру лівого передсердя до кореня аорти  $> 1,4$ , високий діастолічний кровотік у легеневій артерії  $> 0,2$  м/с, ретроградний діастолічний кровотік у постдуктальному відділі спадної частини аорти, порушення регіонарного кровотоку [9].

Діагностику та стратифікацію ступеня тяжкості ГПН проведено за критеріями неонатальної модифікації KDIGO [8], для чого вивчено концентрацію сироваткового креатиніну в першу, на третю, п'яту, сьому, десятю добу, а рівень діурезу — кожні 6–12 годин.

Для вирішення поставлених завдань і перевірки вихідних припущень використано комплекс статистичних методів дослідження: для незалежних вибірок — критерій Манна–Вітні і критерій Краскела–Волліса; для оцінки динаміки — критерій знакових рангів Вілкоксона і критерій Макнемара; для таблиць спряженості —  $\chi^2$ -критерій і точний критерій Фішера; для оцінки ступеня залежності між змінними — кореляція Спірмена. Перевірку нормальності розподілу кількісних вибірок проведено з використанням критерію Колмогорова–Смірнова. Дані проаналізовано за допомогою пакету статистичних програм IBM SPSS Statistics 23.

## Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна характеристика обстежених дітей наведена в таблиці 1. У розподілі за статтю слід відзначити істотне переважання хлопчиків у групі з ГЗВАП. Гестаційний вік у середньому становив  $32,9 \pm 0,22$  тижня, найчастіше — 32–34 тижні. Кількість недоношених із терміном гестації 29–31 тижні була однаковою у групах ГЗВАП і ВАП. При цьому в III групі не було дітей з таким гестаційним віком. Це пояснюється тим, що в терміні гестації 29–31 тижні практично у всіх недоношених спостерігається ВАП. Середня маса тіла при народженні була  $1998,2 \pm 56,55$  г, суттєвої різниці цього показника між групами не спостерігалося. Низьку масу тіла мала більшість обстеже-



Таблиця 1

## Клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів

Показник	I група, n=40	II група, n=17	III група, n=17	p-I-II	p-I-III	p-II-III
Гестаційний вік, M±s (Me; Q1-Q3), тиж	32,6±1,93 (33; 32–34)	32,8±2,28 (33; 31,5–34,5)	33,9±1,22 (34; 33–35)	нс	0,03	нс
1. 35–36 тиж., n (P)	7 (17,5%)	4 (23,5%)	6 (35,3%)	нс	нс	нс
2. 32–34 тиж., n (P)	24 (60,0%)	9 (52,9%)	11 (64,7%)	нс	нс	нс
3. 29–31 тиж., n (P)	9 (22,5%)	4 (23,5%)	0 (0,0%)	нс	нс	0,04
Вага, M±s (Me; Q1-Q3), г	2037,8±552,60 (1950; 1620–2437,5)	1856,5±424,63 (1900; 1485–2175)	2047,1±356,58 (1980; 1825–2300)	нс	нс	нс
1. ≥2400 г, n (P)	10 (25,0%)	2 (11,8%)	3 (17,6%)	нс	нс	нс
2. 1501–2400 г, n (P)	23 (57,5%)	9 (52,9%)	13 (76,5%)	нс	нс	нс
3. ≤1500 г, n (P)	7 (17,5%)	6 (35,3%)	1 (5,9%)	нс	нс	нс
Хлопчики, n (P)	28 (70,0%)	8 (47,1%)	7 (41,2%)	0,05	0,05	нс
Дівчатка, n (P)	12 (30,0%)	9 (52,9%)	10 (58,8%)			
Оцінка за шкалою Апгар на 1-шу хвилину, M±s (Me; Q1-Q3), бали	6,1±1,28 (7; 5–7)	5,7±1,21 (6; 5–7)	6,5±0,51 (6; 6–7)	нс	нс	нс
Оцінка за шкалою Апгар на 5-ту хвилину, M±s (Me; Q1-Q3), бали	6,8±1,04 (7; 6–8)	6,5±0,87 (7; 6–7)	7,0±0,61 (7; 7–7)	нс	нс	нс
Респіраторний дистрес-синдром	27 (67,5%)	14 (82,4%)	15 (88,2%)	нс	нс	нс
Асфіксія	7 (17,5%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)	нс	нс	нс
Внутрішньоутробна інфекція	6 (15,0%)	0 (0,0%)	2 (11,8%)	нс	нс	нс
Розмір ВАП у 1-шу добу, M±s (Me; Q1-Q3), мм	2,36±0,834 (2,1; 1,7–2,7)	1,11±0,154 (1; 1–1,25)	–	0,001	–	
Розмір ВАП на 3-тю добу, M±s (Me; Q1-Q3), мм	0,50±0,816 (0; 0–1)	0,06±0,243 (0; 0–0)		0,03		

Примітки. Застосовано U-критерій Манна–Вітні,  $\chi^2$  – критерій та точний критерій Фішера («нс» – значущої відмінності не спостерігалось).

них. Дуже низька маса тіла ( $\leq 1500$  г) відзначалася майже в кожній п'ятій недоношеній дитині, причому набагато частіше – у групі з ВАП. Між досліджуваними групами не було відмінностей в оцінці за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині. Респіраторний дистрес-синдром спостерігався в 75,7%, асфіксія в пологах – у 13,5%, внутрішньоутробна інфекція – у 10,8% дітей. Частота цих захворювань між групами суттєво не відрізнялася.

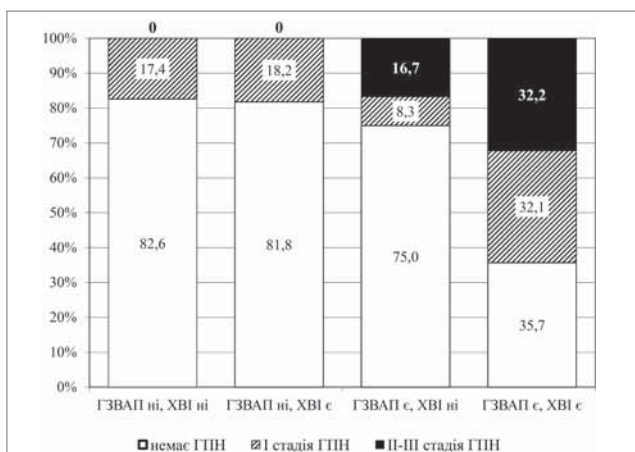
Розмір ВАП у першу добу життя в дітей I групи (табл. 1) перевищував аналогічний

показник у II групі більш ніж удвічі ( $p < 0,001$ ). На третю добу життя у 67,5% дітей I групи протока була медикаментозно або самостійно закрита. При цьому середній розмір ВАП у I групі, як і раніше, значуще перевищував такий у II групі ( $p < 0,03$ ). Чим більший розмір артеріальної протоки був у першу добу, тим частіше він залишався відкритим на третю добу ( $r = 0,661$ ,  $p < 0,001$ ). На десятю добу життя артеріальна протока була закритою у всіх обстежених.

Хронічні вогнища інфекції відмічалися у 28 (70%) матерів I групи, зокрема, хронічні гінекологічні запальні захворювання – у 7 (25,0%), рекурентні інфекції сечової системи – у 8 (28,6%), рекурентні захворювання ЛОР-органів – у 6 (21,4%), поєднання декількох ХВІ – у 7 (25,0%) випадках. За результатами патогістологічного дослідження плаценти хоріоамніоніт діагностувався у 10 (25%) випадках. Серед матерів дітей II групи ХВІ зустрічалися значно рідше – у 5 (29,4%) випадках, III групи – у 6 (35,3%) випадках, хоріоамніоніт – загалом у 6 (11,7%) випадках.

Оскільки частота ХВІ в I групі переважала, а у II і III групах не відрізнялася, подальший аналіз впливу ХВІ проводився на підставі порівняння даних I групи з даними II–III групи.

Встановлено, що наявність ХВІ у матері зумовлювала суттєве підвищення розміру ВАП



**Рис.** Вплив хронічних вогнищ інфекції в матері на розвиток гострого пошкодження нирок у недоношених дітей на третю добу життя залежно від наявності гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки

у першу добу життя в групі ГЗВАП проти II–III групи:  $2,61 \pm 0,861$  (2,3; 2–3,5) мм проти  $1,79 \pm 0,365$  (1,7; 1,5–2) мм,  $p < 0,001$ . ВАП діаметром  $> 2$  мм у першу добу життя в недоношених I групи від матерів із ХВІ відмічалася частіше – 19 (67,9%) проти 2 (6,7%) випадків ( $OR=10,56$ ;  $CI: 1,9–58,53$ ;  $p < 0,005$ ).

Гостре пошкодження нирок на третю добу життя діагностувалося у 27 (36,5%) із 74 обстежених, переважно в дітей з ГЗВАП. У цій групі ГПН виявлялося у 52,5% дітей, що в 2,2 раза частіше, ніж у дітей з ВАП без гемодинамічної значущості ( $p < 0,05$ ), і в 4,4 раза частіше, ніж у малюків із ЗАП ( $p < 0,007$ ).

Аналіз частоти розвитку та тяжкості ГПН у недоношених дітей на третю добу життя залежно від ГЗВАП і наявності ХВІ в їхніх матерів наведено на рисунку.

У вибірці з ВАП або ЗАП наявність вогнищ інфекції в матері практично не впливала на частоту ГПН у недоношених дітей на третю добу життя. Відсоток ураження нирок у дітей з ГЗВАП, не обтяженою материнською інфекцією, майже не відрізнявся від рівня вибірки без ГЗВАП. Не отримано й значущої розбіжності стосовно частоти II–III стадії ГПН поміж означених підгруп ( $p > 0,05$ ). Однак у цьому ряду зіставлень новонароджені з ГЗВАП і материнською інфекцією посідали окрему позицію: з них 64,3% страждали на ГПН – у 6,6 раза частіше, ніж у групах без ГЗВАП ( $OR=8,40$ ;  $CI: 2,60–27,14$ ;  $p < 0,001$ ), та у 2,6 раза частіше порівняно з дітьми підгрупи ГЗВАП, не обтяженою материнською інфекцією ( $OR=5,40$ ;  $CI: 1,18–24,65$ ;  $p < 0,03$ ).

На тлі ГЗВАП і материнської інфекції тяжка форма ГПН спостерігалася в кожній третій дитині. П'ять із шести дітей, що померли, мали ГЗВАП після материнської інфекції. Смертність у цій підгрупі досягла 17,9% проти 2,2% серед інших немовлят ( $OR=9,78$ ;  $CI: 1,08–88,73$ ;  $p < 0,03$ ).

Порівняльний аналіз у межах групи дітей з ГЗВАП дав змогу виділити суттєві асоціації материнської інфекції з частотою і тяжкістю ГПН (табл. 2). Насамперед слід зазначити, що частота ГПН протягом 10 діб у вибірці з інфекцією майже втричі перевищувала рівень референтної підгрупи ( $OR=7,50$ ;  $CI: 1,60–35,07$ ;  $p < 0,009$ ). Крім того, встановлено, що на тлі материнської інфекції в дітей з ГЗВАП частіше відзначалася II–III стадія ГПН. Відсутність достовірної різниці пов'язана з обмеженням кількості вибірки.

Таблиця 2

**Вплив материнської інфекції на розвиток гострого пошкодження нирок у дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою, n (P)**

Показник	Хронічні вогнища інфекції в матері		p<
	ні, n=12 (10)**	так, n=28 (24)**	
ГПН на 3-тю добу	3 (25,0%)	18 (64,3%)	0,03
• II стадія	2 (16,7%)	6 (21,4%)	нс
• III стадія	0 (0,0%)	3 (10,7%)	нс
ГПН на 5-ту добу*	3 (25,0%)	20 (71,4%)	0,009
• II стадія	2 (16,7%)	6 (21,4%)	нс
• III стадія	0 (0,0%)	5 (17,9%)	нс
ГПН на 7-му добу*	2 (16,7%)	18 (64,3%)	0,006
• II стадія	1 (8,3%)	4 (14,3%)	нс
• III стадія	1 (8,3%)	7 (25,0%)	нс
ГПН на 10-ту добу	0 (0,0%)	10 (41,7%)	0,02
• II стадія	0 (0,0%)	4 (16,7%)	нс
• III стадія	0 (0,0%)	4 (16,7%)	нс
У цілому*	3 (25,0%)	20 (71,4%)	0,009
• II стадія	1 (8,3%)	4 (14,3%)	нс
• III стадія	1 (8,3%)	7 (25,0%)	нс

Примітки. Застосовано  $\chi^2$ -критерій і точний критерій Фішера («нс» – значущої різниці не спостерігалася; \* – OR значуще); \*\* – розмір вибірки на 10-ту добу наведено в дужках.

Також у групі ГЗВАП встановлено вплив хронічної материнської інфекції на розвиток хронічної фетоплацентарної недостатності, яка спостерігалася у 71,4% випадках ( $OR=27,5$ ;  $CI: 3,03–249,48$ ;  $p < 0,001$ ).

## Висновки

Наявність ХВІ у матері є фактором ризику розвитку ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП.

Частота ГПН на третю добу життя в недоношених із ГЗВАП і наявністю ХВІ в матері становила 64,3%, що в 2,6 раза частіше порівняно з дітьми з ГЗВАП без материнської хронічної інфекції ( $OR=5,40$ ;  $CI: 1,18–24,65$ ;  $p < 0,03$ ).

Частота ГПН протягом 10 діб життя в недоношених із ГЗВАП і наявністю ХВІ в матері майже втричі перевищувала рівень у дітей з ГЗВАП без інфекції в матері: 71,4% проти 25,0% ( $OR=7,50$ ;  $CI: 1,60–35,07$ ;  $p < 0,009$ ).

Розвиток II–III стадії ГПН відмічався в кожному третьому випадку в дітей з ГЗВАП та ХВІ у матері.

Недоношені з ГЗВАП від матерів із ХВІ мають бути віднесені до групи ризику розвитку ГПН.

**Перспективи подальших досліджень** спрямовані на продовження вивчення факторів ризику розвитку ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП.

*Джерела фінансування.* Робота виконана власним коштом.

*Висловлюємо вдячність Т.В. Усенко завідувачці дитячого патологоанатомічного відділення КП «Дніпропетровська обласна дитяча*

*клінічна лікарня» ДОР» за надані матеріали щодо патогістологічного дослідження плаценти.*

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Coffman Z, Steflik D, Chowdhury SM, Twombly K, Buckley J. (2020). Echocardiographic predictors of acute kidney injury in neonates with a patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 40 (3): 510–514. doi: 10.1038/s41372-019-0560-1.
2. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. (2000). Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 342 (20): 1500–1507. doi: 10.1056/nejm200005183422007.
3. Majed B, Bateman DA, Uy N, Lin F. (2019). Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. *Pediatr Nephrol.* 34: 1129–1139. doi: 10.1007/s00467-019-4194-5.
4. Muk T, Jiang PP, Stensballe A, Skovgaard K, Sangild PT, Nguyen DN. (2020). Prenatal Endotoxin Exposure Induces Fetal and Neonatal Renal Inflammation via Innate and Th1 Immune Activation in Preterm Pigs. *Front Immunol.* 30 (11): 565484. doi: 10.3389/fimmu.2020.565484.
5. Redline RW. (2015). Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 213 (4): 21–28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
6. Rios DR, Bhattacharya S, Levy PT, McNamara PJ. (2018). Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. *Front Pediatr.* 6: 62. Published 2018 Mar 15. doi:10.3389/fped.2018.00062.
7. Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S, New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. (2017). Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 17 (1): 59. doi: 10.1186/s12887-017-0810-3.
8. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ et al. (2015). Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 136 (2): e463–473. doi: 10.1542/peds.2014-3819.
9. Shepherd JL, Noori S. (2019). What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis.* 14 (1): 21–26. doi: 10.1111/chd.12727.
10. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. (2017). Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr.* 4 (1): 2. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0.
11. Tita AT, Andrews WW. (2010). Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 37 (2): 339–354. doi: 10.1016/j.clp.2010.02.003.
12. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. (2007). Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 92 (4): F244–247. doi: 10.1136/adc.2006.104596.

## Відомості про авторів:

**Борисова Тамара Петрівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>.

**Оболонська Ольга Юріївна** — асистент каф. педіатрії 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», лікар-неонатолог КП «Дніпропетровська Обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>.

Стаття надійшла до редакції 03.08.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2020 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**



УДК 616.26-007.43-053.31-073:611-019

Г.О. Гребініченко, І.Ю. Гордієнко, О.К. Слєпов, А.О. Журавель

## Анатомічні варіанти вродженої діафрагмальної кили, їх клінічне значення та можливості пренатальної диференціації

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 19-27; doi 10.15574/PP.2020.84.19

**For citation:** Grebinichenko GO, Gordienko IY, Slieпов OK, Zhuravel AO. (2020). Anatomical variants of congenital diaphragmatic hernia, their clinical significance and feasibility of prenatal differentiation. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 19-27. doi 10.15574/PP.2020.84.19

**Мета** – навести верифіковані типові анатомічні варіанти ізольованої вродженої діафрагмальної кили та клінічні наслідки в новонароджених дітей залежно від типу патології; порівняти з даними пренатальних досліджень; визначити можливості пренатальної диференціації вродженої діафрагмальної кили.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано дані протоколів оперативних втручань і протоколів аутопсії випадків ізольованої вродженої діафрагмальної кили за період 2007–2020 рр., а також проведено порівняння з даними пренатальних досліджень і загальними клінічними наслідками. Дані при різних анатомічних варіантах вродженої діафрагмальної кили проаналізовано за допомогою методів описової статистики.

**Результати.** Анатомічні дані оцінено в 67 випадках із такими типовими варіантами: лівобічний некомунікуючий дефект (20,9%), лівобічний комунікуючий з герніацією лише кишечника (19,4%), кишечника і шлунка (26,9%), кишечника, шлунка і печінки (19,4%), правобічний комунікуючий з герніацією кишечника і печінки (10,4%), правобічний некомунікуючий (1,5%), двобічні комунікуючі дефекти (1,5%). Летальність на етапі стабілізації при цих варіантах дорівнювала відповідно 0%, 0%, 11,1%, 30,8%, 71,4%, 0%, 100%; післяопераційна летальність — відповідно 7,1%, 0%, 12,5%, 44,4%, 0%, 0% (за винятком двобічної кили); загальна летальність — відповідно 7,1%, 0%, 22,2%, 61,5%, 71,4%, 0%, 100%. Під час порівняння показників легеневих індексів у пацієнтів із лівобічними килами встановлено їх подібність у групах некомунікуючих дефектів та комунікуючих із герніацією кишечника. Значущі відмінності індексів виявлено в групах із герніацією кишечника і шлунка, а також із герніацією кишечника, шлунка і печінки. Середній показник печінково-легеневого індексу при правобічних комунікуючих дефектах дорівнював  $3,7 \pm 1,9$ , лівобічних комунікуючих —  $1,7 \pm 0,8$ , некомунікуючих —  $0,44 \pm 0,25$ , відмінності між трьома групами були високодостовірними. Визначено варіанти позиції шлунка при різних типах патології.

**Висновки.** Аналіз постнатально верифікованих випадків діафрагмальної кили показав їх значну анатомічну варіабельність. Найвищі показники летальності та найменша частота оперативної корекції відмічалися при комунікуючих правобічних дефектах і при комунікуючих лівобічних з одночасною герніацією кишечника, шлунка і печінки. Найкращі результати реєструвалися при некомунікуючих дефектах або при герніації лише петель кишечника. Пренатальне визначення позиції шлунка може бути основою для диференціації клініко-анатомічних варіантів патології.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вроджена діафрагмальна кила, вроджені вади розвитку, пренатальна діагностика.

### Anatomical variants of congenital diaphragmatic hernia, their clinical significance and feasibility of prenatal differentiation

G.O. Grebinichenko, I.Y. Gordienko, O.K. Slieпов, A.O. Zhuravel

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academical O.M. Luk'yanova of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to present verified typical anatomical variants of isolated congenital diaphragmatic hernia and clinical outcomes in newborns depending on the type of pathology, to compare with data of prenatal examination, and to assess feasibility of prenatal differentiation of congenital diaphragmatic hernia.

**Materials and methods.** The data of operation protocols and autopsy results of newborn patients with isolated congenital diaphragmatic hernia for the period 2007–2020 were analyzed, and then compared with prenatal exam data and clinical outcomes. Data from different anatomical variants of congenital diaphragmatic hernia were analyzed using descriptive statistics methods.

**Results.** Anatomical data were evaluated in 67 cases with the following typical variants: left-sided non-communicating defect (20.9%), left-sided communicating with herniation of intestine (19.4%), intestine and stomach (26.9%), intestine, stomach and liver (19.4%, 13/67), right-sided communicating with intestine and liver herniation (10.4%), right-sided non-communicating (1.5%), bilateral communicating defects (1.5%). Mortality at the stage of stabilization in these variants was 0%, 0%, 11.1%, 30.8%, 71.4%, 0% and 100%, postoperative mortality, respectively, 7.1%, 0%, 12.5%, 44.4%, 0%, 0% (excluding bilateral hernia), total mortality 7.1%, 0%, 22.2%, 61.5%, 71.4%, 0%, 100%. Comparison of lung indices in patients with left-sided hernias showed their similarity in groups with non-communicating defects and communicating with herniation of intestine. Significant differences were found in the groups with herniation of the intestine and stomach, and intestines, stomach and liver. The mean liver-to-lung ratio in right-sided communicating defects was  $3.7 \pm 1.9$ , in left-sided communicating defects  $1.7 \pm 0.8$  and in non-communicating  $0.44 \pm 0.25$ , the difference between all groups was highly significant. Patterns of stomach position in different variants of pathology were determined.

**Conclusions.** Analysis of postnatally verified cases of diaphragmatic hernia showed marked anatomical variability. The highest mortality and the lowest rate of surgical correction registered was in communicating right-sided defects, and in communicating left-sided with simultaneous herniation of the intestine, stomach and liver. The best outcomes were found in non-communicating defects, or in communicating with herniation of intestine. Prenatal evaluation of stomach position may be the basis to differentiation between clinico-anatomical variants of the pathology.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** congenital diaphragmatic hernia, congenital malformations, prenatal diagnosis.

## Анатомические варианты врожденной диафрагмальной грыжи, их клиническое значение и возможности пренатальной дифференциации

А.А. Гребиниченко, И.Ю. Гордиенко, А.К. Слепов, А.О. Журавель

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

**Цель** — представить верифицированные типичные анатомические варианты изолированной врожденной диафрагмальной грыжи и клинические последствия у новорожденных детей в зависимости от типа патологии; сравнить с данными пренатальных исследований; определить возможности пренатальной дифференциации врожденной диафрагмальной грыжи.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные протоколов оперативных вмешательств и протоколов аутопсии случаев изолированной врожденной диафрагмальной грыжи за период 2007–2020 гг., а также проведено сравнение с данными пренатальных исследований и общими клиническими исходами. Данные при различных анатомических вариантах врожденной диафрагмальной грыжи проанализированы с помощью методов описательной статистики.

**Результаты.** Анатомические данные оценены в 67 случаях со следующими типичными вариантами: левосторонний несообщающийся дефект (20,9%), левосторонний сообщающийся с герниацией только кишечника (19,4%), кишечника и желудка (26,9%), кишечника, желудка и печени (19,4%), правосторонний сообщающийся с герниацией кишечника и печени (10,4%), правосторонний несообщающийся (1,5%), двусторонние сообщающиеся дефекты (1,5%, 1/67). Летальность на этапе стабилизации при этих вариантах была равна соответственно 0%, 0%, 11,1%, 30,8%, 71,4%, 0%, 100%, послеоперационная летальность — соответственно 7,1%, 0%, 12,5%, 44,4%, 0%, 0% (за исключением двусторонней грыжи), общая летальность — соответственно 7,1%, 0%, 22,2%, 61,5%, 71,4%, 0%, 100%. Сравнение показателей легочных индексов у пациентов с левосторонними грыжами показало их сходство в группах с несообщающимися дефектами и сообщающимися при герниации кишечника. Значимые различия индексов обнаружены в группах с герниацией кишечника и желудка, а также с герниацией кишечника, желудка и печени. Средний показатель печеночно-легочного индекса при правосторонних сообщающихся дефектах был равен  $3,7 \pm 1,9$ , левосторонних сообщающихся —  $1,7 \pm 0,8$ , несообщающихся —  $0,44 \pm 0,25$ , различия между тремя группами были высокодостоверными. Определены варианты позиции желудка при различных типах патологии.

**Выводы.** Анализ постнатально верифицированных случаев диафрагмальной грыжи продемонстрировал их значительную анатомическую вариабельность. Самые высокие показатели летальности и наименьшая частота оперативной коррекции имели место при сообщающихся правосторонних дефектах и при сообщающихся левосторонних с одновременной герниацией кишечника, желудка и печени. Лучшие результаты регистрировались при несообщающихся дефектах или при герниации только петель кишечника. Пренатальное определение позиции желудка может быть основой для дифференциации клинко-анатомических вариантов патологии.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** врожденная диафрагмальная грыжа, врожденные пороки развития, пренатальная диагностика.

### Вступ

Врождена діафрагмальна кила (ВДК) — це складна вада розвитку, яка виникає внаслідок порушення формування діафрагми з утворенням дефектів різного розміру та локалізації; через отвір органи черевної порожнини (ЧП) проникають у грудну клітку (ГК) [1]. Водночас відбувається комплексне прогресуюче ураження легень, унаслідок чого формуються їх гіпоплазія та гіпертензія, які є основними причинами захворюваності і смертності при ВДК [15,17,26,29].

Для цієї патології характерним є широкий спектр анатомічних варіантів [1,4,8,28]. У 2012 р. опубліковано удосконалену анатомічну класифікацію ВДК з урахуванням розташування, типу, розмірів, боку та кількості дефектів, а також ступеня зрушення абдомінальних органів у ГК [1]. За розташуванням дефекту вирізняються гемідіафрагмальні, задні (постеріомедіальні та постеріолатеральні), латеральні, передні, антеріолатеральні, центрального сухожилля. Усі дефекти поділяються на комунікуючі, з прямим сполученням між перитонеальною та торакальною порожнинами (communicating diaphragm defect), і некомунікуючі, без такого сполучення (noncommunicating diaphragm defect). В останньому випадку орга-

ни ЧП вкриті листками парієтальної очеревини та плеври, які формують киловий мішок. Некомунікуючі дефекти можуть бути фокальними, з чіткою межею між дефектом та оточуючою тканиною діафрагми, та дифузними (без чітко визначеної межі). Ступінь зрушення органів ЧП у ГК визначається як помірний (менше 1/3 об'єму ГК заповнено абдомінальними органами), середній (заповнено від 1/3 до 2/3 ГК) або тяжкий (заповнено понад 2/3 об'єму ГК). Класифікація розроблена на підставі дослідження результатів аутопсій, тип/перелік органів, гернійованих у ГК, не враховувався, паралелі з пренатальними дослідженнями не проводились.

За результатами інших постнатальних досліджень, найчастіше спостерігається герніяція кишечника і шлунка, досить часто — герніяція селезінки і печінки, трапляються випадки дистопії в ГК нирки, підшлункової залози, додаткової селезінки тощо [5,25,26].

Відповідно до високої анатомічної різноманітності, клінічні наслідки при ВДК також варіюють від повного одужання після оперативного втручання до тяжкої інвалідності та смерті [26,29]. Тактикою надання спеціалізованої допомоги є відтермінована оперативна корекція після стабілізації новонародженого [27,29].

Однак стан пацієнтів зазвичай є вкрай тяжким, не у всіх випадках досягається стабілізація і виконуються хірургічні втручання [22,26].

Завданням комплексних пренатальних досліджень є не тільки встановлення діагнозу, але й уточнення ступеня тяжкості патологічного процесу, визначення клінічної значущості аномалії, оцінка постнатальних перспектив [6,18]. За результатами обстеження проводиться пренатальний мультидисциплінарний консилиум із залученням відповідних фахівців, визначається оптимальний варіант ведення вагітності, пологів, планується надання спеціалізованої допомоги новонародженим дітям [2,18,27].

Розмір, тип дефекту та обсяг органів ЧП, гернійованих у ГК, асоціюються з постнатальними клінічними наслідками. За наявності більших розмірів дефекту та більшого обсягу органів ЧП, що зрушені в ГК, реєструються вищі показники летальності та захворюваності [21]. При правобічних килах летальність більша, ніж при лівобічних, однак показано, що це обумовлено вищою частотою великих дефектів при правобічній ВДК [4]. За наявності грижового мішка проникнення органів ЧП у ГК певною мірою обмежене, тому в пацієнтів зі справжніми (некомунікуючими) килами спостерігаються кращі наслідки [28].

Для пренатальної оцінки прогнозу найчастіше використовуються різноманітні методики визначення герніації печінки в ГК [11,30] і ступеня легеневої гіпоплазії [7,10,12,14,19,23] — за допомогою ультразвукових досліджень і магнітно-резонансної томографії. Інформація про розташування шлунка також використовується для формування клінічних груп із різним прогнозом [3,15,24]. Слід зазначити, що, за даними пізніше проведених досліджень, визначення типу або ступеня дислокації шлунка може викликати труднощі в деяких випадках і має середній рівень узгодженості серед різних операторів [13].

Стандартизована детальна оцінка випадків ВДК і систематизація анатомічних варіантів може надати важливу клінічну інформацію, а також допомогти розробити альтернативні способи визначення прогнозу на пренатальному етапі.

**Мета** дослідження — навести верифіковані типові анатомічні варіанти ізольованої ВДК та клінічні наслідки в новонароджених дітей залежно від типу патології; порівняти з даними пренатальних досліджень; визначити можливість пренатальної диференціації ВДК.

## Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано медичну документацію випадків ізольованої ВДК за період 2007–2020 рр., в яких проведено комплексне пренатальне обстеження у відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ України»), а пологи та спеціалізовану допомогу новонародженим забезпечено в клініках зазначеної установи. Проаналізовано дані протоколів оперативних втручань і протоколів аутопсії щодо анатомічного варіанта ВДК: які органи ЧП гернійовані в ГК, а також наявність/відсутність грижового мішка. Отримані дані систематизовано та порівняно із загальними клінічними наслідками і результатами пренатальних досліджень, зокрема з позицією шлунка [9], та прогностичними індексами. Легені та гернійовану частку печінки виміряно в стандартному поперечному зрізі ГК плода на рівні клапанів серця (чотирикамерний зріз серця) під час огляду або на відповідних архівних знімках високої якості. Вимірювання печінки виконано методикою обведення її контурів безперервною лінією (manual tracing), вимірювання легені — методиками обведення контурів та найдовших перпендикулярних діаметрів. Відношення площі контрлатеральної легені до очікуваної в даному терміні, легенево-феморального індексу, LHR, о/е LHR, L/T R, відношення площі гернійованої частки печінки до площі легені обчислено за авторськими методиками [7,10,11,12,14,19]. Для ультразвукового дослідження використано сканери HDI 4000, ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX.

Хірургічна корекція в Центрі неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» проводилась після стабілізації та дообстеження пацієнтів [2]. Слід зазначити, що в цій статті наведений аналіз відображає результати роботи зазначеного центру лише частково, тільки для тих випадків, коли пренатальне обстеження відбувалось у відділенні медицини плода.

Дані при різних анатомічних варіантах ВДК проаналізовано за допомогою методів описової статистики. Порівняння даних пренатальних досліджень та клінічних наслідків у групах залежно від анатомічного варіанту проведено з використанням критерію Стюдента для середніх показників,  $\phi$  кутового перетворення Фішера для пропорцій. Відмінності вважалися



Таблиця 1

**Герніація інших органів черевної порожнини та заочеревинного простору при основних анатомічних варіантах комунікуючої ізольованої лівобічної вродженої діафрагмальної киля (n=44)**

Додаткові органи, гернійовані у грудну клітку	Групи залежно від основних органів, гернійованих у ГК, абс. (%)		
	кишечник (n=13)	кишечник і шлунок повністю або частково (n=18)	кишечник, шлунок і печінка (n=13)
Селезінка	11 (84,6)	18 (100)	13 (100)
Підшлункова залоза частково або повністю	3 (23,1)	11 (61,1)	4 (30,8)
Ліва нирка з наднирником	5 (38,5)	7 (38,9)	4 (30,8)
Ліве яєчко	–	1 (5,6)	–

статистично достовірними при  $p < 0,05$ . Статистичну обробку даних виконано за допомогою комп'ютерної програми MS Excel 2010.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Матеріали дослідження розглянуто комісією з питань етики ДУ «ІПАГ України» на етапі планування НДР. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед 71 новонародженого з ізольованою ВДК у 62 (87,3%) випадках спостерігалася лівобічна кила, у 8 (11,3%) — правобічна, в 1 (1,4%) — двобічна. Оперативна корекція проведена 55 новонародженим: 48 пацієнтів одужали, 7 померли, показник післяопераційної летальності становив 12,7%. На етапі стабілізації, до проведення хірургічної корекції, померло 16 новонароджених. Загальний показник летальності становив 32,4%. У 4 випадках смерті новонароджених на доопераційному етапі батьки відмовилися від аутопсії. Інформацію про анатомічний варіант патології в цих випадках не отримали (всі при лівобічних ВДК), отже, виключили їх з подальшого аналізу.

З 58 випадків лівобічних ВДК із визначеними анатомічними даними комунікуючий дефект відмічався у 44 (75,9%) випадках. При цьому мали місце три основні варіанти: з герніацією лише кишечника (29,5%); кишечника і шлунка (41%); кишечника, шлунка і печінки (29,5%). У 4 (22,2%) із 18 пацієнтів із герніацією кишечника і шлунка інтраопераційно в ГК визначалася лише частина шлунка. Частоту герніації інших органів ЧП або заочеревинного простору при зазначених основних анатомічних варіантах наведено в таблиці 1.

Окрім «основних» органів, найчастіше відмічалася герніація селезінки (95,5%). Звертає на себе увагу висока частота виявлення селезінки при герніації лише кишечника, оскільки в

нормі селезінка розташована в ЧП ліворуч, поруч зі шлуном. Також у гризовому вмісті виявлялись органи заочеревинного простору: підшлункова залоза (повністю або лише хвіст) — у 40,9%, верхня частина лівої нирки з наднирником — у 36,4%.

Некомунікуючі дефекти (з гризовим мішком) були виявлені при лівобічних ВДК в 14 випадках (24,1%). Серед них визначалися такі варіанти органів ЧП у складі гризового вмісту: частина лівої долі печінки (7,1%), селезінка і шлунок (14,3%), шлунок і кишечник (50%), шлунок, кишечник і частина печінки (28,6%). При чому серед усіх випадків анатомічного варіанта з герніацією шлунка і кишечника додатково селезінка виявлялася в 71,4%, а герніація підшлункової залози та верхнього полюсу лівої нирки з наднирником — лише у 1 (14,3%) пацієнта. Серед випадків герніації кишечника, шлунка і частини печінки селезінка була в усіх випадках, а підшлункова залоза і/або нирка не визначалися в жодному. Загальна частота герніації печінки в ГК серед некомунікуючої лівобічної ізольованої ВДК становила 35,7%.

При правобічній килі некомунікуючий дефект діафрагми визначався лише в 1 (12,5%) з 8 випадків. Незалежно від наявності/відсутності гризового мішка, при правобічних килах у 100% випадках відмічалася герніація печінки і кишечника. У всіх випадках неонатальної смерті в протоколах аутопсії зазначалося, що дефекти були некомунікуючими, і в плевральну порожнину була гернійована значна частина правої долі печінки або майже вся права доля. Серед 3 випадків виживання новонароджених у 2 випадках під час операції виявлялися відносно невеликі ділянки гернійованої печінки (4x3 та 4x5 см), у 3-му випадку — некомунікуючий дефект діафрагми, при чому в ГК була гернійована вся права доля печінки.

При двобічній ВДК під час аутопсії спостерігалися: в правій плевральній порожнині біль-

Таблиця 2

Клінічні наслідки та дані останніх пренатальних досліджень при основних постнатально визначених анатомічних варіантах ізольованої вродженої діафрагмальної кири (n=67)

Клінічні наслідки та дані пренатальних досліджень	Групи залежно від боку дефекту та анатомічного варіанта лівобічні					
	правобічні			лівобічні		
	двобічна	некому-нікуючі	кому-нікуючі	некому-нікуючі	кишечника і шлунка	кишечника і шлунка
Кількість, n	1	1	7	14	13	13
Померли на етапі стабілізації, абс. (%)	1 (100)	0 (0)	5 (71,4)	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)
Оперативне втручання, абс. (%)	0 (0)	1 (100)	2 (28,6)	14 (100)	13 (100)	16 (88,9)
Післяопераційна летальність, абс. (%)	–	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	2 (12,5)
Загальна летальність, абс. (%)	1 (100)	0 (0)	5 (71,4)	1 (7,1)	0 (0)	4 (22,2)
Вижило пацієнтів, абс. (%)	0 (0)	1 (100)	2 (28,6)	13 (92,9)	13 (100)	14 (77,8)
Раннє звертання, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14,3)	1 (7,7)	5 (27,8)
Відношення площі легень до нормативної, % (М±σ, діапазон)	–	65,5	39,1±18,8 (20,2–64,9)	61,8±11,3 (46,9–79,8)	55,6±7,5 (41,2–67,1)	48,8±7,1 (38,9–63,8)
Легенево-феморальний індекс, % (М±σ, діапазон)	–	67	44,7±12,3 (33,8–62,9)	60,9±10 (47,7–80,3)	57,8±6,3 (44,6–66,7)	52,8±5,9 (41,7–60,9)
Печінково-легеневий індекс <sup>#</sup> (М±σ, діапазон)	–	1,16	3,7±1,9 <sup>#</sup> (1,5–6,5)	0,44±0,25 <sup>#</sup> (0,19–0,83)	–	1,7±0,8 <sup>#</sup> (1,1–3,7)
LHR (діаметри) (М±σ, діапазон)	–	–	1,63±0,94 (0,7–3,1)	2,95±0,8 (1,62–4,32)	2,92±0,47 (2,25–3,7)	2,36±0,39 (1,83–3,33)
o/e LHR (діаметри), % (М±σ, діапазон)	–	80,4	56,3±32,3 (24,1–106)	65,7±14,1 (45,6–89,9)	62±9,6 (45,1–78)	51,9±8,6 (38–71,7)
LHR (площа) (М±σ, діапазон)	–	–	1,17±0,57 (0,56–1,94)	2,06±0,55 (1,12–2,99)	2,01±0,29 (1,61–2,48)	1,66±0,22 (1,29–2,22)
o/e LHR (площа), % (М±σ, діапазон)	–	77	55,3±26,3 (26,6–91)	66,2±13,9 (46,8–90,4)	61,6±8,63 (46,5–75,8)	52,6±6,6 (43,8–69,3)
L/T R (М±σ, діапазон)	–	0,15	0,07±0,03 (0,04–0,11)	0,14±0,04 (0,1–0,23)	0,11±0,02 (0,08–0,14)	0,10±0,01 (0,066–0,135)
Багатоводдя, абс. (%)	–	1 (100)	5 (71,4)	3 (21,4)	7 (53,8)	6 (33,3)
Маловоддя, абс. (%)	–	–	–	1 (7,1)	1 (7,7)	1 (5,6)
Варіанти пренатальної позиції шлунка, абс. (%)	–	–	–	–	–	–
Варіанти пренатальної позиції шлунка, абс. (%)	–	1 (100)	7 (100)	2 (14,3) 5 (35,7)	13 (100)	5 (27,8) 13 (72,2)
інтраабдомінальна	–	–	–	–	–	–
медіальна або медіальна коса	–	–	–	–	–	1 (7,7)
центрально-вентральна	1 (100)	–	–	–	–	7 (53,8)
поперечна	–	–	–	–	–	1 (7,7)
центрально-дорсальна	–	–	–	–	–	2 (15,4)
ретрокардіальна	–	–	–	–	–	1 (7,7)
паравертебральна	–	–	–	–	–	–
псевдоанатомічна	–	–	–	–	–	–
не ідентифіковано	–	–	–	7 (50)	–	1 (7,7)

Примітки: середні показники прогностичних індексів розраховані у 6 плодів із комулікуючої правобічною ДК; # – печінково-легеневий індекс розрахований для 5 випадків герніації печінки в ГК при некомулікуючій лівобічній ВДК та для 10 випадків при комулікуючій.

ша частина печінки, у лівій плевральній порожнині шлунок, частина лівої долі печінки, селезінка, тонкий та більша частина товстого кишечника, куполи діафрагми з обох боків практично відсутні (комунікуючі дефекти).

Загальні клінічні наслідки (частота оперативної корекції, виживаність, передопераційна, післяопераційна та загальна летальність), а також дані пренатальних досліджень для різних анатомічних варіантів ізольованої діафрагмальної кили наведено в таблиці 2.

Летальність на етапі стабілізації при комунікуючих правобічних ВДК була достовірно вищою, а частота оперативної корекції достовірно нижчою, ніж при некомунікуючих лівобічних килах ( $p=0,001$ ), а також при комунікуючих з герніацією кишечника ( $p=0,0014$ ), а також із герніацією кишечника і шлунка ( $p=0,0069$ ).

Найвищий показник післяопераційної летальності спостерігався у групі лівобічних комунікуючих дефектів при герніації кишечника, шлунка і печінки, статистичної значущості набула відмінність при порівнянні лише з групою комунікуючих лівобічних дефектів із герніацією кишечника ( $p=0,017$ ).

Максимальні показники загальної летальності новонароджених дітей отримані в групах комунікуючих правобічних ВДК (71,4%) і лівобічних із герніацією кишечника, шлунка і печінки (61,5%). Статистичної значущості набули відмінності показників загальної летальності між групою лівобічних кил із герніацією кишечника, шлунка і печінки відносно груп некомунікуючих лівобічних дефектів ( $p=0,0044$ ), комунікуючих із герніацією кишечника ( $p=0,0016$ ), а також із герніацією кишечника і шлунка ( $p=0,0183$ ). Для групи правобічних комунікуючих кил відмінності були вірогідними відносно груп із некомунікуючими лівобічними дефектами ( $p=0,0055$ ) та комунікуючими з герніацією кишечника ( $p=0,0014$ ).

Частота раннього звернення (до 22 тижнів) хоч і була більшою в групах лівобічних комунікуючих кил із герніацією кишечника і шлунка, а також з герніацією кишечника, шлунка і печінки порівняно з іншими анатомічними варіантами, але статистичної значущості ці відмінності не набули, імовірно, через відносно невелику кількість пацієнтів.

Порівняння показників легеневих індексів при різних анатомічних варіантах лівобічних ВДК показало таке. Середні показники відношення площі легені до нормативної, ЛФІ, LHR (розрахованого за методом діаметрів і методом

мануального обведення площі), а також о/е LHR (за двома методами) в групах лівобічної некомунікуючої ВДК та лівобічної комунікуючої з герніацією кишечника були максимальними, і при порівнянні достовірно не різнилися. Мінімальні за значенням індекси визначалися при лівобічних комунікуючих ВДК із герніацією кишечника, шлунка і печінки; дещо більші — при герніації кишечника і шлунка. Відмінності легеневих індексів при порівнянні останніх двох груп між собою, а також із групами некомунікуючих кил, кил із гернійованим кишечником були статистично високодостовірними. Різниця показників L/T R також була достовірною, за винятком комунікуючих лівобічних ВДК із герніацією кишечника, а також із герніацією кишечника і шлунка — в цих групах отримані подібні середні показники L/T R.

Зважаючи на відмінності порогових показників легеневих індексів при правобічних діафрагмальних килах, порівняння з даними в групах лівобічних кил не проводилося, результати розрахунків наведено в таблиці 2 з референтною метою.

Порівняння ПЛІ, розрахованого для 6 випадків правобічних комунікуючих дефектів, 10 лівобічних комунікуючих та 5 некомунікуючих лівобічних ВДК, при яких відмічалася герніація печінки, показало високодостовірні відмінності між трьома групами.

Частота багатоводдя була різною в різних анатомічних групах, але статистичної значущості ці відмінності не набули. Маловоддя спостерігалось дуже рідко.

Порівнянні пренатально визначеної позиції шлунку з анатомічними даними показало наступне. При правобічних килах шлунок був розташований у ЧП і пренатально, і постнатально. З 14 випадків некомунікуючих лівобічних дефектів постнатально шлунок визначався в гризовому вмісті у 13 (92,9%) із пацієнтів. Пренатально шлунок у ГК візуалізувався лише у 12 (85,7%) плодів — в 1 випадку відбулася його міграція. Варіанти пренатальної позиції шлунка в цій групі були такими: інтраабдомінальна — 14,3%, інтраторакальна медіальна — 35,7%, інтраторакальна псевдоанатомічна — 50%.

При комунікуючих лівобічних килах з герніацією лише кишечника ( $n=13$ ) в 100% випадків пренатально визначалась інтраабдомінальна позиція шлунка. У групі з верифікованою постнатально герніацією шлунка та кишечника в ГК ( $n=18$ ) шлунок розташовувався у ЧП під час останнього УЗД в 27,8% випадків, у решти



(72,2%) пацієнтів визначалася медіальна і медіальна коса інтрагастрична позиція шлунка. Серед 13 випадків герніації кишечника, шлунка і печінки в 7,7% визначалася медіальна коса позиція шлунка, у 53,8% — центрально-вентральна, у 7,7% — поперечна, у 15,4% — центрально-дорсальна, у 7,7% — ретрокардіальна, у 7,7% позиція шлунка не була ідентифікована.

Узагальнюючи наведені дані, слід зазначити, що псевдоанатомічна позиція шлунка є типовою для некомунікуючих лівобічних ВДК, і не визначалася в жодному випадку при інших анатомічних варіантах. Медіальна позиція шлунка відмічалася як при некомунікуючих, так і при комунікуючих дефектах, але не в разі герніації печінки в ГК при останніх. Центрально-вентральна, центрально-дорсальна, поперечна і ретрокардіальна позиції шлунка ідентифікувалися виключно при лівобічних комунікуючих дефектах із герніацією печінки В 1 випадку при медіальній косій позиції шлунка та в 1 — при вентрально-дорсальній на пренатальному етапі наявність печінки в ГК не була чітко визначена, а постнатально виявлена герніація краю лівої долі печінки в першому випадку та невеликої частки печінки — в останньому.

Проаналізовано варіанти 67 випадків ізольованої ВДК, верифіковані під час оперативних втручань або аутопсій. За результатами виділено 7 анатомічних груп: 1) лівобічні некомунікуючі (20,9%); 2) лівобічні комунікуючі з герніацією лише кишечника (19,4%); 3) кишечника і шлунка (26,9%); 4) кишечника, шлунка і частини печінки (19,4%); 5) правобічні некомунікуючі (1,5%); 6) правобічні комунікуючі (10,4%); 7) двобічні комунікуючі (1,5%). Незважаючи на анатомічну неоднорідність групи лівобічних некомунікуючих дефектів, сприятливі клінічні наслідки дають змогу не проводити додаткового поділу на підгрупи.

Найкращі постнатальні перспективи існують при лівобічних некомунікуючих ВДК та комунікуючих із герніацією в ГК лише петель кишечника. Високі показники виживання пацієнтів із подібними анатомічними варіантами зареєстровані також в інших дослідженнях [18,28]. При лівобічних комунікуючих

дефектах із герніацією кишечника, шлунка і печінки, а також при правобічних комунікуючих ВДК перспективи для новонароджених дітей найгірші.

З огляду на високу клініко-анатомічну варіабельність ВДК, коректно обрати тактику ведення вагітності, пологів та спеціалізованої допомоги новонародженим дітям можна лише за умови чіткого визначення ситуації в конкретному випадку. Наслідком некоректного вибору тактики спеціалізованої допомоги є оперативне лікування пацієнтів із заздалегідь несприятливим прогнозом, що призводить до високих показників післяопераційної летальності.

Стандартизоване пренатальне обстеження з оцінкою специфічних прогностичних параметрів дає змогу уточнити діагноз. Існуюча методологія, з акцентом на вимірювання легень, має певні обмеження. Розподіл на групи відповідно до анатомічного варіанта може бути важливим удосконаленням способів стратифікації пацієнтів за ступенем ризику несприятливих наслідків.

## Висновки

Аналіз постнатально верифікованих випадків ВДК показав значну анатомічну варіабельність цієї патології, дав змогу виділити основні типові варіанти, оцінити клінічні наслідки і результати пренатальних досліджень при кожному з них. Найвищі показники летальності та найменша частота оперативної корекції спостерігалися при комунікуючих правобічних дефектах і при комунікуючих лівобічних з одночасною герніацією в ГК кишечника, шлунка і печінки. Найкращі наслідки реєструвалися при некомунікуючих дефектах або при герніації в ГК лише петель кишечника. Оцінка анатомічних типів є важливою складовою сучасних способів прогнозування постнатальних наслідків при ВДК. Пренатальне визначення позиції шлунка може стати основою для пренатальної диференціації клініко-анатомічних варіантів патології.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Ackerman KG, Vargas SO, Wilson JA, Jennings RW, Kozakewich HP, Pober BR. (2012). Congenital diaphragmatic defects: proposal for a new classification based on observations in 234 patients. *Pediatr Dev Pathol.* 15 (4): 265-274. URL: <https://doi.org/10.2350/11-05-1041-OA.1>.
- Antypkin YuH, Slepov OK, Veselskiy VL, Gordienko Yu, Hrasukova NI, Avramenko TV, Soroka VP, Slepova LF, Ponomarenko OP. (2014). Suchasni orhanizatsiino-metodychni pidkhody do perynatalnoi diahnostyky ta khirurhichnogo likuvannya pryrodzhenykh vitalnykh vad rozvytku u novonarodzenykh ditei v umovakh perynatalnoho tsentru. *Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy.* 20 (2):189–199. [Антипкін ЮГ, Слєпов ОК, Весельський ВЛ, Гордієнко ІЮ, Грасюкова НІ, Авраменко ТВ, Сорока ВП, Слєпова ЛФ, Пономаренко ОП. (2014). Сучасні організаційно-методичні підходи до перинатальної діагностики та хірургічного лікування природжених вітальних вад розвитку у новонароджених дітей в умовах перинатального центру. *Журнал Національної академії медичних наук України.* 20 (2): 189–199].
- Basta AM, Lusk LA, Keller RL, Filly RA. (2016). Fetal Stomach Position Predicts Neonatal Outcomes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Diagn Ther.* 39 (4): 248–255. doi: 10.1159/000440649.
- Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. (2018). Right versus left congenital diaphragmatic hernia — What's the difference? *J Pediatr Surg.* 53: 113–117. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.027.
- Cohen-Katan S, Newman-Heiman N, Staretz-Chacham O, Cohen Z, Neumann L, Shany E. (2009). Congenital diaphragmatic hernia: short-term outcome. *Isr Med Assoc J.* 11 (4): 219–224.
- Cordier AG, Russo FM, Deprest J, Benachi A. (2020). Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Semin Perinatol.* 44 (1): 51163. doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.002.
- Gordienko IY, Grebinichenko GO, Slepov OK, Veselskiy VL, Tarapurova OM, Nidelchuk OV, Nosko AO. (2013). New lung-to-femur index in prenatal diagnosis of fetal lung hypoplasia. *Health of woman.* 9: 143–146. [Гордієнко ІЮ, Гребініченко ГО, Слєпов ОК, Весельський ВЛ, Тарапурова ОМ, Нідельчук ОВ, Носко АО. (2013). Новий легенево-феморальний індекс в пренатальній діагностиці гіпоплазії легень у плода. *Здоров'я жінки.* 9: 143–146].
- Gordienko IY, Grebinichenko GO, Tarapurova OM, Velychko AV. (2019). Variants of prenatal ultrasound imaging of congenital diaphragmatic hernia in the fetus. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* 4: 12–21. [Варіанти пренатальної ультразвукової картини при вродженій діафрагмальній килі у плода. Гордієнко ІЮ, Гребініченко ГО, Тарапурова ОМ, Величко АВ. (2018). Варіанти пренатальної ультразвукової картини при вродженій діафрагмальній килі у плода. *Лучевая диагностика, лучевая терапия.* 4: 12–21]. URL: <http://rdrt.com.ua/index.php/journal/article/view/242>.
- Gordienko IY, Grebinichenko GO, Tarapurova OM. (2020). Variants of stomach position in different types of congenital diaphragmatic hernia in the fetus. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* 2: 7–17 [Гребініченко ГО, Гордієнко ІЮ, Тарапурова ОМ. (2020). Варіанти розташування шлунку при різних типах вродженої діафрагмальної кили у плода. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* 2: 7–17]. URL: <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-2-1>.
- Grebinichenko GO, Gordienko IY, Tarapurova OM, Slepov OK, Veselskiy VL, Nidelchuk OV, Nosko AO, Velychko AV. (2014). An assessment of the degree of fetal lung hypoplasia with two-dimensional ultrasound. *Perinatologia i pediatriya.* 3: 21–25. [Гребініченко ГО, Гордієнко ІЮ, Тарапурова ОМ, Слєпов ОК, Весельський ВЛ, Нідельчук ОВ, Носко АО, Величко АВ. (2014). Визначення ступеня гіпоплазії легень у плода при двовимірному ультразвуковому дослідженні. *Перинатологія та педіатрія.* 3: 21–25]. doi: 10.15574/PP.2014.59.21.
- Grebinichenko GO, Gordienko IY, Tarapurova OM, Slepov OK. (2019). Two-dimensional ultrasound examination for assessment of the degree of liver herniation into the chest in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 4 (80): 10–15. [Гребініченко ГО, Гордієнко ІЮ, Тарапурова ОМ, Слєпов ОК. (2019). Можливість двовимірного ультразвукового дослідження для оцінки ступеня герніації печінки в грудну клітку при вродженій діафрагмальній килі у плода *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 4 (80): 10–15]. doi: 10.15574/PP.2019.80.10.
- Hasegawa T, Kamata S, Imura K, Ishikawa S, Okuyama H, Okada A, Chiba Y. (1990). Use of lung-thorax transverse area ratio in the antenatal evaluation of lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Clin Ultrasound.* 18: 705–709.
- Ibiroga ER, Novoa Y, Novoa VA, Sutton LF, Neis AE, Marroquin AM, Coleman TM, Praska KA, Freimund TA, Ruka KL, Warzala VL, Sangi-Haghpeykar H, Ruano R. (2019). Standardization and reproducibility of sonographic stomach position grades in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *J Clin Ultrasound.* 47 (9): 513–517. doi: 10.1002/jcu.22759.
- Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Eggink A, Vaast P, Allegaert K, Harrison M, Deprest J, Antenatal-CDH-Registry Group. (2007). Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 30 (1): 67–71. URL: <https://doi.org/10.1002/uog.4052>.
- Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. (1971). Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg.* 58 (5): 342–346. URL: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800580507>.
- Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. (2011). Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: a multicenter survey in Japan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 37 (3): 277–282. doi: 10.1002/uog.8892.
- Laudy JA, Wladimiroff JW. (2000). The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 16 (5): 482–494. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00252.x.
- Masahata K, Usui N, Shimizu Y, Takeuchi M, Sasahara J, Mochizuki N, Tachibana K, Abe T, Yamamichi T, Soh H. (2020). Clinical outcomes and protocol for the management of isolated congenital diaphragmatic hernia based on our prenatal risk stratification system. *Journal of pediatric surgery.* 55 (8):1528–1534. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.10.020>.
- Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. (1996). Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 31 (1): 148–151. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(96\)90338-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(96)90338-3).
- Mullassery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. (2010). Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 35 (5): 609–614.
- Putnam LR, Harting MT, Tsao K, Morini F, Yoder BA, Luco M, Lally PA, Lally KP. (2016). Congenital diaphragmatic hernia study group. Congenital diaphragmatic hernia defect size and infant morbidity at discharge. *Pediatrics.* 138 (5): e20162043. doi: 10.1542/peds.2016–2043.
- Razumovskiy AY, Mokrushina OG, Belyayeva ID, Levitskaya MV, Shumikhin VS, Afukov II, Smirnova SV. (2012). Srovnitelnyy analiz lecheniya novorozhdennoy s vrozhdennoy diafragmalnoy gryzhey posle plastiki diafragmy otkrytym i endoskopicheskim sposobami. *Dersaya hirurgiya.* 3: 4–8. [Разумовский, АЮ, Мокрушина ОГ, Беляева ИД, Левитская МВ, Шумихин ВС, Афуков ИИ, Смирнова СВ. (2012). Сравнительный анализ лечения новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей после пластики диафрагмы открытым и эндоскопическим способами. *Детская хирургия.* 3: 4–8].
- Ruano R, Takashi E, Da Silva W, Campos JADB, Tannuri U, Zugaib M. (2012). Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 39 (1): 42–49.
- Sananes N, Britto I, Akinkuotu AC, Olutoye OO, Cass DL, Sangi-Haghpeykar H, Lee TC, Cassidy CI, Mehollin-Ray A, Welty S, Fernandes C, Belfort MA, Lee W, Ruano R. (2016). Improving the Prediction of Neonatal Out-

- mes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia by Direct and Indirect Sonographic Assessment of Liver Herniation. J Ultrasound Med. 35 (7): 1437–1443. doi: 10.7863/ultra.15.07020.
25. Sarac M, Bakal U, Tartar T, Canpolat S, Kara A, Kazez A. (2018). Bochdalek hernia and intrathoracic ectopic kidney: Presentation of two case reports and review of the literature. Niger J Clin Pract. 21 (5): 681–686. doi: 10.4103/njcp.njcp\_217\_17.
  26. Slepov OK, Ponomarenko OP, Soroka VP, Slepova LF, Khristenko VV, Gordienko IY, Tarapurova OM, Lutsenko SV, Dzham OP, Zhuravel AO. (2011). Prychyny pryrodnoji smertnosti novonarodzhennykh z pryrodzhenoio diafragmalnoiu gtyzheiu. Perinatologiya i pediatriya. 3: 25–27. [Слепов ОК, Пономаренко ОП, Сорока ВП, Слепова ЛФ, Христенко ВВ, Гордієнко ІО, Тарাপурова ОМ, Луценко СВ, Джам ОП, Журавель АО. (2011). Причини природної смертності новонароджених з природженою діафрагмальною грижею. Перинатологія і педіатрія. 3: 25–27].
  27. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, Storme L, Deprest J, Schaible T, van Heijst A, Tibboel D, CDH EURO Consortium. (2016). Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus — 2015 Update. Neonatology. 110 (1): 66–74. URL: <https://doi.org/10.1159/000444210>.
  28. Spaggiari E, Stirnemann J, Bernard JP, De Saint Blanquat L, Beaudoin S, Ville Y. (2013). Prognostic value of a hernia sac in congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol. 41 (3): 286–290. doi: 10.1002/uog.11189.
  29. The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative; Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey M, Brindle M, Chiu P, Cogswell A, Dakshinamurti S, Flageole H, Keijzer R, McMillan D, Oluyomi-Obi T, Pennaforte T, Perreault T, Piedboeuf B, Riley SP, Ryan G, Synnes A, Traynor M. (2018). Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. CMAJ. 190 (4): E103–E112. URL: <https://doi.org/10.1503/cmaj.170206>.
  30. Werneck Britto IS, Olutoye OO, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassidy CI, Mehollin-Ray A, Welty S, Fernandes C, Belfort MA, Lee W, Ruano R. (2015). Quantification of liver herniation in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia using two-dimensional ultrasonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 46: 150–154.

## Відомості про авторів:

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

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

**Слепов Олексій Костянтинович** — засл. лікар України, д.мед.н., проф., керівник Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000000269761209>.

**Журавель Андрій Олегович** — лікар патологоанатом дитячий вищої категорії патологоанатомічного відділення ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-26-32.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2020 р.; прийнята до друку 12.12.2020 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-adress.



В.І. Снісарь<sup>1</sup>, О.О. Власов<sup>2</sup>, І.О. Македонський<sup>3</sup>

## Аналіз факторів ризику при різних видах анестезіологічного супроводу новонароджених і немовлят із хірургічною патологією

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро<sup>2</sup>КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», м. Дніпро, Україна<sup>3</sup>КП «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини імені професора М.Ф. Руднева» ДОР», м. Дніпро, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 28-34; doi 10.15574/PP.2020.84.28

**For citation:** Snisar VI, Vlasov OO, Makedonskyi IA. (2020). Analysis of risk factors for different types of anesthetic support of newborns and infants with surgical pathology. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 28-34. doi 10.15574/PP.2020.84.28

Якісний анестезіологічний супровід при хірургічній корекції природжених вад внутрішніх органів і протягом післяопераційного періоду в новонароджених і немовлят ускладнюється супутніми захворюваннями. А такі захворювання значно впливають на процеси метаболізму, газообміну, гомеостазу, церебральної, периферійної гемодинаміки тощо до, під час і після хірургічного втручання.

**Мета** — виявити провідні фактори ризику, що асоціюються зі смертельними випадками при різних видах анестезіологічного супроводу новонароджених і немовлят за хірургічної корекції природжених вад розвитку.

**Матеріали та методи.** До ретроспективного дослідження залучено новонароджених із природженими вадами розвитку хірургічного профілю, а також немовлят, які отримували поетапне хірургічне лікування з приводу природжених вад розвитку залежно від комбінованого анестезіологічного супроводу (інгалаційне + регіональне знеболювання; інгалаційне + внутрішньовенне знеболювання). Дослідження проведено за такими етапами: 1) до хірургічного лікування та анестезіологічного супроводу, 2) введення дитини в наркоз, 3) травматичний етап операції, 4) упродовж 1 год після операції, 5) через 24 год після операції. Фактори ризику визначено методом простої логістичної регресії з розрахунком відношення шансів, 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

**Результати.** За результатами простого логістичного регресійного аналізу, в дітей з природженими вадами розвитку ризик смертельного випадку до, під час, одразу та через 24 год після операційного втручання на тлі комбінованої анестезії зростає в разі відхилень від норми таких функціональних показників життєдіяльності організму: знижених периферійної сатурації — на всіх етапах хірургічного супроводу (в 7,8–15,0 раза) і церебральної оксигенації дитини — в момент індукції в наркоз та в післяопераційний період (у 10,8 раза — на 2-му етапі; до 72,0 раза — на 4-му етапі); підвищеного діастолічного артеріального тиску — на етапі індукції дитини в наркоз (в 1,6 раза).

**Висновки.** Для запобігання ризику смерті при різних видах анестезії в дітей з природженими вадами розвитку доцільно під час хірургічного лікування більш прискіпливо контролювати показники артеріального тиску, церебральної, периферійної оксиметрії та своєчасно корегувати порушений стан дитини.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** новонароджені, немовлята, природжені вади розвитку, анестезія, фактори ризику.

### Analysis of risk factors for different types of anesthetic support of newborns and infants with surgical pathology

V.I. Snisar<sup>1</sup>, O.O. Vlasov<sup>2</sup>, I.A. Makedonskyi<sup>3</sup><sup>1</sup>SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro<sup>2</sup>KP «Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital» DOS», Dnipro, Ukraine<sup>3</sup>KP «Dnepropetrovsk Specialized Clinical Medical Center for Mother and Child named after Professor N.F. Rudnev «DOS», Dnipro, Ukraine

High-quality anesthetic support during surgical correction of congenital malformations of internal organs and the postoperative period in newborns and infants is complicated by concomitant diseases, significantly affects the processes of metabolism, gas exchange, homeostasis, cerebral, peripheral hemodynamics, etc. before, during and after the surgical intervention.

**Purpose** — to identify the leading risk factors associated with death in various types of anesthetic support for newborns and infants during surgical correction of congenital malformations.

**Materials and methods.** The retrospective study included newborns with congenital malformations of the surgical profile, as well as infants who received and continued stepwise surgical treatment for congenital malformations, depending on the chosen combined anesthetic accompaniment (inhalation + regional anesthesia and inhalation + intravenous anesthesia). The study was carried out in the following stages: 1) to conduct surgical treatment and anesthetic support, 2) introduction of the child into anesthesia, 3) the traumatic stage of the operation, 4) within 1 hour after the operation, 5) 24 hours after the operation. Risk factors were determined by simple logistic regression with the calculation of the odds ratio, 95% confidence interval (95% CI).

**Results.** Among the functional indicators of the vital functions of the body of children with congenital disorders before, during, immediately and 24 hours after surgery against the background of combined anesthesia, with a simple logistic regression analysis, the chance of a fatal case increases with deviations from the norm of peripheral saturation — at all stages of surgical support (7.8–15.0 times); cerebral oxygenation of the child — at the moments of induction into anesthesia and in the postoperative period (10.8 at the stage 2, 72.0 times at the stage 4); increased diastolic blood pressure at the stage of induction of the child into anesthesia (1.6 times).

**Conclusions.** To prevent the chances of death under various types of anesthesia for children with congenital malformations during surgical treatment, it is advisable to more closely monitor blood pressure, cerebral, peripheral oximetry and promptly correct the impaired condition of the child.

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** newborns, infants, congenital malformations, anesthesia, risk factors.

## Анализ факторов риска при различных видах анестезиологического сопровождения новорожденных и младенцев с хирургической патологией

В.И. Снисарь<sup>1</sup>, А.А. Власов<sup>2</sup>, И.А. Македонский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

<sup>2</sup>КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС», Украина

<sup>3</sup>КП «Днепропетровский специализированный клинический медицинский центр матери и ребенка имени профессора Н.Ф. Руднева» ДООС», г. Днепр, Украина

Качественное анестезиологическое сопровождение при хирургической коррекции врожденных пороков внутренних органов и в течение послеоперационного периода у новорожденных и младенцев осложняется сопутствующими заболеваниями. А такие заболевания значительно влияют на процессы метаболизма, газообмена, гомеостаза, церебральной, периферической гемодинамики и другое до, во время и после хирургического вмешательства.

**Цель** — выявить ведущие факторы риска, ассоциирующиеся со смертельным исходом при различных видах анестезиологического сопровождения новорожденных и младенцев при хирургической коррекции врожденных пороков развития.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены новорожденные с врожденными пороками развития хирургического профиля, а также младенцы, которые получали поэтапное хирургическое лечение по поводу врожденных пороков развития в зависимости от выбранного комбинированного анестезиологического сопровождения (ингалиционное + региональное обезболивание; ингалиционное + внутривенное обезболивание). Исследование проведено по следующим этапам: 1) до хирургического лечения и анестезиологического сопровождения, 2) введение ребенка в наркоз, 3) травматический этап операции, 4) в течение 1 часа после операции, 5) через 24 часа после операции. Факторы риска определены методом простой логистической регрессии с расчетом отношения шансов, 95% доверительного интервала (95% ДИ).

**Результаты.** По результатам простого логистического регрессионного анализа, у детей с врожденными пороками развития риск смертельного случая до, во время, сразу и через 24 часа после операционного вмешательства на фоне комбинированной анестезии возрастает при отклонениях от нормы следующих функциональных показателей жизнедеятельности организма: периферийной сатурации — на всех этапах хирургического сопровождения (в 7,8–15,0 раза); церебральной оксигенации ребенка — в момент индукции в наркоз и в послеоперационный период (в 10,8 раза — на 2-м этапе; до 72,0 раза — на 4-м этапе); повышенного диастолического артериального давления — на этапе индукции ребенка в наркоз (в 1,6 раза).

**Выводы.** Для предотвращения риска смерти при различных видах анестезии детей с врожденными пороками развития целесообразно в течение хирургического лечения более тщательно контролировать показатели артериального давления, церебральной, периферической оксиметрии и своевременно корректировать нарушенное состояние ребенка.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** новорожденные, младенцы, врожденные пороки развития, анестезия, факторы риска.

В умовах щорічного скорочення чисельності населення України, низького рівня народжуваності пріоритетом соціальної політики держави і одним з основних напрямів діяльності МОЗ України є формування і збереження здоров'я дітей. Значну роль у формуванні здоров'я нації відіграє охорона здоров'я матері і дитини, як найважливіша складова сучасної медицини в Україні [9].

За даними Державної служби статистики України, у 2019 р. в Україні народилися живими 294 148 немовлят (на 105,2 тис. менше, ніж у 2015 р.). Передчасно народжених у 2019 р. було 17 055 дітей, що становить 5,8% від загальної кількості народжених живими (для порівняння: у 2018 р. народилися недоношеними 5,2% від загальної кількості народжених живими) [5].

Відображенням загальних демографічних процесів є зниження кількості народжених живими у Дніпропетровській області: у 2019 р. народилися живими 22 117 дітей, що на 10 420 менше, ніж у 2015 р. Дещо вищою, порівняно із загальнодержавними показниками, була частка передчасно новонароджених дітей. У 2019 р. передчасно народилися 1442 дитини, що становить 6,5% від загальної кількості народжених в області. Тоді як у 2015 р. передчасно народжених дітей було

2225, що відповідало 6,8% від загального числа новонароджених в області [5].

Особливої уваги за несприятливої демографічної ситуації в Україні заслуговують природжені вади розвитку (ПВР) та спадкові захворювання в новонароджених. Рівень цієї патології залишається високим за негативної тенденції — 23,05–25,99%. Дніпропетровська область не є винятком. Так, у 2019 р. у Дніпропетровському регіоні народилися 812 (36,71%) дітей з природженими аномаліями, з них 11,2% — вади кишечника, органів травлення, сечостатевої системи. Зважаючи на те, що в структурі хірургічних захворювань велику частку становлять діти з природженими вадами шлунково-кишкового тракту (ШКТ), діафрагми, нирок, хірургію новонароджених вважають пріоритетним напрямом у галузі дитячої хірургії [3].

У 2019 р. в неонатальному центрі Комунального підприємства «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері і дитини імені проф. М.Ф. Руднева» ДОР» (КП «ДСКМЦМТ імені проф. М.Ф. Руднева» ДОР») перебували на лікуванні 190 дітей із ПВР та захворюваннями новонароджених, які потребували динамічного спостереження хірурга (проти 203 немовлят у 2015 р.). З них у 2019 р. 88 (46,3%) дітей прооперовано (проти

81 (40%) дитини у 2015 р.). Тож, незважаючи на зменшення абсолютної кількості дітей з ПВР, кількість випадків вад, які потребують невідкладної хірургічної корекції, зросла [7].

Жодне хірургічне втручання неможливе без анестезії, а сучасні методи анестезії є ефективними та максимально безпечними для пацієнта. Основним завданням анестезії є максимальний контроль стрес-відповіді організму на хірургічну агресію для поліпшення результатів лікування в подальшому.

Якісний анестезіологічний супровід під час хірургічної корекції природжених вад внутрішніх органів та в післяопераційний період у новонароджених і немовлят ускладнюється супутніми захворюваннями. За даними літератури, 50% доношених дітей з ПВР народилися з вродженою гіпотрофією або ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, новонароджені з вадами ШКТ мають меншу довжину, масу, окружність голови і масу плаценти при народженні [6]. Частота виявлення гострого дистресу плода та асфіксії новонароджених із ПВР досить висока і коливається в межах від 13,2% до 24,0%. Особливо часто виникає дистрес у плодів із ПВР серцево-судинної системи та спинномозковими грижами [2]. Серед захворювань, що ускладнюють проведення анестезії та характерні для новонароджених із ПВР у ранньому неонатальному періоді, найчастіше спостерігаються ознаки внутрішньоутробної інфекції, перинатальні ураження центральної нервової системи постгіпоксичного генезу, серцево-судинна і дихальна недостатність [2,6,8]. Ці стани значно впливають на процеси метаболізму, газообміну, гомеостазу, церебральної, периферійної гемодинаміки тощо в дитини до, під час і після хірургічного втручання.

Стресорний вплив на організм дитини з ПВР при тяжких супутніх і фонових патологіях, яким і є операційна травма та анестезіологічний супровід, спричиняє активацію нейроендокринної системи, яка прагне привести у відповідність метаболізм, гомеостаз зі зміненими умовами існування організму. Складна нейрогуморальна реакція організму на стрес не завжди є абсолютною і оптимальною, тому потребує безпосереднього контролю та своєчасної корекції. Гормональні, метаболічні зрушення можуть викликати зміни в системній гемодинаміці, мозковому кровообігу, церебральній оксигенації тощо. Тому вивчення факторів ризику та їхнього впливу на функціональні показники життєдіяльності організму

в разі анестезії на всіх етапах операційного втручання дадуть змогу запобігти реалізації ускладнень і випадкам смерті в дітей.

**Мета** дослідження — виявити провідні фактори ризику, що асоціюються зі смертельними випадками при різних видах анестезіологічного супроводу новонароджених і немовлят за хірургічної корекції ПВР.

### Матеріали та методи дослідження

До ретроспективного дослідження залучено новонароджених із ПВР хірургічного профілю, а також немовлят, які отримували поетапне хірургічне лікування з приводу ПВР. До дослідження не залучено дітей з ургентною хірургічною патологією (кровотечі, розрив паренхіматозних органів тощо), дітей, хто (через тривалість передопераційної підготовки) не міг отримати обстеження в повному обсязі в передопераційному періоді, а також немовлят в агональному стані.

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

Розподіл новонароджених і немовлят за групами розпочато після госпіталізації до КП «ДСКМЦМТ імені проф. М.Ф. Руднева» ДОР» з приводу планового або екстреного оперативного лікування ПВР хірургічного профілю. Формування груп проведено за умов анестезіологічного супроводу дітей. Сформовано 2 групи дітей залежно від обраного комбінованого анестезіологічного супроводу: I група — 50 новонароджених і немовлят, яким проведено анестезію інгаляційним + регіональним знеболюванням; II група — 50 дітей з анестезією інгаляційним + внутрішньовенним знеболюванням.

За характером ПВР у дослідженні взяли участь 100 дітей з такою патологією: вади стравоходу — 11, непрохідність кишечника — 13, ембріональна грижа — 7, гастрошизис — 7, пухлини — 24, інші кишкові вади — 9, аноректальні вади — 16, вади легенів — 13.

Дослідження проведено за такими етапами: 1) до хірургічного лікування та анестезіологічного супроводу (початок); 2) введення дитини в наркоз (індукція); 3) травматичний етап операції (середина операції або максимально болісний етап хірургічного втручання); 4) післяопераційний період (протягом 1 год після транспортування дитини до відділення



Таблиця 1

## Визначення і ранги прогностичних змінних, пов'язаних зі смертельними випадками

Прогностичні змінні	Визначення і ранги	Прогностичні змінні	Визначення і ранги
SpO <sub>2</sub> (1-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ сист. (1-й етап) підвищений	1 – норма, 0 – не норма
SpO <sub>2</sub> (2-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ сист. (1-й етап) знижений	1 – норма, 0 – не норма
SpO <sub>2</sub> (3-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ сист. (2-й етап) підвищений	1 – норма, 0 – не норма
SpO <sub>2</sub> (4-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ сист. (2-й етап) знижений	1 – норма, 0 – не норма
Вік	1 – до 28 міс. 0 – після 28 міс	АТ сист. (3-й етап) підвищений	1 – норма, 0 – не норма
rSO <sub>2</sub> прав. (1-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ сист. (3-й етап) знижений	1 – норма, 0 – не норма
rSO <sub>2</sub> лів. (1-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ сист. (4-й етап) підвищений	1 – норма, 0 – не норма
rSO <sub>2</sub> прав. (2-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ сист. (4-й етап) знижений	1 – норма, 0 – не норма
rSO <sub>2</sub> лів. (2-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ сист. (5-й етап) підвищений	1 – норма, 0 – не норма
rSO <sub>2</sub> прав. (3-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ сист. (5-й етап) знижений	1 – норма, 0 – не норма
rSO <sub>2</sub> лів. (3-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ діаст. (1-й етап) підвищений	1 – норма, 0 – не норма
rSO <sub>2</sub> прав. (4-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ діаст. (1-й етап) знижений	1 – норма, 0 – не норма
rSO <sub>2</sub> лів. (4-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ діаст. (2-й етап) підвищений	1 – норма, 0 – не норма
rSO <sub>2</sub> прав. (5-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ діаст. (2-й етап) знижений	1 – норма, 0 – не норма
rSO <sub>2</sub> лів. (5-й етап)	1 – норма, 0 – не норма	АТ діаст. (3-й етап) підвищений	1 – норма, 0 – не норма

інтенсивної терапії); 5) через 24 год після операції. На 1, 4 і 5-му етапах проведено клініко-біохімічне (частота серцевих скорочень (ЧСС), частота дихання (ЧД), артеріальний тиск (АТ) (систолічний, діастолічний, середній), погодинний діурез; загальний аналіз крові з визначенням рівнів лейкоцитів із формулою, гемоглобіну, гематокриту та еритроцитів, глюкози крові, лактату крові, кислотно-лужного стану (рН, ВЕ), електролітів (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>)) та інструментальне (BIS-моніторинг; стан мозкового кровотоку (ультразвукове дослідження з доплером); церебральна оксиметрія (NIRS – rSO<sub>2</sub>), FiO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub>, PvCO<sub>2</sub>, PexрCO<sub>2</sub>; показники центральної гемодинаміки (ультразвукове дослідження із доплером)) обстеження кожної дитини. На 2 і 3-му етапах – визначення клінічних показників у дітей всіх груп дослідження (ЧСС, ЧД, АТ (систолічний, діастолічний, середній), погодинний діурез), даних церебральної та тканинної оксигенації (rSO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>, рН, ВЕ, PvO<sub>2</sub>, PvCO<sub>2</sub>, PexрCO<sub>2</sub>, ультразвукове дослідження з доплером). Фактори ризику визначено методом простої логістичної регресії з розрахунком відношення шансів (ВШ), 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Коефіцієнт ВШ розраховано за формулою:

$$ВШ = \frac{ad}{bc}, \text{ де:}$$

a – кількість пацієнтів, які померли після операції за наявності фактора ризику;

b – кількість пацієнтів, які вижили після операції за наявності фактора ризику;

c – кількість пацієнтів, які померли після операції за відсутності фактора ризику;

d – кількість пацієнтів, які вижили після операції за відсутності фактора ризику.

Залежною змінною обрано результат операції: – вижив; – помер.

Незалежними обрано такі змінні (після превентивного, ретельно проведеного аналізу):

1. Функціональні показники життєдіяльності організму відповідно до часу операції: SpO<sub>2</sub>, rSO<sub>2</sub>.

2. Біологічні: вік.

3. Медичні: АТ.

Нормальні діапазони обраних показників враховано в таких межах. NIRS – rSO<sub>2</sub>: для новонароджених – 75–95%, немовлят – 62–75%. SpO<sub>2</sub> – 95–100%. АТ для новонароджених: систолічний – 60–96 мм рт. ст.; діастолічний – 40–65 мм рт. ст.; для немовлят: систолічний – 90–112 мм рт. ст.; діастолічний – 50–75 мм рт. ст. [1,4].

Нами в прогностичних моделях незалежною змінною обрано смертельні випадки, а залежними ординарними перемінними – прогностичні змінні, достовірні асоціації яких доведено за допомогою простого регресійного логістичного аналізу. Під час побудови прогностичної моделі смертельних випадків під час операційних втручань проаналізовано асоціації між смертельними випадками та дією факторів ризику.

### Результати дослідження та їх обговорення

Для ідентифікації факторів ризику розглянуто 41 прогностичну змінну, пов'язану з визначенням факторів ризику смертельних випадків. За результатами простого логістич-

Таблиця 2

**Визначені асоціації при анестезії в першій та другій групах між факторами ризику функціональних показників життєдіяльності організму і смертельними випадками**

Фактори ризику	Померло, n=7, абс. (%)	Вижило, n=93, абс. (%)	Відношення шансів (95% ДІ)	p
I група	4 (8,2)	46 (91,8)	1,363 (0,289–6,437)	0,500
II група	3 (6,1)	47 (93,9)		
SpO <sub>2</sub> (1-й етап) не норма	4 (33,3)	8 (66,7)	13,833 (2,621–73,011)	0,004
SpO <sub>2</sub> (1-й етап) норма	3 (3,5)	83 (96,5)		
SpO <sub>2</sub> (2-й етап) не норма	3 (27,3)	8 (72,7)	7,781 (1,474–41,069)	0,029
SpO <sub>2</sub> (2-й етап) норма	4 (4,6)	83 (95,4)		
SpO <sub>2</sub> (3-й етап) не норма	5 (27,8)	13 (72,2)	15,000 (2,628–85,612)	0,002
SpO <sub>2</sub> (3-й етап) норма	2 (2,5)	78 (97,5)		
SpO <sub>2</sub> (4-й етап) не норма	6 (14,0)	37 (86,0)	8,757 (1,012–75,774)	0,027
SpO <sub>2</sub> (4-й етап) норма	1 (1,8)	54 (98,2)		
Вік до 28 міс.	6 (7,2)	78 (92,8)	1,091 (0,122–9,770)	0,709
Вік після 28 міс.	1 (6,7)	15 (93,3)		
rSO <sub>2</sub> прав. (1-й етап) не норма	1 (2,2)	45 (97,8)	0,170 (0,020–1,472)	0,077
rSO <sub>2</sub> прав. (1-й етап) норма	6 (11,5)	46 (88,5)		
rSO <sub>2</sub> лів. (1-й етап) не норма	2 (5,1)	37 (94,9)	0,584 (0,107–3,171)	0,420
rSO <sub>2</sub> лів. (1-й етап) норма	5 (8,5)	54 (91,5)		
rSO <sub>2</sub> прав. (2-й етап) не норма	4 (16,0)	21 (84,0)	4,444 (0,921–21,457)	0,068
rSO <sub>2</sub> прав. (2-й етап) норма	3 (4,1)	70 (95,9)		
rSO <sub>2</sub> лів. (2-й етап) не норма	4 (28,6)	10 (71,4)	10,800 (2,106–55,385)	0,007
rSO <sub>2</sub> лів. (2-й етап) норма	3 (3,6)	81 (96,4)		
rSO <sub>2</sub> прав. (3-й етап) не норма	7 (12,7)	48 (87,3)	0,873 (0,789–0,965)	0,015
rSO <sub>2</sub> прав. (3-й етап) норма	0 (0,0)	43 (100,0)		
rSO <sub>2</sub> лів. (3-й етап) не норма	7 (14,0)	43 (86,0)	0,860 (0,769–0,962)	0,007
rSO <sub>2</sub> лів. (3-й етап) норма	0 (0,0)	48 (100,0)		
rSO <sub>2</sub> прав. (4-й етап) не норма	6 (46,2)	7 (53,8)	72,000 (7,566–685,200)	0,000
rSO <sub>2</sub> прав. (4-й етап) норма	1 (1,2)	84 (98,8)		
rSO <sub>2</sub> лів. (4-й етап) не норма	6 (42,9)	8 (57,1)	62,250 (6,641–583,504)	0,000
rSO <sub>2</sub> лів. (4-й етап) норма	1 (1,2)	83 (98,8)		
rSO <sub>2</sub> прав. (5-й етап) не норма	2 (8,3)	22 (91,7)	1,255 (0,227–6,927)	0,549
rSO <sub>2</sub> прав. (5-й етап) норма	5 (6,8)	69 (93,2)		
rSO <sub>2</sub> лів. (5-й етап) не норма	2 (6,9)	27 (93,1)	0,948 (0,173–5,192)	0,659
rSO <sub>2</sub> лів. (5-й етап) норма	5 (7,2)	64 (92,8)		

ного регресійного аналізу, серед соціальних і медико-демографічних факторів значущим зв'язком був лише соціальний статус: якщо батьки є робітниками, то ризик оперативного втручання в дитини зростає (ВШ=1,4; 95% ДІ: 1,034–2,097). Найбільш значущі фактори наведено в таблиці 1.

Виявлені достовірні фактори, що асоціювалися зі смертельними випадками в простому логістичному регресійному аналізі, підлягали покроковому множинному логістичному регресійному аналізу для ідентифікації достовірних факторів ризику, які в подальшому введено до прогностичних моделей, що стали основою критеріїв для виявлення осіб високого ризику щодо смертельних випадків (табл. 1).

Результати аналізу визначення асоціації при анестезії в I і II групах між факторами ризику

функціональних показників життєдіяльності організму і смертельними випадками наведено в таблиці 2.

За результатами простого логістичного регресійного аналізу, ризик смертельного випадку зростає при відхиленнях від норми (зниженні) таких функціональних показників життєдіяльності організму:

- SpO<sub>2</sub> (1-й етап) — у 13,8 раза (ВШ=13,833, 95% ДІ 2,621–73,011), p=0,004;
- SpO<sub>2</sub> (2-й етап) — у 7,8 раза (ВШ=7,781, 95% ДІ 1,474–41,069), p=0,029;
- SpO<sub>2</sub> (3-й етап) — у 15,0 раза (ВШ=15,000, 95% ДІ 2,628–85,612), p=0,002;
- SpO<sub>2</sub> (4-й етап) — у 8,6 раза (ВШ=8,757, 95% ДІ 1,012–75,774), p=0,027;
- rSO<sub>2</sub> лів. (2-й етап) — у 10,8 раза (ВШ=10,800, 95% ДІ 2,106–55,385), p=0,007;

- rSO<sub>2</sub> прав. (4-й етап) — у 72,0 раза (ВШ=72,000, 95% ДІ 7,566–685,200), p=0,000;
- rSO<sub>2</sub> лів. (4-й етап) — у 62,2 раза (ВШ=62,250, 95% ДІ 6,641–583,504), p=0,000.

Тоді як відхилення показників церебральної оксиметрії (rSO<sub>2</sub> правої і лівої півкулі головного мозку) від норми було на 3-му етапі (середина оперативного втручання, максимально болісний період) лише в 0,9 раза вищим (ВШ=0,873, 95% ДІ 0,789–0,965), p=0,015; та ВШ=0,860, 95% ДІ 0,769–0,962), p=0,007 відповідно), що знижує ризик смертельних випадків.

Під час визначення асоціації між АТ і смертельними випадками в I та II групах встановлено лише один значущий зв'язок — підвищений діастолічний АТ на 2-му етапі дослідження при індукції дитини в наркоз (ризик смертельних випадків зростає в 1,6 раза):

- АТ діастолічний (2-й етап) підвищений — у 1,6 раза (ВШ=1,621, 95% ДІ 0,651–4,036), p=0,004.

## Висновки

Після ідентифікації та оцінки 41 прогностичної змінної, пов'язаної з визначенням факторів ризику смертельних випадків, методом простої логістичної регресії з розрахунком ВШ проведено покроковий множинний логістичний регресійний аналіз для виявлення достовірних факторів, асоційованих зі смертельними випадками. У наведеному дослідженні серед соціальних і медико-демографічних факторів, за результатами простого логістичного регресійного аналізу, значущим зв'язком виявився лише соціальний статус: якщо батьки є робітниками, то ризик оперативного лікування дитини зростає (ВШ=1,4, 95% ДІ 1,034–2,097).

За результатами простого логістичного регресійного аналізу, у новонароджених і немовлят із ПВР ризик смертельних випадків до, під час, одразу та через 24 год після операційного втручання на тлі комбінованої анестезії (інгальційне + регіональне знеболення; інгальційне + внутрішньовенне знеболювання) зростає при відхиленнях від норми таких функціональних показників: периферійної сатурації — на всіх етапах хірургічного супроводу (зниженні в 7,8–15,0 раза); церебральної оксигенації як лівої, так і правої півкулі дитини — в момент індукції в наркоз та в післяопераційний період (зниженні в 10,8 раза — на 2-му етапі; до 72,0 раза — на 4-му етапі); підвищеного діастолічного АТ — на етапі індукції дитини в наркоз (в 1,6 раза). Відхилення показників церебральної оксиметрії (rSO<sub>2</sub>) від норми на 3-му етапі (середина оперативного втручання, максимально болісний період) було лише в 0,9 раза вищим (ВШ=0,873, 95% ДІ 0,789–0,965) p=0,015; ВШ=0,860, 95% ДІ 0,769–0,962) p=0,007 відповідно), що означає знижений ризик смертельних випадків.

Таким чином, для запобігання ризику смертельних випадків при різних видах анестезіологічного супроводу новонароджених і немовлят з ПВР доцільно протягом хірургічного лікування більш прискіпливо контролювати показники АТ (особливо діастолічного), церебральної, периферійної оксиметрії та своєчасно корегувати порушений стан дитини.

У подальших дослідженнях визначені достовірні показники входять до прогностичних моделей, що стануть основою критеріїв для виявлення осіб високого ризику стосовно смертельних випадків.

*Джерела фінансування.* Робота виконана власним коштом.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Balaguru D, Myatt M, Passi V et al. (2010). Normal values of regional oxygen saturation index (rso<sub>2</sub>) in children using near infra-red spectroscopy (NIRS) vary with age. *Circulation*. 122: A10147. URL: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.122.suppl\\_21.A10147](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.122.suppl_21.A10147).
2. Bednarczyk D, Makowska I, Sasiadek MM, Smigiel R. (2014). Somatic mosaicism in esophageal atresia. *Am J Gastroenterology*. 109 (12): 1954–1956. doi: 10.1038/ajg.2014.346.
3. Horbatiuk OM. (2011). Suchasnyy stan khirurhiyi novonarodzhennykh v Ukraini ta perspektyvy rozvytku. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 1 (1): 17–20. [Горбатюк ОМ. (2011). Сучасний стан хірургії новонароджених в Україні та перспективи розвитку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 1 (1): 17–20].
4. McNeill S, Gatenby C, McElroy S, Engelhardt B. (2011, Jan). Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perinatol*. 31 (1): 51–57. doi: 10.1038/jp.2010.71.
5. MOZ Ukrainy. (2020). Monitoryng yakosti Nadannya medychnykh posluh pid chas Reformuvannya akushers'ko-pediatrichnoyi dopomohy naselennyu Ukrainy u zakladakh okhorony zdorov'ya, chto perebuvaют' u sferi upravlinnya MOZ Ukrainy/analitichno-statystychnykh doslidzhenykh. URL: <https://moz.gov.ua/>



- stychnyy dovidnyk techenye 12 misyatsiv 2015–2019 rokiv. Kyiv: 40. [МОЗ України. (2020). Моніторинг якості надання медичних послуг під час реформування акушерсько-педіатричної допомоги населенню України у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України: аналітично-статистичний довідник протягом 12 місяців 2015–2019 років. Київ: 40.].
6. Shankar KR, Brown D, Hughes J et al. (2001). Classification and risk factor analysis of infections in a surgical neonatal unit. *J Pediatr Surg.* 36 (2): 276–281. doi.org/10.1053/jpsu.2001.20688.
  7. Vlasov OO. (2020). Condition of problems of congenital developments and surgical diseases in the newborn in Ukraine and the Dnepropetrovsk region. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 9, 1 (35): 6–13. [Власов ОО. (2020). Стан проблеми природжених вад розвитку та хірургічних захворювань у новонароджених в Україні та Дніпропетровській області. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 9, 1 (35): 6–13]. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.1>.
  8. Ziyaeifard M, Azarfarin R, Ferasatkish R. (2014). New aspects of anesthetic management in congenital heart disease «common arterial trunk». *J Res Med Sci.* 19 (4): 368–374. PMID: 25097611.
  9. Znamenska TK, Vorobiova OV, Dubinina Tyu. (2017). Strategic directions for reconstruction of the health system newborns and children of Ukraine. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 7, 4 (26): 5–12. [Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. (2017). Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 7, 4 (26): 5–12]. doi: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.1.

#### Відомості про авторів:

**Снісарь Володимир Іванович** — д.мед.н., проф. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9.

**Власов Олексій Олександрович** — к.мед.н., генеральний директор КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Адреса: м. Дніпро, вул. Космічна, буд. 13.

<https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>.

**Македонський Ігор Олександрович** — д.мед.н., проф., генеральний директор КП «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини імені проф. М.Ф. Руднева» ДОР». Адреса: м. Дніпро, прос. Пушкіна, 26.

Стаття надійшла до редакції 13.08.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2020 р.

#### 22<sup>nd</sup> Annual Congress on

## Neonatology & Pediatrics

April 06-07, 2021 Webinar

Conference Series LLC Ltd is pleased to welcome you to our «22<sup>nd</sup> Annual Congress on Neonatology & Pediatrics» which is to be held on **April 06-07, 2021 Webinar** will be a creative and strengthening International gathering mirroring the course of Pediatrics in the 21st century in a protected yet energizing condition that offers an extensive variety of preoccupations to members of all foundations. This meeting gives a magnificent chance to talk about the most recent advancements latest developments within the field.

Neonatology & Pediatrics 2021 featuring the topic "**Promoting the new innovative thoughts in Neonatology & Pediatrics Research**" gives a great chance to share views, exchange knowledge and establish research collaborations & networking.

Neonatology & Pediatrics 2021 consider the foremost recent and exciting innovations in each side of analysis giving a noteworthy chance for Pediatricians across the world to satisfy, arrange, and discuss new logical advancements. The concept of this congress and program was made for Neonatologists operating in Primary and Secondary Care, and also for specialists of medical specialty, pediatric Surgeons, family practice Doctors, General Practitioners, Nurse Practitioners, Researchers and Policy manufacturers.

We like wise respect the cooperation of Presidents, CEO's, Delegates and Industrial administrators from Pharma and Health care divisions making the meeting an ideal stage to arrange, share perspectives and information through interactive keynote, plenary, posters and B2B discussions.

#### Why to attend?

Neonatology & Pediatrics 2021 is among the World's driving Scientific Conference. The two-day occasion on Neonatology and Pediatric care conference will have 40+ Scientific and specialized sessions and sub-sessions on bleeding edge examination and most recent exploration developments in the field of Neonatology and Pediatric Care over the globe. This year Neonatology & Pediatrics 2021 will include 12 noteworthy sessions intended to offer far reaching sessions that locate current advancements in different field of Neonatology

**More information:** <https://neonatologycongress.pediatricconferences.com/>

УДК 614.254+658.562+159.922

**Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, Ю.П. Нерознак**

## **Роль профілактики дефіциту вітаміну D у поліпшенні акушерських, перинатальних та віддалених результатів**

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 35-40; doi 10.15574/PP.2020.84.35

**For citation:** Davydova IuV, Lymanska Alu, Neroznak YuP. (2020). The role of vitamin D deficiency prevention in improving obstetric, perinatal and long-term outcomes. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 35-40. doi 10.15574/PP.2020.84.35

Профілактиці дефіцитних станів під час вагітності приділяється велика увага, оскільки вони негативно впливають не лише на метаболічні процеси, у тому числі в фетоплацентарному комплексі, але й на стан плода, новонародженого, фізичний та розумовий розвиток дитини в подальшому житті. Узагальнюючи рекомендації щодо застосування вітаміну D під час вагітності, слід зауважити, що звичайна профілактична доза становить 400 МО/добу з першого триместру. Однак потрібно розглянути можливість використання коригувальних доз у другому і третьому триместрах, коли відбувається ріст та розвиток скелету плода.

Висока доза вітаміну D (2000 МО/добу) рекомендована жінкам із групи високого ризику розвитку гіпертензивних ускладнень вагітності (пreeклampsia в анамнезі, зокрема та, що виникла в терміні до 28 тижнів, артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок), а також вагітним із коморбідністю (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, серцево-судинна патологія, запальні захворювання кишечника, онкологічна патологія).

Для жінок із групи ризику дефіциту вітаміну D рекомендована доза становить щонайменше 1000 МО/добу.

У разі підтвердженого дефіциту вітаміну D (<25–30 нмоль/л) застосовується коригувальна доза 2000–4000 МО/добу протягом 11 тижнів для забезпечення кумулятивної дози близько 150 000 або 300 000 одиниць у другому або третьому триместрах.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України представлена достатня кількість препаратів вітаміну D, серед яких слід звернути увагу на «Олідетрим» (Польфарма, Польща) у формі масляного розчину в капсулах, яка забезпечує повноту його всмоктування і засвоєння. Залежно від дозування кожна капсула препарату містить 2000 МО або 4000 МО вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферолу).

Окрім жиророзчинної форми, в Україні зареєстрований та успішно застосовується препарат вітаміну D Аквадетрим® (Польфарма, Польща) — унікальна форма випуску вітаміну D<sub>3</sub> на основі наноміцел, які забезпечують найкращу абсорбцію вітаміну D у кишечнику.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вітамін D, дефіцит, вагітність, плід, профілактика.

### **The Role of Vitamin D Deficiency Prevention in Improving Obstetric, Perinatal and Long-Term Outcomes**

*Iu.V. Davydova, A.Iu. Lymanska, Yu.P. Neroznak*

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology name after academic O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine", Kyiv

Much attention is paid to deficiencies prevention during pregnancy, since they negatively affect not only metabolic processes, including fetoplacental complex, but also the condition of the fetus, the newborn, and physical and mental development of the child in the future.

Summarizing the recommendations for the use of vitamin D during pregnancy, it should be noted that the typical prophylactic dose is 400 IU/day starting from the first trimester. However, we should consider the use of corrective doses in the second and third trimesters when the fetal skeleton is growing and developing.

A high dose of vitamin D (2000 IU/day) is recommended for women at high risk of developing hypertensive complications of pregnancy (a history of preeclampsia, in particular, arising before 28 weeks, arterial hypertension, chronic kidney disease), as well as pregnant women with comorbidity (systemic red lupus, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, cardiovascular disease, inflammatory bowel disease, oncological pathology).

For women at risk of vitamin D deficiency, the recommended dose is less than 1000 IU/day.

In case of confirmed vitamin D deficiency (<25-30 nmol/L), a correction dose of 2000-4000 IU/day is prescribed for 11 weeks to provide a cumulative dose of about 150,000 or 300,000 units in the second or third trimesters.

Today, a sufficient number of vitamin D preparations are presented on the pharmaceutical market of Ukraine, among which one should pay attention to "Olidetrim" (Polpharma, Poland) in the form of oil solution in capsules ensuring its absorption and assimilation. Depending on the dosage, each capsule of the preparation contains 2000 IU or 4000 IU of vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol).

In addition to the fat-soluble form, vitamin D preparation Aquadetrim® (Polpharma, Poland) is registered and successfully used in Ukraine. This is a unique form of vitamin D<sub>3</sub> based on nanomycellae, which provides better absorption of vitamin D in the intestine.

**Key words:** vitamin D, deficiency, pregnancy, fetus, prevention.

### **Роль профилактики дефицита витамина D в улучшении акушерских, перинатальных и отдаленных результатов**

*Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманская, Ю.П. Нерознак*

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

Профилактике дефицитных состояний при беременности уделяется большое внимание, так как они негативно влияют не только на метаболические процессы, в том числе в фетоплацентарном комплексе, но и на состояние плода, новорожденного, физическое и умственное развитие ребенка в дальнейшем.

Обобщая рекомендации по применению витамина D во время беременности, следует отметить, что обычная профилактическая доза составляет 400 МЕ/сут с первого триместра. Однако нужно рассмотреть возможность использования корректирующих доз во втором и третьем триместрах, когда происходит рост и развитие скелета плода.

Высокая доза витамина D (2000 МЕ/сут) рекомендуется женщинам из группы высокого риска развития гипертензивных осложнений беременности (преэклампсия в анамнезе, в частности возникшая в сроке до 28 недель, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек), а также беременным

с коморбидністю (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, сердечно-сосудистая патология, воспалительные заболевания кишечника, онкологическая патология).

Для женщин из группы риска дефицита витамина D рекомендуемая доза составляет менее 1000 МЕ/сут.

В случае подтвержденного дефицита витамина D ( $<25\text{--}30$  нмоль / л) применяется корректирующая доза 2000–4000 МЕ / сут в течение 11 недель для обеспечения кумулятивной дозы около 150 000 или 300 000 единиц во втором или третьем триместрах.

Сегодня на фармацевтическом рынке Украины представлено достаточное количество препаратов витамина D, среди которых следует обратить внимание на «Олидетрим» (Польфарма, Польша) в форме масляного раствора в капсулах, которая обеспечивает полноту его всасывания и усвоения. В зависимости от дозировки каждая капсула препарата содержит 2000 МЕ или 4000 МЕ витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола).

Кроме жирорастворимой формы, в Украине зарегистрирован и успешно применяется препарат витамина D Аквадетрим® (Польфарма, Польша) — уникальная форма выпуска витамина D<sub>3</sub> на основе наномицелл, обеспечивающих лучшую абсорбцию витамина D в кишечнике.

**Ключевые слова:** витамин D, дефицит, беременность, плод, профилактика.

Профілактиці дефіцитних станів під час вагітності приділяється велика увага, оскільки вони негативно впливають не лише на метаболічні процеси, у тому числі в фетоплацентарному комплексі, але й на стан плода, новонародженого, фізичний та розумовий розвиток дитини в подальшому житті.

Абсолютно беззаперечним є те, що період вагітності супроводжується швидкими змінами фізичних пропорцій, фізіології та головне — відповідальності, оскільки вагітна відповідає не лише за власне благополуччя і стан здоров'я, але й за стан плода, який розвивається. Слід зазначити, що навіть дотримання «правильної дієти» і «правильного способу життя» не можуть забезпечити на 100% народження здорової дитини, при цьому «неправильна дієта» і «неправильний спосіб життя» (куріння, вживання алкоголю, дієта без адекватного включення фолатів, заліза, вітаміну D) абсолютно чітко пов'язані з підвищеними показниками частоти вроджених вад розвитку, з акушерськими та перинатальними ускладненнями, а також із реалізацією патології в нащадків народженої дитини, які зазнали таких «неправильних» умов [5,7,9,11,17].

У деяких випадках причинно-наслідковий зв'язок є більш очевидним, оскільки спостерігається прямий ефект або прояв нестачі поживної речовини або надлишку токсичного впливу навколишнього середовища, такого як сигаретний дим (затримка росту плода), або стигматизація впливу алкоголю на плід (фетальний алкогольний синдром). Проте в інших випадках, як наприклад, за недостатності або дефіциту вітаміну D, негативний вплив може бути дещо пом'якшеним, але тривати роками [5,8,15,17,20].

Сьогодні завдяки досягненню молекулярних і клітинних методів вивчено ефекти депривації поживних речовин на експресію генів і пов'язані з цим функції клітин. Щодо вітаміну D, то, окрім функції, пов'язаної з метаболізмом

кісток і кальцію, на сьогодні значно розширені уявлення про його участь у різних регуляторних механізмах і ланках метаболізму під час вагітності [12,14,16,18].

Слід зазначити, що лише в деяких країнах існують репрезентативні дані про статус вітаміну D, утім дефіцит вітаміну D вважається проблемою громадського здоров'я і є поширеним явищем під час вагітності в деяких групах населення [7,8,15,20].

Доведено зв'язок дефіциту вітаміну D під час вагітності з підвищеним ризиком прееклампсії, гестаційного діабету, передчасних пологів, бактеріального вагінозу, народженням немовлят із малою масою тіла для гестаційного віку, вищою частотою виконання кесаревого розтину. Останніми роками вивчено роль вітаміну D у регуляції функції імунної системи, хоріогенезі, ангиогенезі, що впливають на ранні стадії вагітності, а дефіцит вітаміну може призвести до надмірного запалення в ділянці нідації плідного яйця, до відхилень формування фетоплацентарного комплексу, що реалізується в пізніх термінах гестації розвитком гіпертензивних ускладнень вагітності [2,3,4,15].

Низький материнський рівень 25(OH)D пов'язаний з порушенням програмування плода. А це призводить до народження дитини з масою тіла, малою для гестаційного віку, а також до зменшення м'язової та кісткової маси в нащадків у 4 та 9 років. Крім того, рівень 25(OH)D у матері суттєво корелює з експресією плацентарних амінокислот, які опосередковують транспорт різних поживних речовин до плода, а також материнський вітамін D впливає на формування рухової одиниці м'язів плода, а отже, на м'язову масу та силу після народження. Слід зазначити, що розвиток кісток плода є одним із предикторів показника маси тіла, вмісту мінеральних речовин у кістках дорослої людини та геометрії стегна, що корелює з ризиком переломів у подальшому житті (рис. 1).

Як показано на рисунку 1, першим кроком у формуванні вітаміну D є перетворення епідер-

мального 7-дегідрохолестеролу в попередній вітамін D під дією ультрафіолетового опромінення. Для стероїдних гормонів в організмі основним субстратом є холестерин, тому для синтезу вітаміну D потрібен достатній рівень холестерину, а також сонячного світла з певною довжиною хвилі та спектра. Без впливу сонячного світла отримати вітамін D можна тільки з дієтарних джерел, що здебільшого забезпечують лише до 10% вітаміну D в організмі [6,18,19].

Отже, превітамін D зазнає термічної реакції і перетворюється на вітамін D, після чого надходить у метаболізм за допомогою білка, що зв'язує вітамін D (VDBP). Більшість вітаміну D перетворюється в печінці на 25(OH)D під дією 25-гідроксилази, що потребує фізіологічної функції печінки, після того 25(OH)D вступає в метаболізм зв'язаним із VDBP; невелика фракція зв'язується з альбуміном та іншими білками. Для подальших обмінних процесів застосовується незв'язана, або вільна форма. Циркулюючий 25(OH)D поглинається нирками і перетворюється на дигідроксिवітамін D (1,25(OH)<sub>2</sub>D або кальцитріол), активну гормональну форму вітаміну D, під дією ферменту 1-β-гідроксилази (також відомого як CYP27B1) [8,9].

Основні ендокринні ефекти 1,25(OH)<sub>2</sub>D передбачають: збільшення всмоктування кальцію та фосфору з кишечника, підвищення реабсорбції кальцію в сечі, регуляція паратиреоїдного гормону в циклі негативного зворотного зв'язку [10,13].

За рахунок впливу 1,25(OH)<sub>2</sub>D поліпшується всмоктування кальцію в кишечнику, реабсорбція кальцію в сечі та мобілізація кальцію з кісток, що є вкрай важливим, оскільки такі життєво важливі органи, як серце, мозок і м'язи не можуть функціонувати без достатнього вмісту кальцію [5,9].

Метаболізм кальцію під час вагітності відрізняється від 1,25(OH)<sub>2</sub>D-залежного, оскільки 1,25(OH)<sub>2</sub>D є важливим для підтримки материнської толерантності до напівчужорідного

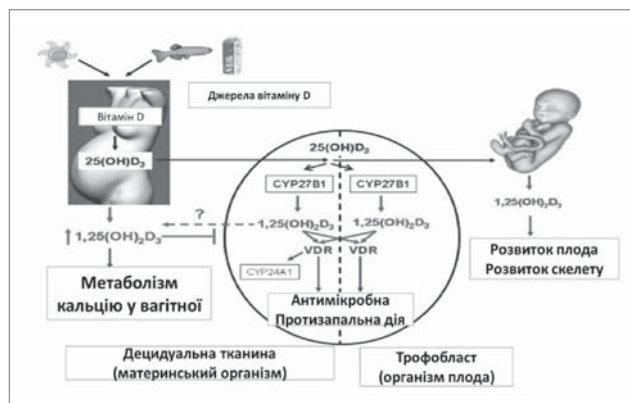


Рис. 2. Обмін вітаміну D під час вагітності

плода, чия ДНК лише вдвічі менша, ніж у матері, а в певних випадках, таких як зачаття з донорською яйцеклітиною, абсолютно чужорідна. Важливо, що дефіцит вітаміну D призводить до розвитку запалення та васкуліту, що виявлено під час обстеження плацент жінок із преєклампсією. Тому для жінок із групи високого ризику розвитку преєклампсії вкрай важливою є профілактика дефіциту вітаміну D на прекоцепційному етапі, яку принаймні слід розпочати в період ранньої гестації, хоча ефективність може бути недостатньою [12,20,23].

На сьогодні є достатньо досліджень, в яких повідомляють про зв'язок між дефіцитом вітаміну D і коморбідністю. Вищі рівні циркулюючого 25(OH)D пов'язані з поліпшенням обміну глюкози та функцією β-клітин, а також потрібні жінкам із серцево-судинними захворюваннями, розсіяним склерозом, ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, цукровим діабетом 1 і 2-го типу, онкологічною патологією [5,10].

Оцінка статусу вітаміну D найчастіше проводиться шляхом вимірювання рівня 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D у сироватці крові, хоча досі немає одностайної думки щодо адекватних або оптимальних рівнів сироваткового 25(OH)D. Так, за даними Інституту медицини США, рівні 25(OH)D у сироватці понад 50 нмоль/л (або 20 нг/мл) розглядаються як адекватні для вагітних, за даними інших дослідників, оптимальні рівні слід встановлювати вищими (>75 нмоль/л або 30 нг/мл). У Великій Британії рівні цього метаболіту в сироватці крові класифікуються як «достатні» (>50 нмоль/л), недостатні (25–50 нмоль/л) або дефіцитні (<25 нмоль/л). Вчасне виявлення дефіциту вітаміну D під час вагітності дає змогу провести адекватну саплементацию, підвищити рівень вітаміну D у матері і позитивно вплинути на доступність

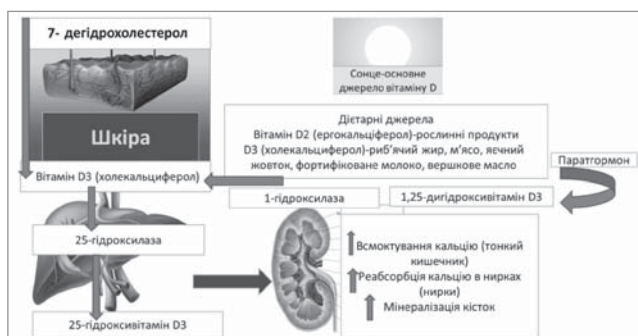


Рис. 1. Метаболізм вітаміну D



вітаміну D для плода та новонародженого [2,7,14,18].

За останні роки отримано достатньо даних, що вітамін D відіграє значну роль у розвитку прееклампсії як імунomodulatory, що впливає на імунну відповідь матері, запобігаючи викиду антиангіогенних факторів у кров та розвитку артеріальної гіпертензії. Так, метаболіт вітаміну D  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  пригнічує проліферацію Т-клітин, змінює профіль експресії цитокінів і зменшує синтез  $\gamma$ -інтерферону та інтерлейкіну-2. У дослідженні, проведеному у 100 вагітних із нормальним артеріальним тиском та 100 жінок із прееклампсією, доведено, що як дефіцит вітаміну D у плазмі (ВШ 4,2, ДІ 95%: 1,4–12,8,  $p=0,04$ ), так і підвищення рівня інтерлейкіну-6 (ВШ 4,4, ДІ 95%: 1,8–10,8,  $p<0,01$ ) незалежно пов'язані з прееклампсією [1,5,8,15].

Доведено, що  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  бере участь у регуляції IL-10, який має інгібуючий ефект на експресію прозапальних цитокінів у плаценті людини. Отримано дані, що кальцитріол знижує регуляцію IL-10 у культивованих трофобластах людини, а також зменшує експресію TNF- $\alpha$  та IL-6 [8,15,17].

Показано, що вітамін D сприяє ангіогенезу в клітинах-попередниках ендотелію, за рахунок збільшення експресії VEGF (судинного ендотеліального фактора росту) та активності проматриксної металопротеїнази (pro-MMP-2). Відомо, що матриксні металопротеїнази причетні до патогенезу судинної дисфункції, пов'язаної з ТЕЛА. Метаболіт  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  синтезується в ендотеліальних клітинах судин та індукуює проліферацію судинних клітин гладком'язових клітин [19].

Наразі багато уваги приділяється створенню обґрунтованих рекомендацій щодо адекватної саплементції вітаміном D.

Так, у 2010 р. Радою з питань харчування Інституту медицини національних академій рекомендовано 600 міжнародних одиниць на добу вітаміну D під час вагітності та лактації, при цьому більшість вітамінно-мінеральних комплексів для вагітних зазвичай містять 400 МО/добу [1,16].

Однак, за результатами багатьох досліджень, авторами нещодавнього клінічного звіту Комітету з питань харчування Американської академії педіатрії припущено, що для підтримання достатньої кількості вітаміну D у матері може знадобитися вища доза саплементції. На сьогодні більшість експертів сходяться на думці, що в окремих групах вагітних може розглядатися необхідна

доза 2000 та 4000 МО/добу під час вагітності або лактації, такі дози також вважаються безпечними [1,8,16,22].

Королівський коледж акушерів-гінекологів (Велика Британія) рекомендує дозу не менше 1000 МО/добу для жінок групи високого ризику дефіциту вітаміну D (темношкірі, які живуть у зонах зниженого впливу сонячних променів, із надмірною масою тіла, ожирінням). Утім, для лікування доведеного дефіциту вітаміну D у вагітних жінок пропонується застосовувати 2800 МО/добу, або 20 000 одиниць холекальциферолу щотижня протягом 4–6 тижнів [1,16,22].

На сьогодні в різних країнах світу різняться рекомендації щодо дозування вітаміну D під час вагітності. Так, для корекції діагностованої недостатності, Швейцарське федеральне управління охорони здоров'я, Американський коледж акушерів-гінекологів (ACOG), медичні асоціації Польщі та Об'єднаних Арабських Еміратів рекомендують щоденну саплементцію 1000–2000 МО з верхніми межами 4000 МО/добу, рекомендованими в керівних принципах ACOG та Швейцарії [1,16,22].

Так, у проведеному дослідженні щодо оцінки ефективності двох різних доз вітаміну D (1000 і 2000 МО/добу) під час вагітності вивчено рівні метаболітів вітаміну D у материнській та пуповинній крові, а також проведено кореляцію метаболітів вітаміну D із біомаркерами оксидантного стресу (цукру в сироватці натще, інсуліну, тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїдів високої та низької щільності, малонового діальдегіду, загальної антиоксидантної здатності) на початку, у 34 тижні вагітності, під час пологів [14].

Виявлено, що саплементція вітаміном D 1000 та 2000 МО/добу сприяє значному підвищенню вітамінного статусу ( $24,01 \pm 21,7$ ,  $P<0,001$  у групі 1000 МО/добу;  $46,7 \pm 30,6$  нмоль/л,  $P<0,001$  у групі 2000 МО/добу). Однак саплементція 2000 МО/добу набагато краще впливає на концентрацію ліпопротеїдів високої щільності, також зменшується концентрація паратгормону. Висновком дослідження стало доведення більшої ефективності дозування 2000 МО/добу [14].

Дуже важливими є результати данського подвійного сліпого, рандомізованого клінічного дослідження, проведеного в Копенгагені з перспективних досліджень астми в дитинстві, до яких залучено 623 вагітних і 584 їхніх дітей (дослідження проведено в 2010 р., а дані про-

аналізовано у період січень-вересень 2019 р.). Вивчено вплив застосування вітаміну D 2800 МО/добу (високі дози) проти 400 МО/добу (стандартні дози) з 24-го тижня вагітності до 1-го тижня після народження. Оцінено дані антропометрії, включаючи довжину/зріст, вагу та індекс маси тіла до 6 років, вміст мінеральних речовин у кістках та мінеральну щільність кісток у віці 3 років і 6 років. За результатами дослідження, діти, які отримували вітамін D, мали більшу мінеральну щільність кісток і вищий вміст мінеральних речовин. Найбільший ефект отримано в групі жінок із недостатністю вітаміну D ( $<30$  нг/мл) і серед народжених взимку. Крім того, виявлено нижчу частоту переломів у групі застосування вітаміну D ( $n=23$  проти  $n=36$ ; коефіцієнт частоти захворювань —  $0,62$  [95% ДІ:  $0,37-1,05$ ];  $P=0,08$ ). Авторами зроблено висновки, що саплементация вітаміном D під час вагітності (висока доза) сприяє поліпшенню мінералізації кісток нащадків у віці 6 років порівняно зі стандартною дозою, що передбачає збільшення дози вітаміну D під час гестації. Такий підхід забезпечує позитивний вплив на пікову кісткову масу, зниження ризику переломів та остеопорузу в подальшому житті [4].

## Висновки

Узагальнюючи рекомендації щодо застосування вітаміну D під час вагітності, слід зауважити, що звичайна профілактична доза становить 400 МО/добу з першого триместру. Однак потрібно розглянути можливість використання коригувальних доз у другому і третьому триместрах, коли відбувається ріст та розвиток скелету плода.

Висока доза вітаміну D (2000 МО/добу) рекомендована жінкам із групи високого ризику розвитку гіпертензивних ускладнень вагітності (пreeклампсія в анамнезі, зокрема та, що виникла в терміні до 28 тижнів, артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок), а також вагітним із коморбідністю (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, серцево-судинна патологія, запальні захворювання кишечника, онкологічна патологія).

Для жінок із групи ризику дефіциту вітаміну D рекомендована доза становить щонайменше 1000 МО/добу.

У разі підтвердженого дефіциту вітаміну D ( $<25-30$  нмоль/л) застосовується коригувальна доза 2000–4000 МО/добу протягом 11 тижнів для забезпечення кумулятивної дози близько 150 000 або 300 000 одиниць у другому або третьому триместрах.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України представлена достатня кількість препаратів вітаміну D, серед яких слід звернути увагу на «Олідетрим» (Польфарма, Польща) у формі масляного розчину в капсулах, яка забезпечує повноту його всмоктування і засвоєння. Залежно від дозування кожна капсула препарату містить 2000 МО або 4000 МО вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферолу).

Окрім жиророзчинної форми, в Україні зареєстрований та успішно застосовується препарат вітаміну D Аквадетрим® (Польфарма, Польща) — унікальна форма випуску вітаміну D<sub>3</sub> на основі наноміцел, які забезпечують найкращу абсорбцію вітаміну D у кишечнику.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. American College of Obstetricians and Gynaecologists. (2011). Committee opinion. Committee on Obstetric Practice. Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstetrics&Gynecology*. 118 (1): 197–198. doi: 10.1097/AOG.0b013e318227f06b.
2. Barrera D, Noyola-Martinez N, Avila E, Halhali A, Larrea F, Diaz L. (2012). Calcitriol inhibits interleukin-10 expression in cultured human trophoblasts under normal and inflammatory conditions. *Cytokine*. 57 (3): 316–321.
3. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Haddad JG. (1984). Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest*. 74 (6): 1966–1971.
4. Brustad N, Garland J, Thorsen J, Sevelsted A et al. (2020). Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D Supplementation in Pregnancy on Bone Mineralization in Offspring Until Age 6 Years A Prespecified Secondary Analysis of a Double-Blinded, Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 174 (5): 419–427.
5. Cleal JK, Day PE, Simner CL et al. (2015). Placental amino acid transport may be regulated by maternal vitamin D and vitamin D-binding protein: results from the Southampton Women's Survey. *Br J Nutr*. 113: 1903–1910.
6. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ et al. (2016). Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 4 (5): 393–402.
7. Dror DK, Allen LH. (2010). Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutrition Reviews*. 68: 465–477.
8. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G et al. (2014). Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*. 18: 45.
9. Harvey NC, Moon RJ, Sayer AA et al. (2013). Southampton Women's Survey Study Group. Maternal antenatal vitamin D status and offspring muscle development: findings from the Southampton Women's Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 99: 330–337.
10. Holick MF. (2004). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, Type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 79: 362–371.

11. Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine. 357: 266–281.
12. Holick MF. (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Annals of Epidemiology. 19: 73–78.
13. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC et al. (2006). Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. Lancet. 367: 36–43.
14. Motamed S, Nikooyeh B, Kashanian M et al. (2020). Evaluation of the efficacy of two doses of vitamin D supplementation on glycemic, lipidemic and oxidative stress biomarkers during pregnancy: a randomized clinical trial. BMC Pregnancy Childbirth. 20: 619.
15. Ross C, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. (2011). Institute of Medicine (US) Committee. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: National Academy Press. doi: 10.17226/13050.
16. SACN. (2016). Vitamin D and Health. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN).
17. Thorne—Lyman A, Fawzi WW. (2012). Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 26 (1): 75–90.
18. Wagner CL, Greer FR. (2008). Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Pediatrics. 122: 1142–1152.
19. Wagner CL, Hollis BW, Kotsa K. (2017). Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. Reviews in Endocrine Metabolism Disorders. 18: 307–322.
20. Wei SQ et al. (2012). Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. BJOG: International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 119: 832–839.
21. Wei SQ, Audibert F, Hidirolou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, Luo ZC, Fraser WD. (2012). Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. BJOG. 119 (7): 832–839.
22. Wei S-Q, Qi H-P, Luo Z-C et al. (2013). Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Maternal-fetal&neonatal medicine. 26 (9): 889–899.
23. Xu L, Lee M, Jayabalan A, Roberts JM. (2014). The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 210 (2): 149.

### Відомості про авторів:

**Давидова Юлія Володимирівна** — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>.

**Лиманська Аліса Юріївна** — вед.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>.

**Нерознак Ю.П.** — ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 21.08.2020 р.; прийнята до друку 12.12.2020 р.

## ДО УВАГИ АВТОРІВ!

### АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору.

**Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.5-002-056.3-053.2-085.218.2/3

О.М. Мочульська

## Зовнішня терапія алергодерматозів у дітей (огляд літератури)

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 41-47; doi 10.15574/PP.2020.84.41

**For citation:** Mochulska OM. (2020). External therapy of allergic dermatoses in children (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 41-47. doi 10.15574/PP.2020.84.41

Алергодерматози посідають особливе місце в структурі алергічних захворювань дітей у зв'язку з поширеністю. Найчастіші алергічні ураження шкіри: простий та алергічний контактні дерматити, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра та хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стивенса—Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лайелла), токсикодермії. Незважаючи на значну кількість наукових досліджень, ще існують труднощі у визначенні лікувальної тактики при алергодерматозах у дітей. Відповідно до міжнародних програмних документів EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) щодо лікування алергодерматозів, провідне місце посідає зовнішня терапія, яка потребує індивідуального підходу і щоденного спостереження за станом шкіри. Зовнішня терапія полягає в місцевому застосуванні емолієнтів, топічних глюкокортикостероїдів, топічних інгібіторів кальциневрину, кератолітичних, кератопластичних, репаративних, епітеліалізуючих і протизапальних засобів, у разі ускладненого клінічного перебігу захворювання — антибактеріальних, протигрибкових, протівірусних лікарських засобів разом із доглядом за шкірою.

**Мета** — підвищити інформативність щодо сучасних можливостей зовнішньої терапії алергодерматозів у дітей.

Зовнішня фармакотерапія алергодерматозів має бути етіопатогенетичною і впливати на механізми формування алергічного запалення в шкірі, усунення свербіж, сухості, тому пошуки шляхів її удосконалення дадуть змогу контролювати клінічний перебіг захворювання, зменшити інвалідизацію, підвищити якість життя пацієнтів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, алергія, алергодерматози, зовнішня терапія, місцева терапія.

### External therapy of allergic dermatoses in children (literature review)

**O.M. Mochulska**

Ternopil National Medical University named after I.Ya. Horbachevsky, Ministry of Health Care in Ukraine

Allergic dermatoses have a special place in the structure of allergic diseases in children due to their weight. The most common allergic skin lesions: simple and allergic contact dermatitis, atopic dermatitis, various forms of eczema, acute and chronic allergic urticaria, Quincke's edema, multiforme exudative erythema (Stevens—Johnson syndrome), acute epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), toxicodermias, as well as less common dermatoses, in the pathogenesis of which are leading allergic reactions. Despite a number of research research, the difficulties in the determining of the therapeutic approach of allergic dermatoses in children are still observed. According to the international program documents EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) in treatment of allergic dermatoses the leading place takes external therapy, which requires an individual approach and daily care of skin. External therapy consists of local application of emollients, topical glucocorticosteroids, topical calcineurin inhibitors, topical antihistamines, keratolytic, keratoplastic, reparants, epithelializing and anti-inflammatory medications, in the case of complicated clinical course of the disease — antibacterial, antifungal, antiviral medications, also with skin care.

**Purpose** — to increase information on modern possibilities of external therapy of allergic dermatoses in children.

External pharmacotherapy of allergic dermatoses should be etiopathogenetic and should affect on the mechanisms of allergic inflammation in the skin, elimination of itching, dryness, so finding ways to improve it will help to control the clinical course of the disease, to reduce disability, will promote to improve the life quality in patients.

No conflict of interest was declared by the author.

**Key words:** children, allergy, allergic dermatoses, external therapy, local therapy.

### Наружная терапия аллергодерматозов у детей (обзор литературы)

**О.Н. Мочульская**

Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины

Аллергодерматозы занимают особое место в структуре аллергических заболеваний детей в связи с распространенностью. Наиболее частые аллергические поражения кожи: простой и аллергический контактный дерматит, атопический дерматит, различные формы экземы, острая и хроническая аллергическая крапивница, отек Квинке, полиморфная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), острый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), токсикодермии, а также менее распространенные дерматозы, в патогенезе которых ведущими являются именно аллергические реакции. Несмотря на значительное количество научных исследований, сохраняются трудности в определении лечебной тактики при аллергодерматозах у детей. В соответствии с международными программными документами EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) по лечению аллергодерматозов, ведущее место занимает наружная терапия, требующая индивидуального подхода и ежедневного наблюдения за состоянием кожи. Наружная терапия заключается в местном применении эмолиентов, топических глюкокортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина, топических антигистаминных, кератолитических, кератопластических, репаративных, эпителизирующих и противовоспалительных средств, в случае осложненного клинического течения заболевания — противобактериальных, противогрибковых, противовирусных лекарственных средств вместе с уходом за кожей.

**Цель** — повысить информативность о современных возможностях наружной терапии аллергодерматозов у детей.

Внешняя фармакотерапия аллергодерматозов должна быть этиопатогенетической и влиять на механизмы формирования аллергического воспаления в коже, устранение зуда, сухости, поэтому поиски путей ее совершенствования позволят контролировать клиническое течение заболевания, уменьшить инвалидизацию, а также улучшить качество жизни пациентов.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, аллергия, аллергодерматозы, наружная терапия, местная терапия.



**Вступ**

За даними ВООЗ, алергічні захворювання посідають третє місце за поширеністю, тому алергічна патологія є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини [1,2,4,10]. Алергодерматози займають особливе місце в структурі алергічних захворювань у дітей в зв'язку з поширеністю [2,4,6]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, на алергодерматози щорічно захворює до 1 млн осіб. Найчастіші алергічні ураження шкіри: простий та алергічний контактні дерматити, atopічний дерматит, різні форми екземи, гостра та хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), токсикодермії [2,3,5,6,7,9]. Незважаючи на значну кількість наукових досліджень, зберігаються труднощі у визначенні лікувальної тактики при алергодерматозах у дітей. Лікування алергодерматозів має бути багатоплановим та індивідуалізованим. Зовнішня терапія є обов'язковою і найважливішою складовою комплексного лікування алергодерматозів у дітей. Вона повинна бути патогенетично обґрунтованою і диференційною, проводитися з урахуванням патологічних змін шкіри на основі раціональ-

ного використання різних форм топічних лікарських засобів [2,4,6,7].

**Мета** дослідження — підвищити інформативність щодо сучасних можливостей зовнішньої терапії алергодерматозів у дітей.

У попередніх презентованих наукових роботах розглянуто основні аспекти системної терапії алергодерматозів у дітей. У цій науковій публікації детальніше проаналізовано основні аспекти зовнішньої терапії алергодерматозів у дітей. Відповідно до міжнародних програмних документів EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) щодо лікування алергодерматозів, провідне місце посідає зовнішня терапія, яка потребує індивідуального підходу і щоденного спостереження за станом шкіри [1,2,4,10].

**Зовнішня терапія** полягає в місцевому застосуванні емолієнтів, топічних глюкокортикостероїдів (ГКС), топічних інгібіторів кальциневрину (ІК), топічних антигістамінних препаратів (АГП), кератолітичних, кератопластичних, репаративних, епітелізуючих і протизапальних засобів, у разі ускладненого клінічного перебігу захворювання — протибактеріальних, протигрибкових, противірусних лікарських засобів разом із доглядом за шкірою [2,4,7,8,10]. Відповідно до фази дермального синдрому зовнішня терапія насамперед спрямована на зменшення і усунення ознак запалення шкіри та пов'язаних із ним симптомів, підвищення бар'єрної функції шкіри, відновлення водно-ліпідної плівки та фізіологічних властивостей шкіри, ліквідацію сухості і свербіжу, поліпшення мікроциркуляції та метаболізму у вогнищах ураження, елімінацію біологічно активних речовин і деструктивних субстанцій, лікування та профілактику вторинної інфекції [3,6,9,10,12].

Для раціональної зовнішньої терапії алергодерматозів необхідно оцінити характер морфологічних змін шкіри і вибрати лікарський засіб з урахуванням механізму дії, правильно підібрати адекватну лікарську форму залежно від активності запального процесу. Під час вибору засобів зовнішньої терапії алергодерматозів слід обов'язково врахувати: стадію та клінічні прояви патологічного шкірного процесу, вік пацієнта, тривалість захворювання, попереднє лікування та його ефективність, місце нанесення препарату та метод його аплікації, властивості активних компонентів та основи засобу [2,5,4,10]. Лікарські форми для

Таблиця 1

**Послідовність застосування різних лікарських форм для зовнішнього застосування залежно від фази запалення, ступеня вираження шкірних проявів і динаміки процесу при алергодерматозах**

Характер запального процесу	Лікарська форма
Гостре запалення з мокнучими ділянками шкіри	Примочки Аерозолі Волого-висихаючі пов'язки
Гостре запалення без мокнучих ділянок шкіри	Аерозолі Водні збовтані суміші / бовтанки Гелі Креми Пасти Присипки
Підгостре запалення	Креми Мазі Пасти Присипки
Хронічне неспецифічне запалення	Мазі
Хронічне запалення з вираженою інфільтрацією, ліхеніфікацією	Мазі Крем із кератолітичними, кератопластичними властивостями
Регресування / ремісія	Мазі Креми Гелі

Таблиця 2

**Показання до застосування різних лікарських форм для зовнішнього застосування залежно від їх ступеня проникнення в шкіру і фази алергічного запалення шкіри при алергодерматозах**

Лікарська форма випуску препарату для зовнішнього застосування	Ступінь проникнення в шкіру	Показання залежно від характеру запального процесу
Емульсії / лосьйони / аерозолі / розчини	↓ легкий	Гостре запалення з мокнучими ділянками шкіри Гостре запалення без мокнучих ділянок шкіри Особливо показані на волосисту частину голови, із косметичних міркувань, за непереносимості інших лікарських форм
Гелі	↓ ↓ помірний	Гостре запалення без мокнучих ділянок шкіри Особливо показані на слизові оболонки, в природні складки шкіри, інтертригінозні ділянки, із косметичних міркувань
Креми / пасти / присипки	↓ ↓ ↓ сильний	Підгостре запалення Регресування/ремісія Особливо показані в природні складки шкіри, інтертригінозні ділянки
Мазі	↓ ↓ ↓ ↓ дуже сильний	Підгостре запалення Хронічне неспецифічне запалення Регресування/ремісія Особливо показані на шкіру з ознаками сухості
Мазі на жирній основі	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ дуже сильний, інтенсивний	Хронічне запалення з вираженою інфільтрацією, ліхеніфікацією Регресування/ремісія Особливо показані на шкіру з ознаками сухості, ксерозу, ліхенізації, ліхеніфікації

зовнішньої терапії необхідно застосовувати диференційно — залежно від гостроти та динаміки запалення шкіри [1,2,4,6,7,11]. Вибір форми препарату і послідовність призначення залежить від фази запалення, ступеня вираження шкірних проявів, а також динаміки процесу при алергодерматозах (табл. 1).

Водночас, із загальною терапією при алергодерматозах застосовується місцева або зовнішня терапія, яка відіграє важливу роль у ліквідації шкірних проявів і поліпшенні психоемоційного стану хворого, особливо дитини. Лікарські речовини потрапляють до організму крізь кератиновий шар шкіри, частково крізь волосяні фолікули, потові і сальні залози, розчиняючись у воді, поті, жирах і піддаючись впливу складних фізико-хімічних змін. Кератиновий шар шкіри відіграє роль депо, з якого лікарські препарати потрапляють глибше, утворюючи повільний терапевтичний ефект. Швидкість всмоктування лікарського препарату залежить цілком від цілісності кератинового шару і зрозуміло, що при алергодерматозах вона може бути значно підвищена. Тому для кращого терапевтичного ефекту, а також для мінімізації і попередження небажаних побічних ефектів від зовнішньої терапії при алергодерматозах надзвичайно важливими є вибір лікарської форми [2,4,6,7].

Залежно від форми випуску ефективність лікарського засобу зростає в такій послідовно-

сті: лосьйон / аерозоль / розчин → гель → крем / паста → мазь (табл. 2).

Перед застосуванням зовнішніх лікарських засобів необхідно очистити шкіру від гною, кірок, лусочок, залишків використаних препаратів, що подразнюють шкіру. Очищення шкіри сприяє тіснішому контакту з нею лікарських речовин і дає змогу досягти бажаного терапевтичного ефекту [2,4,6,7]. Лікування слід починати із застосування речовин низької концентрації, що діють поверхнево (примочки, аерозолі, лосьйони, збовтувані суміші, розчини), потім використовувати форми глибшої дії (пасти, олія, мазі, креми) з поступовим збільшенням концентрації [2,4,5,9,10].

Важливим і обов'язковим етапом зовнішньої терапії алергодерматозів є відновлення цілісності рогового і водно-ліпідного шарів шкіри за допомогою поживних і зволожувальних засобів. Вказаний етап зовнішньої терапії алергодерматозів визначається як корнеотерапія, тобто лікування, спрямоване на гідратацію і живлення шкіри за допомогою зволожувальних і поживних засобів (емолієнтів) [2,4]. Засоби наносяться на шкіру регулярно, щодня, не менше 2 разів на день, як на тлі застосування топічних протизапальних засобів, а також і в період, коли немає симптомів алергодерматозів. Обов'язковою ланкою зовнішньої терапії алергодерматозів є правильний щоденний догляд за шкірою хворих дітей — щоденне очи-

щення шкіри з використанням м'якої миючої основи, що зменшує патологічні зміни в епідермісі, відновлює його функції і попереджає загострення хвороби. Такий догляд підвищує ефективність лікування алергодерматозів і сприяє збільшенню тривалості його ремісії [1,2,4,10]. З метою очищення шкіри використовуються нетривалі (10 хв) прохолодні гігієнічні водні процедури за температури 36,0°C з м'якою миючою основою рН=5,5, що не містить луку. Рекомендовано такі засоби дерматологічної косметики, як мило, гель, мус, спеціально розроблені для очищення atopічної шкіри. Правильний догляд за шкірою дітей, які страждають на алергодерматози, шляхом очищення, живлення і зволоження захищає її від дії шкідливих факторів, оптимізує водно-ліпідний баланс епідермісу, поліпшує стан шкірних покривів, істотно подовжує тривалість ремісії і поліпшує психосоматичний стан хворих. Усунення сухості шкіри — найважливіша складова терапії. З цією метою застосовуються емолієнти — індіферентні креми, мазі, лосьйони, масла, лікувальні гелі для душу, милі — здатні не лише очищати, але й підживлювати верхні шари шкіри, поліпшувати її еластичність, підвищувати регенераторні та захисні властивості [1,4,8,9,10].

**Емолієнти** — це основні засоби базової зовнішньої терапії алергодерматозів; відновлюють і захищають роговий шар епідермісу, підтримуючи гідро-ліпідний баланс і попереджуючи трансепідермальну втрату води; зменшують сухість і свербіж; володіють глюкокортикоїд-зберігаючим ефектом; застосовуються для досягнення і підтримки контролю над симптомами захворювання [2,4,12]. Тривалість використання емолієнтів не обмежена, визначається індивідуальною потребою дитини. Максимальна тривалість дії становить 6 год, тому аплікації зволожувальних засобів слід робити часто. В Україні для догляду за шкірою існують різні засоби гіпоалергенних лікувально-косметичних серій: «Ліпікар ЛяРошПосей» (Lipikar LaRochePosay), «Мустела Стел Атопія» (Mustela), «Емоліум» (Sanofi), «Авен Тріксер» (Avene), «А-Дерма екзомега» (A-Derma), «Топікрем» (Topicrem), «Вічі» (Vichy), «Ойлатум» (Oilatum), «Фрезидерм» (Frezy-Derm), «Урьяж ксероз» (Uriage), «Біодерма Атодерм» (Bioderma), «Локобейз ріпеа» (Locobase Ripea), «Атопра» (Atopra) [2,4,9,10]. Емолієнти поєднуються з місцевою і системною терапією алергодерматозів за будь-якого

ступеня тяжкості, застосовуються самостійно в період ремісії, збільшуючи тривалість останньої і попереджуючи рецидиви [2,10]. Діти не повинні носити синтетичного та шерстяного одягу безпосередньо на тілі, а надавати перевагу натуральним безворсинчастим тканинам, гіпоалергенним пральним засобам для одягу, гігієнічні водні процедури проводити щоденно, після яких застосовувати зволожувальні і лікувальні засоби для шкіри [1].

**Топічні глюкокортикостероїди (ГКС)** — це найсильніші протизапальні препарати контролю за перебігом гострих і хронічних алергодерматозів, що забезпечують одночасний вплив на різні ланки його патогенезу при алергічному запаленні. Місцеве застосування ГКС базується на їх протизапальній, епідермостатичній, антипроліферативній, судинозвужувальній, місцевознеболювальній діях [2,4,6–8]. Топічні ГКС діють як на ранню, так і на пізню фази алергічного запалення. Механізм протизапального ефекту ГКС полягає в блокаді фосфоліпази А2, зниженні продукції лейкотрієнів, зв'язуванні біологічно-активних речовин у вогнищах запалення, зниженні чутливості нервових клітин до гістаміну, інгібуванні процесів імунологічного захисту, затримці епідермального мітозу, пригніченні проліферації фібробластів і синтезу колагену, еластину; відбувається виражений і тривалий ангіоспазм, гальмування розвитку сполучної тканини; зменшується міграція еозинофілів і проліферація Т-лімфоцитів, кількість клітин Лангерганса в епідермісі. Висока ефективність ГКС обумовлена їх патогенетичною дією на ексудацію, проліферацію, вторинну альтернацію [1,3–5,9].

Топічні ГКС, залежно від здатності викликати спазм судин шкіри, ступінь якої корелює з протизапальним ефектом, а також від концентрації діючої речовини та лікарської форми препарату, поділяються на певні класи активності. Відповідно до Європейської класифікації активності топічних ГКС, уперше запропонованої Miller&Munro, виділяють чотири класи [1,2,4,10]:

- слабкі (гідрокортизону ацетат, гідрокортизону бутират, алклометазону дипропіонат, метилпреднізолону ацепонат);
- помірні (бетаметазону валерат, флуметазон);
- сильні (бетаметазону дипропіонат, мометазону фураат, бетаметазону валерат мазь, флутиказон, триамцинолон, флуоцинолону ацетонід);

— дуже сильні (клобетазолу пропіонат, хальцинонід).

Торгові назви топічних ГКС — гідрокортизон, преднізолон, кутівейт, дермовейт, целестодерм В, локоїд, адвантан, елоком, апулен, фторокорт, флуцинар, кловейт, момедерм, молескін, акридерм, оксикорт, полькортолон, клобескін, сінафлан, толат, афлодерм [2,4,10].

За походженням топічні ГКС бувають фторованими та нефторованими [2,9]. Під час лікування топічними ГКС для зменшення ризику ускладнень застосовують різні режими: безперервний, тандем-терапії або інтермітуючий, низхідної терапії за концепцією потужного старту, ступеневої аплікації, штрихової аплікації, спаринг-терапії [1,3,6,7,11]. Ефективність топічних ГКС при алергодерматозах доведена багаторічною практикою та численними контрольованими дослідженнями, що є безумовною підставою вважати їх препаратами першої лінії в лікуванні хворих на алергодерматози. Найбільш ефективним і доцільним є ступеневе призначення ГКС зі стартової терапії сильними, переходом до помірних, потім до слабких із поступовою відміною і заміною на нестероїдні. Необхідно застосовувати топічні ГКС, враховуючи циркадні ритми активації кори надниркових залоз у дітей, наносити в ранкові години, коли рівень кортизолу в крові стає максимальним. Тривалість терапії становить 10–14 днів [3,6–9].

Хоча найвираженіший протизапальний ефект при гострих і хронічних алергічних захворюваннях шкіри мають топічні ГКС, проте за умови неправильного застосування вони мають і найбільші побічні ефекти. Ускладнення від нераціонального використання топічних ГКС поділяють на дві групи — топічні та системні. До топічних шкірних ускладнень, спровокованих застосуванням ГКС, належать: активація умовно-патогенної флори, розвиток інфекційних уражень, стероїдна еритема, телеангіектазії, стероїдні акне, фолікуліт або розацеа, розвиток атрофії шкіри та стрій, пурпура, виникнення гіпертрихозу, гіпопигментацій, фото сенсibiliзація, порушення трофіки тканин і повільне загоєння ран, контактний дерматит. За умови високої біодоступності топічного кортикостероїду та пролонгованого його застосування (особливо на широкі ділянки шкіри і/або під оклюзійні пов'язки) значно зростає ризик виникнення системних побічних ефектів, таких як: гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова супресія, розвиток синдрому Іценка—Кушинга, затримка росту дітей, гіпокальціємія

зі зниженням мінеральної щільності кісток та остеопороз, артеріальна гіпертензія, зниження толерантності до глюкози і гіперглікемія, надмірна маса тіла, вплив на внутрішньочерепний тиск, глаукома, катаракта, лімфопенія, бактеріальні, грибкові та вірусні інфекції [1,2,4,10]. Саме тому топічні кортикостероїди призначаються за суворими показаннями, при встановленому точному діагнозі загострення алергічного захворювання шкіри з вираженими запальними явищами [2–4].

**Топічні інгібітори кальциневрину (ІК)** — це місцеві засоби нестероїдної природи, що мають протизапальну дію та імуномодуляторні властивості [2,4,6,10]. Незважаючи на ефективність стероїдів, їх застосування, особливо на інтертригінозних і ділянках із тонкою шкірою (обличчя, шия, природні складки, зовнішні статеві органи), може викликати ряд побічних ефектів: атрофію шкіри, розвиток стрій, телеангіектазій, гіпертрихоз. Якщо площа ураження дуже велика, то застосування ГКС може викликати системний ефект, тому актуальність набули ІК (пімекролімус і такролімус), що застосовуються як нестероїдна протизапальна терапія алергодерматозів [1,2,8,9,11]. Механізм дії ІК при алергодерматозах опосередкований через ланку Т-лімфоцитів, від якої блокується каскад імунопатологічних реакцій, зв'язуючись зі специфічним цитоплазматичним білком імунофіліном, ІК інгібують кальційзалежну фосфатазу кальциневрин, яка, своєю чергою, відповідає за дефосфорилювання і транслокацію ядерного фактора в Т-лімфоцитах, ІК перешкоджають вивільненню прозапальних цитокінів [3,9]. З огляду на дуже незначне системне всмоктування ІК не має обмежень загальної добової дози препарату, ділянок, площі поверхні шкіри й тривалості лікування. По суті, ІК є засобами першої лінії для лікування алергодерматозів у дітей на чутливих ділянках шкіри. Торгові назви ІК — елідел, протопік, такропік [1,2,6,10].

**Топічні антигістамінні препарати (АГП)** не володіють значним ефектом при хронічних алергічних захворюваннях шкіри, однак можуть застосовуватися при гострих алергодерматозах (диметиден, дифенілгідраміні). Використання антигістамінних препаратів є патогенетично виправданим, ефективним і обґрунтованим напрямом у терапії алергодерматозів. Ефективність цих препаратів обумовлена найважливішою роллю гістаміну як основного медіатора алергічного запалення в механізмах розвитку більшості клінічних симптомів алергії. Торгові



назви топічних антигістамінних препаратів — псилобальзам, феністил [1,2,4,12].

**Кератолітичні і кератопластичні лікарські засоби** призначені для зовнішнього застосування, сприяють розм'якшенню, розчиненню і відторгненню рогового шару епідермісу (кератолітичні) або нормальному ороговінню, забезпечуючи відновлення епідермісу (кератопластичні), частіше використовуються при хронічному, рідше при гострому перебігу алергодерматозів [2,4,10]. Кератолітичні і кератопластичні засоби існують у вигляді різних лікарських форм випуску. При призначенні засобів враховується локалізація ураження, товщина рогового шару, глибина запального інфільтрату, індивідуальні та вікові особливості шкіри. Кератолітичні засоби (сечовина, саліцилова кислота, молочна кислота, резорцин, бензойна кислота, фенол) застосовуються при дерматозах, які супроводжуються надлишковим ороговінням шкіри, для розм'якшення і відторгнення надлишкового рогового шару, надмірного нашарування лусочок, як відлущувальні засоби. Кератолітичні засоби, мацеруючи роговий шар, сприяють глибшому проникненню інших лікарських засобів, нанесених після них. Торгові назви кератолітичних засобів — ксеріаль, карбодерм, керасал, уреостоп, дуофілм. Існують комбінації кератолітиків із топічними ГКС, торгові назви — бетасалік, преднікарб, дипросалік, белосалік, елоком С, молескін С, лоринден А, дайвобет [2,4,10]. Кератопластичні засоби застосовуються при алергодерматозах, оскільки зменшують гіперемію, мають протизапальний ефект, сприяють розсмоктуванню запального інфільтрату, чинять відновлювальний ефект на епідерміс, сприяють епітелізації та нормальному ороговінню. Розрізняють слабкі (сірка, іхтіол, дьоготь, нафталан) і сильні (резорцин, нітрат срібла) кератопластичні засоби. Кератопластичні засоби слабкі різних концентрацій та сильні в низьких концентраціях мають кератопластичний, протизапальний, антисептичний ефекти, а сильні у високих концентраціях можуть мати кератолітичний ефект, мацерувати, подразнювати шкіру. Торгові назви кератопластичних засобів — дерматол, дермосал [1,2,4,10].

**Репаранти, епітелізуючі лікарські засоби** здатні стимулювати процеси регенерації шкіри, можуть бути синтетичного і природного походження (фітопрепарати). Репаранти виявляють анаболічну дію, стимулюють метаболічні процеси, протизапальну, антиоксидантну,

антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, антибактеріальну, ранозагоювальну, антикоагулянтну, протисвербіжну, імуностимулювальну дію [2,4,6,7,10]. До репаративів належать: гіалуронова кислота, пантенол, ланолін, вазелін, бджолиний віск, метилоксиметилурацил, гепарин, левоміцетин, лінетол, альтан, гепарин, мірамістин, цинк, срібло, вітаміни С, А, Е, D, бета-каротин, алое, каланхое, календула, живокіст, ромашка, обліпіха, шипшина, прополіс, подорожник. Торгові назви репаративів — клобаза, судокрем, деласкін, дермалекс, левомеколь, локобейз ріпеа, бепантел, пантенол, дексапантенол, іхтіол, пантексин, боро плюс, фіто пантенол [2,4,6,7,11].

**Багатокомпонентні і комбіновані лікарські засоби** для зовнішнього застосування. Оскільки клінічний перебіг алергодерматозів часто ускладнюється приєднанням до алергічного запалення вторинної бактеріальної (стафілокок, стрептокок), вірусної (герпес) та грибкової флори (кандида, дерматофіт, епідермофіт), тому виникає потреба призначати хворим відповідні лікарські засоби [1,2,4,6,7]. При поєднанні алергодерматозів із бактеріальними, вірусними або грибковими інфекціями застосовуються багатокомпонентні креми або мазі (тридерм, триакутан, імакорт, комбідерм, кандідерм, травокорт, оксикорт) або до топічних ГКС додаються відповідні препарати: протибактеріальні (гіоксизон, кремген, пімафуорт, бактробан, оксикиклозол, оксикорт, полькортолон, левовінізол, діпрогент, целестодерм із гараміцином, тримістин, лоринден С, бетадерм); антибіотики (тирозур, бактробан, пімафуцин, банеоцин, левомеколь, тетрациклін, еритроміцин, офлокаїн, фузідерм, дуак, гентоксан, зеркалін); антисептики (водні розчини — хлоргексидин, димексид, діоксидин, риванол, фурацилін, бетадин, йодидцерин; спиртові розчини — йод брильянтовий зелений, фукорцин, метиленовий синій); протигрибкові (клотримазол, кетоконазол, дермазол, екзодерил, залаїн, ламікон, естезифін, нітрофунгін, ламізил, міконазол, ламіфен, залаїн, онабет, фуцис, кетодін, нізорал); противірусні (зовіракс, ацикловір, ацик, герпесвір, вратизолін, віферон, ациклостад) [1,2,9,10].

## Висновки

Зовнішня терапія алергодерматозів у дітей полягає в місцевому застосуванні емолієнтів, топічних глюкокортикостероїдів, топічних інгібіторів кальциневрину, кератолітичних, кера-

топластичних, репаративних, епітелізуєчих і протизапальних засобів, у разі ускладненого клінічного перебігу захворювання — протибактеріальних, протигрибкових, противірусних лікарських засобів разом із доглядом за шкірою. Зовнішня терапія є обов'язковою і найважливішою складовою комплексного лікування алергодерматозів у дітей, її слід проводити патогенетично обґрунтовано і диференційовано з урахуванням стадії хвороби, фази запалення і ступеня вираження шкірних проявів на основі раціонального використання різних форм топічних лікарських засобів. Зовнішня фармакотерапія алергодерматозів повинна бути етіо-

патогенетичною і впливати на механізми формування алергічного запалення в шкірі, усунення свербіжів, сухості, тому пошуки шляхів її удосконалення дадуть змогу контролювати клінічний перебіг захворювання, зменшити рівень інвалідизації, а також поліпшити якість життя пацієнтів. Тривале застосування топічних безпечних лікарських засобів для зовнішньої дії — це один із найважливіших методів контролю за перебігом алергодерматозів у цілому.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

*Препарати наведені в тексті виключно для інформування читачів, а не з рекламною метою.*

## References/Література

1. Akan A, Dibek-Misirliglu E, Civelek E, Vezir E, Kocabas CN. (2020). Diagnosis of atopic dermatitis in children: comparison of the Hanifin-Rajka and the United Kingdom Working Party criteria. *Allergologia et Immunopathologia*. 48 (2): 175—181. doi: org/10.1016/j.aller.2019.07.008. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054619301156>.
2. Beltrani VS. (1998). Allergic Dermatoses. *Medical Clinics of North America*. 82 (5): 1105—1133. doi: org/10.1016/S0025-7125(05)70405-3. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712505704053>.
3. Bourrain JL. (2017). Toxicodermias. *EMC — Dermatologia*. 51 (4): 1—13. doi: org/10.1016/S1761-2896(17)87052-7. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761289617870527>.
4. Dowling PJ, Kader R, Portnoy JM. (2019). COLA (Conferences On-Line Allergy) at 10 Years — Evolution of an Online Fellowship Curriculum. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 7 (7): 2568—2573. doi: org/10.1016/j.jaip.2019.06.025. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219819305975>.
5. Fawbert K, Leech S. (2020). Recurrent urticaria and angioedema. *Paediatrics and Child Health*. 30 (7): 243—248. doi: org/10.1016/j.paed.2020.04.001. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175172222030072X>.
6. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JL. (2017). Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 76 (5): 811—817. doi: org/10.1016/j.jaad.2016.12.024. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962216312853>.
7. Millon GG, Lopez-Bran E. (2018). Toxicodermias. *Medicine — Programa de Formacion Medica Continuada Acreditado*. 12 (48): 2846-2853. doi: org/10.1016/j.med.2018.01.007. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218300076>.
8. Napolitano M, Fabbrocini G, Patrino C. (2019). Allergic contact dermatitis in patients with atopic dermatitis: A retrospective study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 7 (7): 2459—2461. doi: org/10.1016/j.jaip.2019.03.045. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219819303307>.
9. Nassau S, Fonacier L. (2020). Allergic Contact Dermatitis. *Medical Clinics of North America*. 104 (1): 61—76. doi: org/10.1016/j.mcna.2019.08.012. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712519300884>.
10. Nguyen V, Simon L, Jaqua E. (2016). Allergic Dermatoses. Primary Care: *Clinics in Office Practice*. 43 (3): 433—449. doi: org/10.1016/j.pop.2016.04.011. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454316300239>.
11. Noe MH, Micheletti RG. (2020). Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clinics in Dermatology*. 6: 738—744. doi: org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.016. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X20301498>.
12. Ozceker D, Haslak F, Dilek F, Sipahi S, Yucel E, Guler N, Tamay Z. (2019). Contact sensitization in children with atopic dermatitis. *Allergologia et Immunopathologia*. 47 (1): 47—51. doi: org/10.1016/j.aller.2018.06.002. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054618301009>.

## Відомості про авторів:

**Мочульська Оксана Миколаївна** — к.мед.н., асистент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1. <http://orcid.org/0000-0002-0426-9715>.

Стаття надійшла до редакції 27.07.2020 р.; прийнята до друку 10.12.2020 р.

# О.Г. Шадрін<sup>1</sup>, А.П. Волоха<sup>2</sup>, Н.Г. Чумаченко<sup>1</sup>, В.М. Фисун<sup>1</sup>, В.В. Заєць<sup>1</sup>

## Сучасні підходи до діагностики та лікування вродженої цитомегаловірусної інфекції: клінічний випадок

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

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 48-54; doi 10.15574/PP.2020.84.48

**For citation:** Shadrin H, Volokha AP, Chumachenko NH, Fysun VM, Zaiets VV. (2020). Modern diagnostic and treatment approaches of congenital cytomegalovirus infection: a clinical case. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 48-54. doi 10.15574/PP.2020.84.48

Цитомегаловірусна інфекція — одна з найчастіших причин внутрішньоутробного інфікування плода.

Останніми роками внутрішньоутробні інфекції, за даними різних авторів, зумовлюють від 11% до 45% перинатальних втрат і вважаються, однією з найімовірніших причин природжених вад розвитку, які призводять до інвалідизації дітей раннього віку та знижують якість життя. Клінічна картина ЦМВ-інфекції дуже різноманітна, маскується під інші захворювання. Оскільки вірус має тропність до різних органів та тканин, то клінічно можуть бути прояви як генералізованої інфекції, так і ушкодження окремих органів. Своєчасна діагностика та лікування є запорукою успішної терапії навіть тяжких маніфестних форм вродженої ЦМВ-інфекції в дітей раннього віку. Застосування протівірусних препаратів може бути достатньо обґрунтованим у хворих із тяжким перебігом інфекції і дає змогу попередити ускладнення.

Наведено клінічний випадок маніфестної форми вродженої ЦМВ-інфекції з тяжким перебігом гепатиту в дитини раннього віку; показано терапевтичну ефективність і безпечність протівірусних препаратів ганцикловіру та валганцикловіру.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти раннього віку, вроджена цитомегаловірусна інфекція, ганцикловір, валганцикловір, клінічний випадок.

### Modern diagnostic and treatment approaches of congenital cytomegalovirus infection: a clinical case

**O.H. Shadrin<sup>1</sup>, A.P. Volokha<sup>2</sup>, N.H. Chumachenko<sup>1</sup>, V.M. Fysun<sup>1</sup>, V.V. Zaiets<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics Obstetrics and Gynecology named after academical O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Cytomegalovirus infection (CMV) is one of the most common causes of fetal infection. Recently fetal infections cause from 11% to 45% of perinatal losses, according to various authors, and are considered to be one of the most likely causes of congenital malformations, which lead to infants disability and reduce quality of life. CMV-infection clinical picture is very diverse, disguised as other diseases. There may be clinical manifestations of both generalized infection and single organ damage, because the virus has tropism to various organs and tissues. Timely diagnosis and treatment are the key to successful therapy of even severe manifestations of congenital CMV-infection in infants. Antiviral drugs usage can be sufficiently justified in patients with severe infection and can prevent complications. A clinical case of a manifest form of cytomegalovirus infection with severe hepatitis in an infant is presented and the therapeutic efficacy and safety of the ganciclovir and valganciclovir antiviral drugs are shown.

The study is performed in accordance with principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the article. Informed consent of parents was obtained for the research. The authors declare no conflict of interest.

**Key words:** infants, congenital cytomegalovirus infection, ganciclovir, valganciclovir, clinical case.

### Современные подходы к диагностике и лечению врожденной цитомегаловирусной инфекции: клинический случай

**О.Г. Шадрин<sup>1</sup>, А.П. Волоха<sup>2</sup>, Н.Г. Чумаченко<sup>1</sup>, В.М. Фисун<sup>1</sup>, В.В. Заец<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Цитомегаловирусная инфекция — одна из наиболее частых причин внутриутробного инфицирования плода. В последние годы внутриутробная инфекция, по данным разных авторов, обуславливают от 11% до 45% перинатальных потерь, и считается одной из наиболее вероятных причин врожденных пороков развития, которые приводят к инвалидизации детей раннего возраста и снижают качество жизни. Клиническая картина ЦМВ-инфекции очень разнообразна, маскируется под другие заболевания. Поскольку вирус имеет тропность к различным органам и тканям, то клинически могут быть проявления как генерализованной инфекции, так и повреждения отдельных органов. Своевременная диагностика и лечение является залогом успешной терапии даже тяжелых манифестных форм врожденной ЦМВ-инфекции у детей раннего возраста. Использование протівірусних препаратів может быть достаточно обоснованным у больных с тяжелым течением инфекции и дает возможность предупредить осложнения.

Представлен клинический случай манифестной формы врожденной ЦМВ-инфекции с тяжелым течением гепатита у ребенка раннего возраста; показана терапевтическая эффективность и безопасность протівірусних препаратів ганцикловира и валганцикловира.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, врожденная цитомегаловирусная инфекция, ганцикловір, валганцикловір, клинический случай.

Внутрішньоутробна інфекція (ВУІ) посідає одне з провідних місць у структурі перинатальної захворюваності і смертності. Останніми роками ВУІ, викликана вірусами, бактеріями, паразитами, за даними різних авторів, зумовлює від 11% до 45% перинатальних втрат і вважається однією з найімовірніших причин природжених вад розвитку, які призводять до інвалідизації дітей раннього віку та знижують якість життя [4,9]. Актуальність проблеми постійно зростає на тлі зниження репродуктивного потенціалу населення та демографічної ситуації в країні.

У 1971 р. Всесвітня організація охорони здоров'я запропонувала поняття «TORCH-синдром», яке складається з перших букв латинських назв найчастіших вроджених інфекцій: Т — токсоплазмоз, О — інші (сифіліс), R — краснуха, С — цитомегаловірус (ЦМВ), Н — герпес. Пізніше запропоновано розширення етіології TORCH-інфекцій за рахунок ентеровірусів, вірусу *varicella-zoster*, парвовірусу B19 та вірусу Зіка.

На сьогодні реальний рівень поширеності ВУІ не відомий, оскільки немає єдиних підходів до їх діагностики і статистичного обліку. За даними багатьох авторів, частота ВУІ коливається від 10% до 30%, причому все частіше автори відмічають випадки мікст-інфекції (лабораторно ідентифіковані два і більше збудників) [4,8].

Значний рівень поширеності ЦМВ-інфекції в популяції у вигляді латентно-персистуючого перебігу сприяє тому, що саме вона є однією з найчастіших ВУІ. За даними епідеміологічних досліджень, відсоток серопозитивних осіб варіює в межах 20–60% у дітей та 40–95% у дорослих із різних соціально-економічних груп і різних регіонів. Частота інфікованих ЦМВ серед вагітних становить 40–90%, у немовлят частота вродженого ЦМВ зустрічається у 0,5–2,5%. Ураження плода внутрішньоутробно відбувається переважно при первинній ЦМВ-інфекції в жінки під час вагітності, загроза інфікування плода сягає 40%. Однак передача інфекції до плода можлива також за реактивації персистуючої ЦМВ-інфекції в матері або реінфекції іншим штамом вірусу, що трапляється в 1–2% інфікованих ЦМВ вагітних жінок.

Безсимптомний перебіг ЦМВ-інфекції в більшості новонароджених спричиняє багато труднощів у своєчасній діагностиці. За даними різних авторів, частота маніфестних вроджених

форм ЦМВ-інфекції тяжкого перебігу зустрічається тільки у 5–18% інфікованих дітей. Під час гістологічного дослідження немовлят, які померли від різних причин, інколи ЦМВ виявляється в різних тканинах.

Вірус належить до ДНК-вмісного роду *Cytomegalovirus* із родини *Herpesviridae*. Назву отримав за здатність утворювати характерні гігантські клітини діаметром 24–40 мкм із внутрішньоядерними включеннями (*cytomegalia*), які під мікроскопом нагадують «око сови». Особливістю цього вірусу є великий ДНК-геном (капсиди в діаметрі 120–180 нм), повільна реплікація без пошкодження клітин, низька вірулентність.

Джерелом ЦМВ-інфекції є носій вірусу або хворий. Збудник міститься у всіх біологічних рідини, тому передача інфекції можлива повітряно-крапельним, контактно-побутовим, парентеральним і статевим шляхом. У новонароджених та дітей раннього віку значна частка (понад 60%) інфікування виникає через грудне молоко від інфікованої матері. Діти раннього та дошкільного віку часто хворіють безсимптомно, контакт з їхньою слиною або сечею — основна причина ЦМВ-інфекції у вагітних жінок (до 30% сероконверсія у матерів, що мають дітей до 2 років) [6,7].

Цитомегаловірус після проникнення в кров репродукується в моноцитах і довічно персистує в макрофагах лімфоїдних органів, де він захищений від впливу специфічних циркулюючих антитіл та інтерферону. Вірус взаємодіє з молекулами мембрани клітин, проникає в цитоплазму, де відбувається реплікація і утворюються так звані «цитомегали». Вірус цитомегалії викликає порушення в системі регуляції імунної відповіді. Він пригнічує синтез інтерлейкінів, молекул головного комплексу гістосумісності, функцію натуральних кілерів, блокує апоптоз клітин. Це дає змогу йому уникати імунної відповіді і персистувати довічно в організмі людини. За первинної ЦМВ-інфекції формується відповідь В-клітинної ланки імунної системи у вигляді продукції специфічних антитіл до антигенів вірусу. Але основний контроль за ЦМВ в організмі довічно здійснює Т-клітинна ланка імунної системи: специфічні до вірусних антигенів CD4- та CD8-Т-лімфоцити пам'яті. Завдяки імунній пам'яті ЦМВ швидко знищується за умови реактивації латентної інфекції. Однак у разі порушення Т-клітинної імунної відповіді в осіб із первинними та вторинними імунodefіцитами відбу-



вається реактивація вірусу і розвиток тяжких клінічних форм. Це можливо у хворих після трансплантації, в осіб із ВІЛ-асоційованою імуносупресією, на тлі хіміотерапії онкологічних захворювань, у дітей з природженими комбінованими імунodefіцитами [4].

Клінічна картина ЦМВ-інфекції дуже різноманітна, маскується під інші захворювання. Тяжкість клінічних проявів суттєво різниться в імункомпетентних та імуноскомпрометованих осіб. Оскільки вірус має тропність до різних органів та тканин, то клінічно можуть бути прояви як генералізованої інфекції, так і ушкодження окремих органів: слинні залози, печінка, легені, головний мозок, серце, сечостатеві органи, слизова шлунково-кишкового тракту та інші. Ураження різних органів та прояви генералізованої інфекції характерні для осіб із тяжким ураженням Т-клітинної ланки імунної системи (вродженим або набутим). За латентної форми вірус виявляється тільки в слині, тому ЦМВ-інфекція отримала назву «хвороби поцілунків» [3].

Відповідно до Міжнародної класифікації захворювань (МКХ-10), виділяють вроджені та набуті форми ЦМВ-інфекції. Набута ЦМВ-інфекція часто перебігає безсимптомно в імункомпетентних осіб. Також можливий перебіг набутої ЦМВ-інфекції у вигляді грипоподібного захворювання, моноклеозоподібного синдрому (8% усіх випадків моноклеозу). У разі інфікування дітей раннього віку інколи розвивається гепатит, анемія, тромбоцитопенія.

В імуноскомпрометованих осіб ЦМВ поводить як опортуністичний збудник. У пацієнтів із дефектами Т-клітинної ланки імунної системи ЦМВ-інфекція перебігає у вигляді інтерстиційної пневмонії, енцефаліту, виразкового стоматиту, гемоколіту, гепатиту, панкреатиту, хоріоретиніту, тромбоцитопенії, ураження наднирників. За клінічними проявами виділяють латентну та клінічну (маніфестну) форми.

Вроджена ЦМВ-інфекція є наслідком внутрішньоутробного інфікування плода, може перебігати в новонародженого як безсимптомно, так і з клінічними проявами різного ступеня тяжкості. Для тяжкої та середньотяжкої форми вродженої ЦМВ-інфекції характерні поліорганні ураження: тромбоцитопенія, петехії, гепатоспленомегалія, затримка внутрішньоутробного розвитку, гепатит, кардит, пневмонія або ураження нервової системи (мікроцефалія, вентрикуломегалія, кальцинати, мальформації

кори та мозочка), хоріоретиніт, сенсоневральна глухота. Легкі форми вродженої ЦМВ-інфекції проявляються одним або двома ізольованими клінічними синдромами, помірною гепатомегалією або тромбоцитопенією, підвищенням рівня трансаміназ. Інфікування передчасно народжених дітей ЦМВ у постнатальному періоді може приводити до розвитку тяжких форм ЦМВ-інфекції. Сенсоневральна втрата слуху є найпоширенішим наслідком вродженої ЦМВ-інфекції і виявляється при народженні приблизно у третини немовлят із клінічно маніфестними формами захворювання. Багато немовлят із вродженою ЦМВ-інфекцією виявляються виключно на підставі порушення слуху новонародженого. Перинатальна ЦМВ-інфекція інколи може бути причиною холестатичного гепатиту в малюків [10].

У дітей, які перенесли маніфестну форму вродженої ЦМВ-інфекції, відмічаються різноманітні наслідки ураження органів та систем (мікроцефалія, природжені вади центральної нервової системи, приглухуватість, атрофія зорового нерва), а у 5–17% дітей із безсимптомною формою захворювання можливі в майбутньому віддалені наслідки у вигляді нейросенсорної приглухуватості, рідко — гепатиту, затримки психомоторного розвитку [5].

Діагностика ЦМВ-інфекції досі є складним завданням, оскільки клінічні прояви в більшості випадків неспецифічні. Основними маркерами гостроти інфекційного процесу є: вірусемія, виявлення ДНК-вірусу в крові методом ПЛР, антигенемія. Незважаючи на те, що вірусологічне дослідження є «золотим» стандартом діагностики, виконують його дуже рідко через трудомісткість і тривалість методики. Перевагу надають методикам на основі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), за допомогою якої можна якісно та кількісно виявити ДНК-збудник у біологічних рідинах і тканинах організму.

Непрямими маркерами активності інфекційного процесу є сероконверсія (поява специфічних анти-ЦМВ IgM або низькоавідних IgG у серонегативних осіб), 4-кратне і більше підвищення IgG у парних сироватках.

Критерії діагностики вродженої ЦМВ-інфекції: виділення ДНК вірусу зі слини або сечі (або крові) в перші 3 тижні після народження, найбільш інформативні — одразу при народженні.

Лікування хворих дітей на вроджену ЦМВ-інфекцію, а також імуноскомпрометованих осіб передбачає призначення противірусних препара-

ратів, інколи — імунотерапію. Специфічну протівірусну терапію проводять тільки в період активної реплікації вірусу особам із первинними та вторинними імунodefіцитами, підтвердженої клінічними та лабораторними дослідженнями. Протівірусні препарати (ганцикловір, валганцикловір та інші) через небажані побічні явища і в дитячому віці застосовують дуже рідко — якщо потенційна користь вища за можливий ризик [2].

Відповідно до рекомендацій Міжнародної робочої групи з вродженої ЦМВ-інфекції (ICCRG), новонародженим із тяжкими та середньотяжкими формами ЦМВ-інфекції на 1-му місяці життя призначають валганцикловір 16 мг/кг 2 рази/добу або ганцикловір внутрішньовенно 6 мг/кг кожні 12 год. Лікування протівірусними препаратами рекомендують проводити впродовж 6 місяців. У разі початку лікування вродженої ЦМВ-інфекції ганцикловіром його застосовують протягом 6 тижнів, а потім продовжують терапію валганцикловіром [7].

З метою пасивної імунізації передчасно народженим дітям, насамперед від серопозитивних матерів, можна рекомендувати гіперімунний ЦМВ-імуноглобулін, який містить високий титр віруснейтралізуючих анти-ЦМВ IgG.

Особливості перебігу та складнощі діагностики ЦМВ показано на прикладі наведеного нами **клінічного випадку** вродженої ЦМВ-інфекції. *Хлопчика Г.* переведено до клініки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ») з дитячої обласної лікарні з діагнозом «Вроджена ЦМВ-інфекція, гепатит високого ступеня активності, гепатоспленомегалія. Перинатальне гіпоксично-ішемічне пошкодження центральної нервової системи, синдром пригнічення. Білково-енергетична недостатність І–ІІ ступеня».

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

З анамнезу відомо, що дитина народилася від І вагітності, І термінових пологів, із масою тіла 3040,0 г, довжиною 49,0 см. Вагітність перебігала на тлі токсикозу, був епізод гострої респіраторної інфекції. Матір обстежено на TORCH-інфекції (ЦМВ, герпес, токсоплазмоз,

краснуха, хламідія, уреapлазма — до всіх перерахованих збудників виявлено IgG, а IgM не виявлено). У батька дитини встановлено синдром Жильбера. Зі слів матері, жовтуватість шкіри в дитини з'явилася на 3-тю добу від народження. Хлопчику призначено фототерапію, на 6-ту добу його виписано додому, відмічено поганий набір маси тіла. У віці майже 2 місяці дитину госпіталізовано до обласної дитячої лікарні в тяжкому стані за рахунок інтоксикації та патологічної неврологічної симптоматики. Під час первинного огляду дитини виявлено таке: шкіра жовтувата із сіро-зеленим відтінком, помірний периоральний та периорбітальний ціаноз, велике тім'ячко 1,5x1,0, гіпорефлексія, гіпотонія, дитина млява. У легенях при аускультатії пуерильне дихання проводиться симетрично, хрипів немає. Тони серця ритмічні приглушені. Живіт збільшений у розмірах за рахунок гепатоспленомегалії (печінка +3,5 см, селезінка +1,5 см). На передній поверхні черевної стінки виражена венозна сітка. Випорожнення світле, сеча темно-коричнева.

У біохімічному аналізі крові встановлено підвищені показники печінкових проб: загальний білірубін — 158 ммоль/л, прямий — 85 ммоль/л, АЛТ — 241 МО/л, АСТ — 607 МО/л. У дитини виявлено IgG до ЦМВ 2,21 та ДНК ЦМВ у крові методом ПЛР 1,62–102 копій.

Дитині призначено антибактеріальну терапію, гепатопротектори, глюкокортикостероїди, імунологічні препарати, симптоматичну терапію. Оскільки ефекту від лікування не відмічено, а клінічний стан дитини та лабораторні показники поступово погіршувалися, дитину переведено на лікування до ДУ «ІПАГ».

На момент госпіталізації до клініки молодшого дитинства ДУ «ІПАГ» загальний стан дитини був дуже тяжким за рахунок прогресування інфекційного процесу. Дитина в'яла, рефлексії пригнічені. Шкіра та слизові жовтого кольору з бронзовим відтінком. Тургор тканин знижений. У легенях ослаблене дихання з обох боків, хрипів немає, кашель відсутній. Тони серця ритмічні приглушені. Особливу увагу звертає різко збільшений живіт за рахунок гепатоспленомегалії (печінка +6,0 см, селезінка +2,5 см) та виражений венозний малюнок на передній черевній стінці. Випорожнення ахолічне, сеча темного кольору. У гемограмі: лейкоцитоз —  $19 \times 10^9$ , лімфоцитоз — 79%, прискорена ШОЕ — 19 мм/год, анемія легкого ступеня —  $103 \times 10^{12}$ . У біохімічних показниках вира-

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

жена гіперферментемія: АЛТ — 1255 МО/л, АСТ — 1150 МО/л, жовчні кислоти — 214 мкмоль/л, лужна фосфатаза — 570 МО/л; гіпербілірубінемія з превалюванням прямої фракції: загальний білірубін — 136 ммоль/л, прямий — 90 ммоль/л. У коагулограмі, протеїнограмі та ліпидограмі суттєвих відхилень не було. У копрограмі виявлено ферментативні порушення. Під час імуноферментного дослідження: IgM — 3,5 S/CO (0,47 — позитивний) до ЦМВ та IgG — 8,95 S/CO (1,1 — позитивний), IgG авідність — 32% (до 40% — низька авідність). У вірусологічному дослідженні сироватки крові методом ПЛР виявлено ДНК ЦМВ 9600 копій/мл (референсне значення — менше 400 копій/мл).

Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлено ознаки

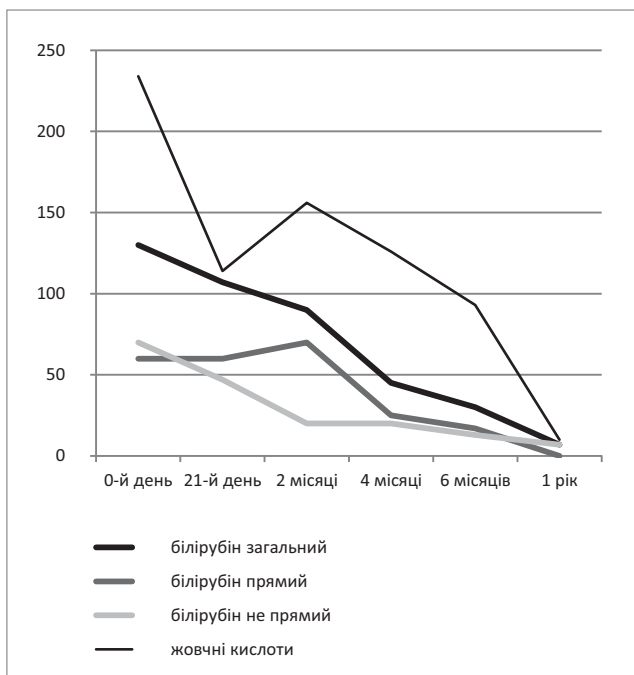


Рис. 1. Динаміка білірубіну та його фракцій на тлі лікування

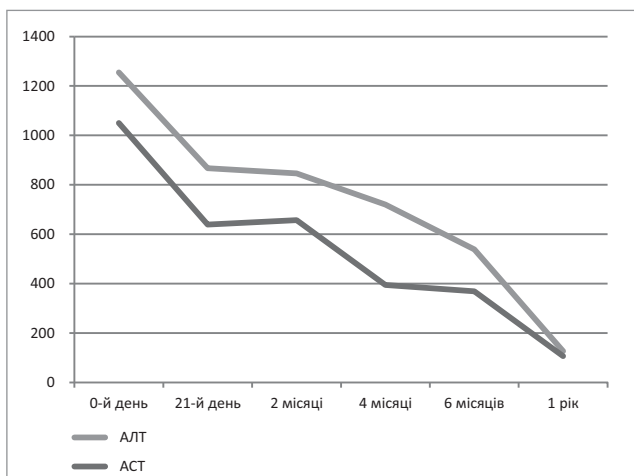


Рис. 2. Динаміка печінкових трансаміназ на тлі лікування

дифузного захворювання печінки, гепатоспленомегалію. Об'ємне утворення ділянки воріт печінки. Печінка збільшена у розмірах: ПЗР правої частини — 70 мм, лівої частини — 37 мм, край гострий, контури рівні, чіткі; ехогенність паренхіми незначно підвищена, помірне потовщення стінок внутрішньопечінкових протоків жовчних ходів. Портальна вена — 4,2 мм, без особливостей. У воротах печінки — лімфатичні вузли розміром до 10 мм, звичайної структури. В гепатодуоденальній зв'язці, тісно біля тіла підшлункової залози, — гіпоехогенне утворення, овальної форми з чіткими, рівними контурами, однорідної структури, розміром 17,9x11,0 мм (імовірно лімфатичний вузол). Жовчний міхур овальної форми, не збільшений у розмірах, стінка ущільнена, має шаруватий характер, вміст анехогенний. Підшлункова залоза повністю не візуалізується. Селезінка збільшена у розмірах — 60x28мм. У воротах селезінки — лімфатичний вузол розміром до 8 мм, звичайної структури. УЗ-ознаки дифузного захворювання печінки, гепатоспленомегалія. Об'ємне утворення ділянки воріт печінки.

За допомогою нейросонографії виявлено ознаки перенесеного субепендимального крововиливу в стадії псевдокісти. Під час ультразвукового дослідження виличкової залози встановлено УЗ-ознаки гіпоплазії виличкової залози. На рентгенограмі органів грудної порожнини — набряк інтерстиціальної тканини.

Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з контрастуванням — гепатоспленомегалія, лімфаденопатія. Даних про новоутворення не виявлено.

Диференційну діагностику проведено з іншими захворюваннями, при яких уражується печінка. Виключено інші інфекції TORCH-комплексу: вірус простого герпесу, токсоплазмоз. Під час вірусологічного дослідження виворотки крові методом ПЛР не виявлено збудників вірусного гепатиту С, вірусного гепатиту В, вірусу Епштейна—Барр, також не виявлено антитіл IgM до цих збудників шляхом імуноферментного аналізу.

У дитини також виключено: вроджену недостатність легеневого протеаз альфа-1-антитрипсину (норма — 1,77 ммоль/л), муковісцидоз (рівень хлоридів поту — 32 мекв/л).

За даними імунологічного обстеження виявлено імуноглобуліни сироватки крові та субпопуляції лімфоцитів у межах вікової норми. Сироваткові імуноглобуліни: IgM —

2,95 г/л, IgG — 5,45 г/л, IgA — 0,26 г/л. Показники клітинного імунітету: лейкоцити — 27813 клітин/мм<sup>3</sup>, гранулоцити — 43% (12068 клітин/мм<sup>3</sup>), моноцити — 5,8% (1624 клітин/мм<sup>3</sup>), лімфоцити — 50% (14121 клітин/мм<sup>3</sup>), CD3+Т-лімфоцити — 69% (9872 клітин/мм<sup>3</sup>), активовані — 9,3% (917 клітин/мм<sup>3</sup>), NKT — 0,5% (54), CD4+Т-лімфоцити — 47,5% (6710 клітин/мм<sup>3</sup>), активовані — 8,7% (383), CD8+Т-лімфоцити — 23,38% (3301 клітин/мм<sup>3</sup>), активовані — 27,9% (923), CD4/CD8=2,03, В-лімфоцити — 8,49% (1199 клітин/мм<sup>3</sup>), NK-клітини — 15,84% (2237 клітин/мм<sup>3</sup>). Активність фагоцитозу — НСТ-тест у нормі: спонтанний — 28%, стимульований — 44%, функціональний резерв — 16%, активність фагоцитозу — 62%, інтенсивність 11%.

У дитини не виявлено антифосфоліпідних та антинуклеарних антитіл (антикардіоліпінові — 2 МО/мл, антифосфатидилсеринів — 2 МО/мл, антифосфатидилетаноламінів — 2 МО/мл), а також антитіл до одноланцюгової ДНК — 0,2 МО/мл, антитіл до дволанцюгової ДНК — 0,2 МО/мл, ЦІК — 0,036 г/л. Відмічено високий рівень альфафетопroteїну — 10721 нг/мл (норма — 64,7 нг/мл).

На основі клініко-лабораторних даних встановлено діагноз: «Вроджена ЦМВ-інфекція, маніфестна форма, тяжкий перебіг. Гепатит високого ступеня активності. Двобічна інтерстиціальна пневмонія. Перинатальне гіпоксично-ішемічне пошкодження центральної нервової системи, синдром пригнічення. Білково-енергетична недостатність середнього ступеня».

Враховуючи наявність у дитини вродженої ЦМВ-інфекції з гепатитом високого ступеня активності та негативну клініко-лабораторну динаміку на тлі проведеного лікування, а також беручи до уваги серйозні побічні явища та високу токсичність препарату, на консиліумі, за життєвими показаннями, з дозволу місцевого незалежного етичного комітету та після отримання інформованої згоди батьків дитині призначено курс ганцикловіру (цимевен) із розрахунку 6 мг/кг 2 рази/добу протягом 21 доби внутрішньовенно, потім — валганцикловір по 16 мг/кг 2 рази/добу впродовж 6 місяців.

На тлі противірусної терапії виявлено чітку позитивну динаміку, як клінічну, так і лабораторну. Відзначено чітку тенденцію до зниження рівнів біохімічних показників. Після стабілізації стану дитину виписано додому під нагляд інфекціоніста з рекомендаціями щодо подальшого застосування валганцикловіру під контро-

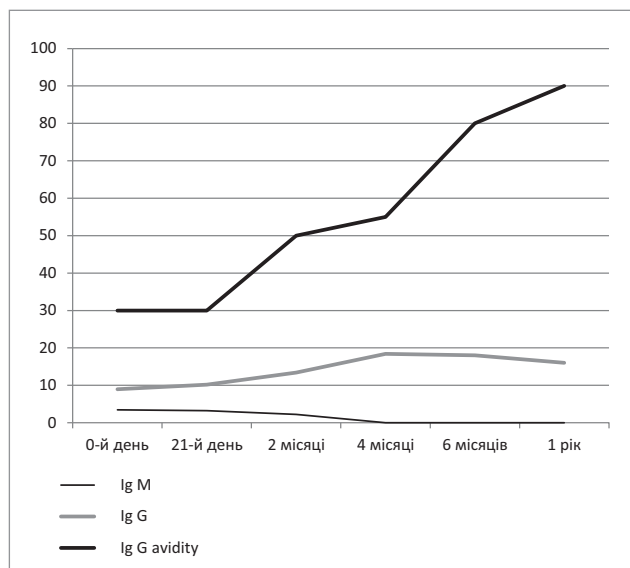


Рис. 3. Динаміка рівнів імуноглобулінів у крові на тлі лікування

лем біохімічних показників і загального аналізу крові 1 раз на 2 тижні в комплексі з гепатопротекторами, пробіотиками та вітамінами. Дані клініко-лабораторного обстеження в динаміці лікування і в катамнезі наведено на рисунку 1.

За даними рисунку 1, у дитини на тлі противірусної терапії знижувалися показники білірубину та його фракцій. Рівень жовчних кислот поступово зменшувався, але до віку 4 місяців віку не досягнув норми.

На рисунку 2 рівні печінкових трансаміназ мали чітку тенденцію до зниження на тлі противірусного лікування. Спостерігалось незначне плато в період між 21-ю добою і 2-м місяцем лікування, що, імовірно, зумовлене зміною форми противірусного препарату (з парентеральної на ентеральну). Не відмічалось зниження трансаміназ до норми.

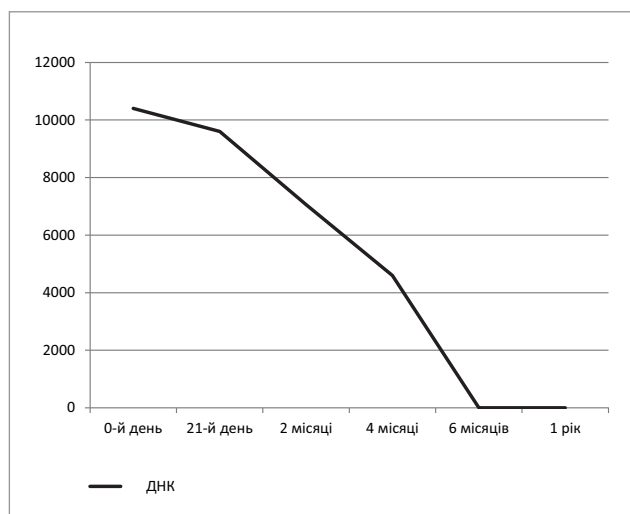


Рис. 4. Динаміка рівнів копій ДНК цитомегаловірусу у крові на тлі лікування



Щодо динаміки рівнів імуноглобулінів і ДНК вірусу: рівень специфічних IgM поступово знижувався, а потім вони зникли з крові і повторно не виявлялися (рис. 3). Кількість специфічних IgG поступово збільшувалася, а їх авідність зростала.

Кількість копій ДНК вірусу в крові на тлі лікування поступово зменшувалася і повністю не визначалася в крові ДНК ЦМВ після проведеного лікування (рис. 4).

На сьогодні дитина перебуває під постійним наглядом лікарів. У біохімічних аналізах зберігається незначне підвищення печінкових трансаміназ у межах 2–3 норм, рівні білірубину — у межах норми, в імунологічному профілі не відмічено реактивації інфекції. Слід зазначити,

що в дитини немає токсичних проявів протівірусних препаратів (нейтропенія та нефротоксичність).

Таким чином, незважаючи на значну кількість досліджень щодо діагностики та лікування вродженої ЦМВ-інфекції, тактика ведення таких хворих залишається складним завданням для лікаря. Своєчасна діагностика та лікування є запорукою успішної терапії навіть тяжких маніфестних форм вродженої ЦМВ інфекції в дітей раннього віку. Застосування протівірусних препаратів може бути достатньо обґрунтованим у хворих із тяжким перебігом інфекції і дає змогу попередити ускладнення.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Belyaeva IA, Bombardirova EP, Potehina TV, Gurskaya AS. (2018). Tsitomegalovirusnaya infektsiya u detey pervykh mesyatsy zhizni: varianty techeniya, sovremennyye podhody k terapii (klinicheskie sluchai). *Pediatricheskaya farmakologiya*. 15: 2. [Беляева ИА, Бомбардинова ЕП, Потехина ТВ, Гурская АС. (2018). Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи). *Педиатрическая фармакология*. 15: 2].
2. Blazquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T et al. (2017). Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med*: 1–9. doi: 10.1080/14767058.2017.1387890.
3. Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S et al. (2017). Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 97: 59–63. doi: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.
4. Chernyshova LI, Volokha AP, Bondarenko AV ta in. (2016). Infektsiini khvoroby u ditei. *Pidruchnyk. Za red Chernyshovoi LI*. Kyiv: VSV «Medytyna». 2: 1016+6. [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Бондаренко АВ та ін. (2016). Інфекційні хвороби у дітей. Підручник. За ред ЛІ. Чернишової Київ: ВСВ «Медицина». 2: 1016+6]. ISBN: 978–617–505–458–1.
5. Gantt S, Dionne F, Kozak FK et al. (2016). Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr*. 170 (12): 1173–1180. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2016.
6. Petrova GV, Shahgildyan VI, Chistozvonova EA i dr. (2016). Opyit primeneniya protivovirusnoy terapii vrozhdennoy generalizovannoy tsito-
7. megalovirusnoy infektsii. *Detskie infektsii*. 2: 61–68. [Петрова ГВ, Шахгильдян ВИ, Чистозвонова ЕА и др. (2016). Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2: 61–68].
8. Rawlinson W et al. (2017). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 17: e177–188.
9. Scherbina NA, Vyigovskaya LA. (2017). Etiologicheskaya struktura vnutritrobnih infektsiy u beremennykh i novorozhdennykh s oslozhnennym techeniem rannego neonatalnogo perioda. *Scientific Journal ScienceRise: Medical Science*. 10 (18): 48–54. [Щербина НА, Выговская ЛА. (2017). Этиологическая структура внутриутробных инфекций у беременных и новорожденных с осложненным течением раннего неонатального периода. *Scientific Journal ScienceRise: Medical Science*. 10 (18): 48–54].
10. Vasilev VV, Volodin NN, Gorlanov IA, Gorshkov DA i dr. (2018). Klinicheskie rekomendatsii [proekt] po diagnostike, lecheniyu i profilaktike vrozhdennoi tsitomegalovirusnoy infektsii. [Васильев ВВ, Володин НН, Горланов ИА, Горшков ДА и др. (2018). Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции]. URL: <http://www.raspm.ru/files/CMVI.pdf>.
11. Yulish EI. (2015). Tsitomegalovirusnaya infektsiya u detey: podhody k lecheniyu pri razlichnom techenii infektsionnogo protsess. *Zdorove rebenka*. 4 (64): 11–18. [Юлиш ЕИ. (2015). Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса. *Здоровье ребенка*. 4 (64): 11–18].

## Відомості про авторів:

**Шадрін Олег Геннадійович** — д. мед. н., проф., зав. відділенням проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73. <http://orcid.org/0000-0002-5901-7013>.

**Волоха Алла Петрівна** — д. мед. н., проф. зав. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

**Чумаченко Ніна Григорівна** — к. мед. н., заст. гол. лікаря з лікувальної роботи ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73.

**Фисун Валентина Миколаївна** — засл. лікар України, зав. педіатричним інфекційно-боксіваним відділенням ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73.

**Заєць Вікторія Володимирівна** — к. мед. н., лікар-педіатр педіатричного інфекційно-боксіваного відділення ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73.

Стаття надійшла до редакції 27.07.2019 р.; прийнята до друку 07.12.2020 р.

УДК 616.714.1-007.249-053.2(035)

В.М. Гусев, Д.С. Хапченкова, В.Є. Клебан

## Синдром Апера (Apert): літературна довідка та власний клінічний випадок

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 55-58; doi 10.15574/PP.2020.84.55

**For citation:** Husiev VM, Khapchenkova DS, Kleban VE. (2020). Apert syndrome: a literature review and own clinical case. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 55-58. doi 10.15574/PP.2020.84.58

Акроцефалосиндактилії (АЦС) — група множинних вад розвитку, основними клінічними проявами є акроцефалія і синдактилія. Поширеними формами АЦС є синдроми Апера (I тип), Пфайффера (V тип), Сетре—Хотцена (II тип). Синдром Апера — найбільш вивчена та поширена патологія серед усіх видів АЦС, хоча частота поширення становить 1:100 тис. новонароджених. Синдром успадковується за аутосомно-домінантним типом. У разі носійства гена одним із батьків ризик народження дитини з синдромом Апера становить 50%. Геном синдрому (FGFR2) локалізований на довгому плечі хромосоми 10, у локусі 10q26. За наявності мутацій у цьому локусі виникає синдром Апера, при цьому каріотип у дітей не має патологічних змін. Патогномонічними клінічними ознаками синдрому Апера є черепно-лицьові дизостози та симетрична синдактилія кистей і стоп. Акроцефалія («баштовий череп») — як наслідок раннього синостозу деяких швів черепа. Очнамковий гіпертелоризм та екзофтальм відносять до типових змін обличчя. Серед інших аномалій виділяють вади серця та судин (25%), розщілину твердого піднебіння, вади розвитку шлунково-кишкового тракту та нирок. Діагноз встановлюють на підставі клінічної симптоматики. Лікування не розроблене. Тривалість життя нетривала.

**Мета** — навести клінічний випадок новонародженого з синдромом Апера.

**Клінічний випадок.** Синдром Апера запідозрений пренатально, підтверджений після народження. Новонароджена дівчинка мала характерні ознаки вищезазначеної патології: «баштовий череп», гіпертелоризм, сідлоподібне перенісся, закриті велике тім'ячко, фаланги I пальця — широкі, проксимальна фаланга була трикутної форми, відмічалася повна шкірна синдактилія II–IV пальців симетрична на обох верхніх кінцівках; на нижніх кінцівках — потовщення проксимальних фаланг I пальців, повна шкірна синдактилія II–IV пальців.

**Висновки.** У статті описано клінічний випадок дитини з синдромом Апера. Пренатальна діагностика відіграє одну з вирішальних ролей у підтвердженні генетичних аномалій, вирішенні прогнозу для життя. Генетичне консультування батьків є необхідним і важливим на всіх етапах планування вагітності. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** синдром Апера, діти, пренатальна діагностика.

### Apert syndrome: a literature review and own clinical case

V.M. Husiev, D.S. Khapchenkova, V.E. Kleban

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Acrocephalosyndactyly (ACS) is a group of multiple malformations, the main clinical manifestations of which are acrocephaly and syndactyly. The most common forms are Apert (type I), Pfeiffer (type V), Setra-Hotzen (type II) syndromes. Apert syndrome is the most explored and common form of all types of ACS and Apert syndrome is estimated to occur in 1 in: 100 000 newborns. The syndrome is inherited in an autosomal dominant manner. If the gene is carried by one of the parents, the risk of having a child with Apert syndrome is 50%. The syndrome genome (FGFR2) is located on the long arm of chromosome 10 at locus 10q26. Apert syndrome occurs due to mutations at this locus, but the children karyotype is not changed. The pathognomonic clinical signs of Apert syndrome are craniofacial dysostosis and symmetrical syndactyly of the hands and feet. Acrocephaly («tower skull») — is a consequence of early synostosis of some sutures of the skull. Orbital hypertelorism and exophthalmos are referred to typical facial changes. Among other abnormalities there are heart and vascular defects (25%), cleft palate, malformations of the gastrointestinal tract and kidneys. The diagnosis is made on the basis of clinical symptoms. No treatment has been developed. Life expectancy is short.

**Purpose** — to present a clinical case of a newborn with Apert syndrome.

**Clinical case.** Apert syndrome was suspected prenatally, confirmed after birth. The newborn girl had the characteristic signs of the above-described pathology: «tower head», hypertelorism, saddle bridge of the nose, closed large fontanelle, phalanges of the first finger were wide, the proximal phalanx was triangular, complete cutaneous syndactyly of the II–IV fingers was observed symmetrical on both upper extremities; on the lower extremities — thickening of the proximal phalanges of the big toes, complete cutaneous syndactyly of the II–IV toes.

**Conclusions.** The article describes a clinical case of a child with Apert syndrome. Prenatal diagnosis takes one of the leading places in confirming genetic abnormalities, determining the prognosis for life. Genetic counseling for parents is necessary and important at all stages of pregnancy planning.

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 these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** Apert syndrome, children, prenatal diagnosis.

### Синдром Апера (Apert): литературная справка и собственное клиническое наблюдение

В.М. Гусев, Д.С. Хапченкова, В.Е. Клебан

Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Акроцефалосиндактилии (АЦС) группа множественных пороков развития, основными клиническими проявлениями которых являются акроцефалия и синдактилия. Наиболее распространенные формы: синдромы Апера (I тип), Пфайффера (V тип), Сетра—Хотцена (II тип). Синдром Апера — наиболее изученная и самая распространенная форма среди всех видов АЦС. Частота встречаемости составляет 1:100 000 новорожденных. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. В случае носительства гена одним из родителей риск рождения ребенка с синдромом Апера составляет 50%. Геном синдрома (FGFR2) локализован на длинном плече хромосоми 10 в локусе 10q26. При наличии мутаций в этом локусе развивается синдром Апера, при этом каріотип у детей не изменен. Патогномоничными клиническими признаками синдрома Апера является черепно-лицевая дизостоз и симметричная синдактилия кистей и стоп. Акроцефалия («башенный череп») — как следствие раннего синостоза некоторых швов черепа. Орбитальный гипертелоризм и экзофтальм относятся к типичным изменениям лица. Среди других аномалий выделяются пороки сердца и сосудов (25%), расщелина твердого неба, пороки развития желудочно-кишечного тракта и почек. Диагноз выставляется на основании клинической симптоматики. Лечение не разработано. Продолжительность жизни невелика.

**Цель** — представить клинический случай новорожденного с синдромом Апера.

**Клинический случай.** Синдром Апера заподозрен пренатально, подтвержденный после рождения. Новорожденная девочка имела характерные признаки вышеописанной патологии: «башенный череп», гипертелоризм, седловидная переносица, закрытый большой родничок, фаланги I пальца —

широкие, проксимальная фаланга была треугольной формы, отмечалась полная кожная синдактилия II–IV пальцев симметричная на обеих верхних конечностях; на нижних конечностях — утолщение проксимальных фаланг I пальцев, полная кожная синдактилия II–IV пальцев.

**Выводы.** В статье описан клинический случай ребенка с синдромом Апера. Пренатальная диагностика занимает одно из ведущих мест в подтверждении генетических аномалий, определении прогноза для жизни. Генетическое консультирование родителей является необходимым и важным на всех этапах планирования беременности.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** синдром Апера, дети, пренатальная диагностика.

## Вступ

Акроцефалосиндактилія (АЦС) — це група синдромів множинних вад розвитку, основним компонентом яких є синдактилія та акроцефалія [5]. Виділяють декілька форм АЦС, з яких найпоширенішими є синдром Апера, Пфайффера і Сетре–Хотцена [7].

За даними літератури, частота синдрому Апера, як однієї з форм АЦС, становить 1–15:100000–160000 новонароджених, у світі описано понад 200 випадків цієї аномалії, майже всі випадки спорадичні [8]. Уперше вищезазначену патологію спостерігав та описав французький лікар Ежен Апер у 1906 р. на прикладі спочатку 1, а потім ще 8 пацієнтів [1].

Успадковується цей синдром за аутосомно-домінантним типом [2,6]. Ген синдрому (FGFR2) локалізований на довгому плечі хромосоми 10, у локусі 10q26, до складу якого входять близько 20 екзонів. В екзоні гена під номером 7 відкриті дві поширені мутації: S252W (71%) та P253R (26%) клінічних випадків у популяції. Виникнення деформації кінцівок зумовлене порушенням експресії генів рецепторів фактора росту кератиноцитів і фібробластів (KGFR) [4,9].

Каріотип при цьому синдромі нормальний [2].

Основні діагностичні ознаки синдрому Апера — це акроцефалія і синдактилія пальців обох кінцівок, виявляються у всіх хворих [10].

Акроцефалія, або «баштовий череп» є наслідком раннього синостозу швів черепа. Характерними змінами обличчя є гіпертелоризм, екзофтальм, антимонголоїдний розріз очних щілин. Синдактилія кистей і стоп — другий основний прояв аномалії. Серед інших аномалій, що супроводжують цей синдром, — вроджені вади серця і судин (25%), шлунково-кишкового тракту, нирок, головного мозку [1,5,8,10].

Під час магнітно-резонансного дослідження виявляють мікрогірію, аплазію мозолистого тіла, гіпоплазію лобових часток і морського коника. При гістологічному дослідженні головного мозку відмічають нечіткість шарової будови кори півкуль, незрілість нервових клітин [7].

Лікування цієї аномалії немає. Тривалість життя нетривала. Відмічається зниження інтелекту [2,10].

На відміну від зазначеної патології, синдром Пфайффера діагностується рідко, описано лише 30 випадків, більшість із них — сімейні; успадковується за аутосомно-домінантним типом. Важливими клінічними ознаками синдрому є акроцефалія, трапецієподібна форма проксимальних фаланг перших пальців кистей і стоп, викривлення дистальних фаланг пальців кистей і стоп у бік ліктьової кістки, часткова синдактилія кистей і стоп [5].

Пренатальна скринінг у всіх триместрах вагітності дає змогу діагностувати цей синдром із подальшим молекулярно-генетичним дослідженням і генетичним консультуванням [4,9].

**Мета** роботи — навести клінічний випадок синдрому Апера.

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

## Клінічний випадок

Дівчинка народилася від IV вагітності, III пологів, із масою тіла 4450,0 г, довжиною при народженні 61 см, окружністю голови 36 см, окружністю грудей 37 см; з оцінкою за шкалою Апгар 7/7 балів. З народження стан тяжкий, обумовлений патологічною неврологічною симптоматикою; періодичні напади збудження; з 1-ї доби — кисневозалежна, з 2-3-ї доби — судомний синдром; з 3-ї доби — напади збудження, що чергуються з пригніченням центральної нервової системи у вигляді атонії. Вигодовування — з ріжка та через зонд материнським молоком. Дитина на 5-ту добу після народження переведена до відділення патології новонароджених.

**Акушерський анамнез.** Пацієнтка Г., 38 років. Вагітність IV, 39 тижнів. Пологи III, термінові, патологічні. Кесарів розтин із приводу двох рубців на матці. Ускладнення вагітності — гіпертонічна хвороба I ст., багатоводдя, ожиріння II ст.

Перебіг вагітності обтяжений соматичними захворюваннями. Під час розширеного скри-





Рис. 1. Брахіцефалічна форма черепа, «нависання» лоба



Рис. 2. Лицьові дизморфії



Рис. 3. Деформація пальців верхньої кінцівки



Рис. 4. Повна шкірна синдактилія II–IV пальців

нінгового дослідження в I триместрі у терміні гестації 13 тижнів при ультразвуковому дослідженні (УЗД) плода виявлено збільшення біпаріетального розміру голови, товщини комірною простору, зменшена за розміром носова кістка, знижений рівень  $\beta$ -ХГЛ та  $\alpha$ -фетопропротеїну. Під час скринінгу у II триместрі в термін гестації 20 тижнів виявлено зміни голови: лицьовий череп із виступаючим чолом переважав над мозковим відділом, рівень  $\beta$ -ХГЛ та  $\alpha$ -фетопропротеїну нижчий за норму. Вагітну проконсультувано лікарем-генетиком. Від запропонованого молекулярно-генетичного дослідження, обстеження на наявність TORCH-інфекції пацієнтка відмовилась. З метою остаточної верифікації патології плода в III триместрі у 32 тижні гестації при УЗД констатовано зміни верхніх кінцівок — потовщення I пальця, проксимальна фаланга мала

форму трикутника, повна шкірна синдактилія II–IV пальців симетрична на обох кінцівках; на нижніх кінцівках — потовщення проксимальних фаланг I пальців, повна шкірна синдактилія II–IV пальців. Інформація щодо батька дитини — відсутня.

Стан дитини на момент госпіталізації до відділення тяжкий. Пози новонародженого патологічна, дещо скута. Рухова активність знижена. Крик середньої сили. Форма черепа брахіцефалічна, «нависання» лоба (рис. 1). Шкіра звичайного кольору, без висипання. Слизові оболонки рожеві. Велике тім'ячко закрито. Стріловий та лобовий шви до 1–2 см. Обличчя асиметричне. Виражені характерні дизморфії обличчя — гіпертелоризм, прогнатизм, сідлоподібне перенісся (рис. 2). М'язовий тонус дистонічний. Фізіологічні рефлекс мляві. Будова тіла диспластична із вкороченням кінцівок. Широки



## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

фаланги I пальця, проксимальна фаланга трикутної форми, повна шкірна синдактилія II–IV пальців симетрична на обох верхніх кінцівках; на нижніх кінцівках — потовщення проксимальних фаланг I пальців, повна шкірна синдактилія II–IV пальців (рис. 3–4). Носове дихання утруднене за рахунок деформації перенісся. У легенях везикулярне дихання. Частота дихальних рухів — 48/хв. Межі серця у вікових діапазонах. Тони серця гучні, частота серцевих скорочень — 140/хв, систолічний шум на верхівці та V точці. Серцева діяльність ритмічна. Живіт м'який при пальпації, печінка та селезінка не збільшені. Дитина у відділенні обстежена: *клінічний, біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі* — без патологічних змін; *УЗД органів черевної порожнини та нирок* — без патології; *рентгенографія стоп* — аномалія розвитку плеснових кісток і кісток пальців; I плеснові кістки потовщені, деформовані з обох боків, основні фаланги з обох боків, середні та нігтьові фаланги деформовані, гіпопластичні, III–IV — відсутні середні фаланги; *нейросонографія* — бічні шлуночки декілька розширені (передні роги: справа — 10 мм, зліва — 10 мм), деформовані; гіперехогенні тяжі в тала-

мусах; *цитогенетичне дослідження дитини* — нормальний жіночий каріотип. *Консультація генетика* — синдром Апера. Синостоз вінцевого шва з обох боків, брахіцефалія. *Консультація нейрохірурга* — показано етапне хірургічне лікування, перший етап — проведення дистракції кісток тім'яно-потиличної ділянки.

Враховуючи дані пренатального УЗД, об'єктивного та інструментальних обстежень, дитині встановлено діагноз «Акроцефалосиндактилія (синдром Апера)». Надано рекомендації щодо подальшого спостереження.

## Висновки

Ультразвуковий метод дослідження є основним, інформативним методом пренатальної діагностики синдрому та уможливорює діагностику в усіх триместрах вагітності. Молекулярно-генетичне дослідження з каріотипуванням (амніоцентез, біопсія ворсин хоріону) дає змогу провести ранню діагностику спадкової патології та вирішити питання щодо подальшої тактики ведення вагітності. Пренатальна діагностика обов'язкова на усіх етапах вагітності.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Apert ME. (1906). De l'acrocephalosyndactylie. Bull. Mem. Soc Med Hop Paris. 23: 1310–1330.
2. Chirkova GN, Sorokina TV, Novikov NV. (2003). Two cases of acrocephalosyndactyly. Pediatrics. 5: 1–4. [Чиркова ГН, Сорокіна ТВ, Новиков НВ. (2003). Два случая акроцефалосиндактилии. Педиатрия. 5: 1–4].
3. Conrady CD, Patel BC, Sharma S. Apert Syndrome (2020). StatPearls: 1–10.
4. Gernet S Von, Golla A, Ehrenfels Y, Schuffenhauer S, Fairley Jd (2000). Genotype-phenotype analysis in Apert syndrome suggests opposite effects of the two recurrent mutations on syndactyly and outcome of craniofacial surgery. Clinical genetics. 57 (2): 137–139. doi/abs/10.1034/j.1399-0004.2000.570208.x.
5. Kozlova SI, Demikova NS, Semanova E, Blinnikova OE. (1996). Hereditary syndromes and medical genetic counseling. 2nd ed. Moscow: 416. [Козлова СИ, Демикова НС, Семанова Е, Блиникова ОЕ. (1996). Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. 2-е изд. Москва: 416].
6. Mathijssen IM. (2015). Guideline for Care of Patients With the Diagnoses of Craniosynostosis: Working Group on Craniosynostosis. J Craniofac Surg. 26 (6): 1735–1807.
7. Tara L Wenger, Anne V Hing, Kelly N Evans. (2019). Apert Syndrome Synonym: Acrocephalosyndactyly Type I. GeneReviews: 1–29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145570>.
8. Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K. (1997). Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. Am J Med Genet. 72: 394–398.
9. Torres L, Hernandez G, Barrera A, Ospina S, Prada R. (2015). Molecular analysis of exons 8, 9 and 10 of the fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene in two families with index cases of Apert syndrome. Colomb Med (Cali). 46: 150–153.
10. Yasonov SA, Lopatin AV, Maslov VV, Vasiliev IG, Bystrov AV. (2011). Apert's Syndrome (Apert): modern possibilities of complex reconstructive treatment Children's Hospital. 2: 51–54. [Ясонов СА, Лопатин АВ, Маслов ВВ, Васильев ИГ, Быстров АВ. (2011). Синдром Апера (Apert): современные возможности комплексного реконструктивного лечения. Детская больница. 2: 51–54].

## Відомості про авторів:

**Хапченкова Дар'я Сергіївна** — лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог ТОВ «Лікувально-діагностичний центр» м. Слов'янськ, асистент каф. анатомії людини Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5965-9905>.

**Гусев Вячеслав Михайлович** — к.мед.н., доц., доц. каф. акушерства і гінекології Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-7589-3785>.

**Клебан Владлена Євгенівна** — студентка 6 курсу медичного факультету №1 Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27.

Стаття надійшла до редакції 24.09.2020 р., прийнята до друку 07.12.2020 р.

# Діагностика, оцінка та лікування гіпертонічних розладів в період вагітності: Резюме\*

## Настанова SOGC з клінічної практики (SOGC — Товариство акушерів та гінекологів Канади)

№ 307, травень 2014 (Замінює № 206, березень 2008)

J Obstet Gynaecol Can 2014;36(5):416–438

Даний документ містить нові клінічні та наукові дані, існуючі на дату публікації, і які можуть змінюватись. Наведену інформацію не слід розглядати, як обов'язковий та виключний метод лікування або процедуру, якої слід дотримуватись. Організації на місцях можуть вносити зміни до наведених висновків. Такі зміни, внесені на місцевому рівні, повинні бути документально оформлені. Зміст даного документу не підлягає відтворенню в будь-якій формі без попереднього письмового дозволу SOGC.

Настанову, короткий огляд якої наведений в даному документі, було підготовлено робочою групою з гіпертензивних розладів в період вагітності, рецензовано та затверджено комітетом з настанов з гіпертензії, рецензовано консультативними комітетами з перинатології та сімейних лікарів, та затверджено керівництвом і радою Товариства акушерів та гінекологів Канади.

### Головні автори

<b>Laura A. Magee</b>	лікар, Ванкувер, Британська Колумбія
<b>Anouk Pels</b>	магістр наук, Амстердам, Нідерланди
<b>Michael Helewa</b>	лікар, Вінніпег, Манітоба
<b>Evelyne Rey</b>	лікар, Монреаль, Квебек
<b>Peter von Dadelszen</b>	бакалавр медицини та хірургії, Ванкувер, Британська Колумбія

### Комітет з настанов з гіпертензії

Laura A. Magee, лікар (Голова), Ванкувер, Британська Колумбія  
 Francois Audibert, лікар, Монреаль, Квебек  
 Emmanuel Bujold, лікар, Квебек, Квебек  
 Anne-Marie Cote, лікар, Шербрук, Квебек  
 Myrtle Joanne Douglas, лікар, Ванкувер, Британська  
 Genevieve Eastabrook, лікар, Член королівської колегії хірургів Канади, Лондон, Онтаріо  
 Tabassum Firoz, лікар, Ванкувер, Британська Колумбія  
 Paul Gibson, лікар, Калгарі, Альберта  
 Andree Gruslin, лікар, Отава, Онтаріо  
 Jennifer Hutcheon, доктор філософії, Ванкувер, Британська Колумбія  
 Gideon Koren, лікар, Торонто, Онтаріо  
 Ian Lange, лікар, Калгарі, Альберта  
 Line Leduc, лікар, Монреаль, Квебек  
 Alexander G. Logan, лікар, Торонто, Онтаріо  
 Karen L. MacDonell, доктор філософії, Ванкувер, Британська Колумбія  
 Jean-Marie Moutquin, лікар, Шербрук, Квебек  
 Ilana Sebbag, лікар, Ванкувер, Британська Колумбія

Декларації щодо відсутності конфлікту інтересів було отримано від усіх членів комітету.

Пошук у літературних джерелах та роботу з бібліографічними джерелами було проведено Besky Skidmore, аналітиком в галузі медичних досліджень Товариства акушерів та гінекологів Канади.

\*Матеріал люб'язно наданий торговою маркою Тивортин®.

## Анотація

**Цілі:** В резюме наведений короткий опис поточних даних, які було розглянуто в настанові з клінічної практики, підготовленої канадською робочою групою з гіпертензивних розладів в період вагітності, та опублікованої *Гіпертензія в період вагітності* ([http://www.pregnancyhypertension.org/article/S2210-7789\(14\)00004-X/fulltext](http://www.pregnancyhypertension.org/article/S2210-7789(14)00004-X/fulltext)), для забезпечення ґрунтового підходу до діагностики, оцінки та лікування жінок з гіпертензивними розладами в період вагітності.

**Дані:** Літературні джерела було знайдено шляхом пошуку в бібліотеках Medline, CINAHL та Кохранівській бібліотеці, який було проведено в березні 2012 року, із використанням належного контрольованого словника (наприклад, вагітність, гіпертензія, преєклампсія, токсемія вагітності) та ключових слів (наприклад, діагноз, класифікація, передбачення, профілактика, прогноз, лікування, спостереження після пологів). Результати було обмежено систематичними оглядами, рандомізованими клінічними дослідженнями та обсерваційними дослідженнями, опублікованими французькою та англійською мовою в період з січня 2006 року до лютого 2012 року. Результати пошуку оновлювали регулярно, і їх було включено до настанови у вересні 2013 року. Сіра (неопублікована) література була ідентифікована шляхом пошуку на інтернет-сайтах з оцінки медичних технологій та агенцій, які працюють в галузі медичних технологій, збірках настанов з клінічної практики, реєстрах клінічних досліджень та сайтах міжнародних медичних спеціалізованих товариств.

**Ключові слова:** Гіпертензія, артеріальний тиск, вагітність, преєклампсія, результат для матері, перинатальний результат, прогноз на перспективу

## Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary

### SOGC Clinical Practice Guideline

**Objective:** This executive summary presents in brief the current evidence assessed in the clinical practice guideline prepared by the Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group and published by Pregnancy Hypertension ([http://www.pregnancyhypertension.org/article/S2210-7789\(14\)00004-X/fulltext](http://www.pregnancyhypertension.org/article/S2210-7789(14)00004-X/fulltext)) to provide a reasonable approach to the diagnosis, evaluation, and treatment of the hypertensive disorders of pregnancy.

**Evidence:** Published literature was retrieved through searches of Medline, CINAHL, and The Cochrane Library in March 2012 using appropriate controlled vocabulary (e.g., pregnancy, hypertension, preeclampsia, pregnancy toxemias) and key words (e.g., diagnosis, evaluation, classification, prediction, prevention, prognosis, treatment, postpartum follow-up). Results were restricted to systematic reviews, randomized control trials, controlled clinical trials, and observational studies published in French or English between January 2006 and February 2012.

Searches were updated on a regular basis and incorporated in the guideline to September 2013. Grey (unpublished) literature was identified through searching the websites of health technology assessment and health technology-related agencies, clinical practice guideline collections, clinical trial registries, and national and international medical specialty societies.

**Key Words:** Hypertension, blood pressure, pregnancy, preeclampsia, maternal outcome, perinatal outcome, long-term prognosis.

### Скорочення

АТ (BP)	артеріальний тиск
ГРВ (HDP)	гіпертензивний розлад в період вагітності
HELLP	HELLP-синдром, гемоліз, підвищена активність печінкових ферментів, низький вміст тромбоцитів
ЗВУРП	затримка внутрішньоутробного розвитку плоду
NICU	відділення інтенсивної терапії новонароджених
РКД (RCT)	рандомізоване контрольоване дослідження
РДС (RDS)	респіраторний дистрес-синдром

**Принципи.** Якість доказів, наведених в даній настанові, оцінювали із використанням критеріїв, описаних в звіті Канадської спеціалізованої групи з профілактичної медицини (таблиця 1).

Таблиця 1

**Ключ до оцінки свідчень та рекомендацій, із використанням системи оцінки Канадської спеціалізованої групи з профілактичної медицини**

Оцінка якості доказів*		Класифікація рекомендацій†	
I	Докази, отримані в результаті принаймні одного рандомізованого контрольованого дослідження	A	Рекомендація щодо клінічних профілактичних заходів, що ґрунтується на доказах найвищої якості
II-1	Докази, отримані в результаті добре організованих контрольованих досліджень без рандомізації	B	Наявні доволі переконливі докази, щоб рекомендувати клінічні профілактичні заходи
II-2	Докази, отримані в результаті добре організованих когортних (проспективних або ретроспективних) досліджень, а також досліджень «випадок-контроль», які були отримані більш ніж від однієї дослідницької групи	C	Наявні докази є суперечливими, та не дозволяють надати рекомендацію «за» або «проти» клінічних профілактичних заходів; тим не менше, рішення може залежати й від інших факторів
II-3	Докази, отримані в результаті порівняння між часом або місцями з втручаннями чи без них. Важливі результати, отримані в неконтрольованих експериментах (такі, як результати застосування пеніциліну в 1940 році), також можуть бути включені до цієї категорії	D	Наявні доволі переконливі докази, аби не рекомендувати певні клінічні профілактичні заходи
III	Думка експертів, що ґрунтується на клінічному досвіді, описових дослідженнях чи доповідях експертних комітетів	E	Наявні належні докази, аби не рекомендувати клінічні профілактичні заходи
		L	Докази (за якістю або кількістю) є недостатніми для обґрунтування рекомендації; тим не менше, рішення може залежати й від інших факторів

\*Оцінка якості доказів, наведених в даній настанові, ґрунтується на критеріях оцінки доказів, рекомендованих Канадською спеціалізованою групою з профілактичної медицини [39]

†Рекомендації, включені до даної настанови, адаптовані згідно з критеріями класифікації рекомендацій, запропонованими Канадською спеціалізованою групою з профілактичної медицини [39].

## Вступ

Гіпертензивні розлади в період вагітності залишаються головною причиною захворюваності та смертності матерів та ускладнень у перинатальному періоді [1,2]. В настанові, коротко розглянутій в даному документі, наведена оцінка якості відповідних наявних даних, а також наведено ґрунтовний підхід до діагностики, оцінки та лікування ГРВ, з фокусом на канадський аспект.

Нашою метою є підтримка медичної допомоги, яка ґрунтується на доказових даних, жінкам, які планують вагітність, і для яких існує ризик ГРВ, які страждають на ГРВ в період поточної вагітності, або в післяпологовий період. Коли необхідно, ми наводимо експертний висновок щодо ґрунтовної клінічної допомоги. Нашим наміром та метою є покращення коротко- та довготривалих результатів для матері, в перинатальний період, для дитини, а також економічної ефективності втручань в ході вагітності, ускладненої ГРВ. Очікуваною користю даної настанови є покращення результатів для матері, немовляти та дитини шляхом втілення практики, яка ґрунтується на доказових даних. Нашою цільовою аудиторією є різнопрофільні спеціалісти з ведення вагітності, які працюють в закладах від первинної до третинної ланки.

Питання, розглянуті в даній настанові, є наступними:

- Як та в яких умовах слід вимірювати АТ в період вагітності, і який рівень АТ є аномальним?
- Як слід вимірювати протеїнурію в період вагітності? Що є значною протеїнурією? Чи є тяжка протеїнурія показанням для пологів?
- Як слід діагностувати та класифікувати ГРВ?
- Що є тяжкою прееклампсією?
- Яким є прогноз вагітності, ускладненої гіпертензією, що наявна до початку вагітності, гіпертензією в період вагітності або прееклампсією?
- Як можна прогнозувати та/або попередити прееклампсію та її ускладнення шляхом зміни способу життя, застосуванням лікарських засобів та/або наданням допомоги певного типу або у специфічному закладі?
- Як слід вести жінок з ГРВ, а саме, якими повинні бути початкові обстеження, зміна раціону харчування та способу життя, місце надання допомоги, антигіпертензивна терапія, види терапії, необхідної жінкам з прееклампсією (наприклад, призначення магнію сульфату), спосіб і час розродження, допомога під час пологів (включно із моніторингом АТ та застосування знеболювання/анестезії) та післяпологовий моніторинг, а також лікування та консультування щодо впливу ГРВ, як на результат вагітності, так і на довготривалі результати для матері та дитини?



- Яким є прогноз для пацієнтки на момент встановлення діагнозу та оцінки?
- Як можна втілити дану настанову у клінічну практику?

В даному документі наведений короткий огляд рекомендацій, а також допоміжний текст, опис нової класифікації ГРВ, а також усі таблиці, що містяться у повному тексті настанови. Враховуючи широту теми та кількість охоплених матеріалів, опис методів, допоміжні тексти до усіх рекомендацій, та повний перелік посилань, включно з посиланнями на таблиці, опубліковані окремо, у формі статті у відкритому доступі в *Вагітність та гіпертензія* [3].

Важливі зміни впливають на усі аспекти допомоги, описані в настанові від 2008 року. Важливими прикладами є додання показника систолічного АТ у визначення гіпертензії в період вагітності, перегляд класифікації ГРВ, нова інформація щодо профілактики, більша увага, приділена питанням планування дати пологів у жінок з ГРВ, незалежно від ступеня тяжкості, інформація щодо застосування сульфату магнію, як нейропротекторного засобу для плоду в період після <32 тижнів, новий граничний термін вагітності ( $\leq 34+6$  замість  $<33+6$  тижнів) для призначення стероїдів, а також розділ, присвячений передачі інформації, з посиланнями на інструменти, корисні для жінок та практикуючих лікарів.

## Розділ 1. Діагностика ГРВ та класифікація показників АТ

### Вимірювання АТ

#### Рекомендації

1. Артеріальний тиск слід вимірювати у жінки в положенні сидячи, з рукою, розташованою на рівні серця. (II-2A)
2. Слід використовувати манжету належного розміру (тобто, приблизно в 1,5 рази довшу за окружність плеча). (II-2A)
3. Діастолічний артеріальний тиск слід визначати за V фазою тонів Короткова. (I-A)
4. Якщо артеріальний тиск на одній з рук, є постійно вищим, артеріальний тиск слід завжди вимірювати саме на даній руці. (III-B)
5. Для вимірювання артеріального тиску можна використовувати ртутний сфигмоманометр, калібрований анероїдний прилад або автоматичний прилад для вимірювання артеріального тиску, валідований для застосування при приеклампсії. (II-2A)
6. Автоматичні прилади для вимірювання артеріального тиску, не валідовані до застосування при прееклампсії, можуть показувати завищені або занижені результати визначення артеріального тиску у жінок з даним розладом; рекомендовано порівнювати з показниками, отриманими із використанням ртутного сфигмоманометру або каліброваного анероїдного приладу. (II-2A)
7. У випадку пацієток, які відвідують лікаря, коли артеріальний тиск не є підвищеним і підозра на прееклампсію відсутня, для підтвердження стійкого підвищення артеріального тиску можливий моніторинг в амбулаторних умовах або вдома. (II-2C)
8. У випадку моніторингу артеріального тиску вдома спеціалістам з ведіння вагітності слід переконатись, що пацієнтку навчили належно вимірювати артеріальний тиск та тлумачити результати. (III-C)
9. Правильність роботи усіх приладів для вимірювання артеріального тиску, застосовуваних в лікарнях або на прийомі у лікаря, слід регулярно перевіряти із використанням каліброваного приладу. (II-3C)
10. Правильність роботи усіх автоматичних приладів для вимірювання артеріального тиску, застосовуваних вдома для моніторингу артеріального тиску, слід регулярно перевіряти із використанням каліброваного приладу. (III-C)

### Діагностика гіпертензії

#### Рекомендації

11. Діагноз гіпертензія повинен ґрунтуватись на результатах вимірювання артеріального тиску в лікарні або на прийомі у лікаря. (II-B)
12. Гіпертензію в період вагітності визначають, як середній показник, отриманий на прийомі у лікаря (або лікарні), систолічного тиску  $>140$  мм рт. ст. та/або діастолічного тиску  $>90$  мм рт. ст., за результатами принаймні 2 вимірювань, проведених з інтервалом не менше 15 хвилин, на одній руці. (II-2B)
13. Резистентну гіпертензію слід визначати, як потребу у 3 антигіпертензивних лікарських засобах для контролю артеріального тиску після  $>20$  тижнів вагітності. (III-C)

14. Транзиторний гіпертензивний ефект слід визначати, як показник, отриманий під час візиту до лікаря, систолічного тиску  $>140$  мм рт. ст. та/або діастолічного тиску  $>90$  мм рт. ст., і який не було підтверджено після відпочинку на тому ж візиті або під час наступного візиту. (II-2B)

15. Гіпертензивний ефект білого халату — це підвищений артеріальний тиск під час візиту до лікаря (тобто, показник систолічного тиску  $>140$  мм рт. ст. або діастолічного тиску  $>90$  мм рт. ст.), та  $>135$  мм рт. ст. (сistolічний тиск) та  $>85$  мм рт. ст. (діастолічний тиск) при вимірюванні вдома або амбулаторії. (II-2B)

16. Замаскований гіпертензивний ефект — це нормальний артеріальний тиск під час візиту до лікаря (тобто, показник систолічного тиску  $<140$  мм рт. ст. та діастолічного тиску  $<90$  мм рт. ст.), але підвищений при вимірюванні вдома або амбулаторії (тобто систолічний тиск  $>135$  мм рт. ст. або діастолічний тиск  $>85$  мм рт. ст.). (II-2B)

17. Тяжку гіпертензію слід визначати, незалежно від умов, як середній показник систолічного артеріального тиску  $>160$  мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску  $>110$  мм рт. ст. за результатами принаймні 2 вимірювань, проведених з інтервалом не менше 15 хвилин, на одній руці. (II-2B)

### Вимірювання протеїнурії

#### Рекомендації

18. Усіх жінок слід перевіряти на наявність протеїнурії (II-2B)

19. Тест-смужки для перевірки сечі (візуальна або автоматична перевірка) можна використувати для скринінгу, виявлення протеїнурії, якщо підозра на преєклампсію є низькою. (II-2B)

20. Істотну протеїнурію слід визначати, як  $\geq 0,3$  г/добу за результатами аналізу сечі, зібраної протягом 24 годин, або  $\geq 30$  мг/ммоль креатиніну в разовому (рандомному) зразку сечі. (II-2B)

21. Істотну протеїнурію слід підозрювати, якщо за результатами експрес-тесту сечі показник становить  $\geq 1+$ . (II-2A)

22. Точніші тести на протеїнурію (за співвідношенням вмісту білку та креатиніну в сечі або за результатами аналізу сечі, зібраної протягом 24 годин) рекомендовані при наявності підозри на преєклампсію, включно з: Показник протеїнурії  $\geq 1+$  за результатами експрес-тесту у жінок з гіпертензією та із зростанням артеріального тиску, а також у жінок із нормальним артеріальним тиском, але із симптомами або ознаками, характерними для преєклампсії. (II-2A)

23. Повторне тестування на протеїнурію після підтвердження істотної протеїнурії при преєклампсії не потрібне. (II-2A)

24. Інформація для обґрунтування рекомендацій щодо правильності визначення співвідношення вмісту альбуміну та креатиніну в сечі є недостатньою. (II-2L)

### Класифікація ГРВ

#### Рекомендації

25. Гіпертензивні розлади в період вагітності слід класифікувати, як гіпертензію, наявну до початку вагітності, гіпертензію, що розвилась в період вагітності, преєклампсію або «інші гіпертензивні явища», на підставі диференційної діагностики та терапевтичної оцінки. (II-2B) (Таблиця 2)

26. Наявність або відсутність преєклампсії повинна бути підтверджена, враховуючи її безсумнівний зв'язок із небажаними наслідками для матері та в перинатальний період. (II-2B)

27. У жінок із гіпертензією до початку вагітності преєклампсію слід визначати, як стійку гіпертензію, появу 1 або погіршення протеїнурії, наявність одного чи більше небажаних явищ або одного чи більше тяжких ускладнень. (II-2B)

28. У жінок із гестаційною гіпертензією преєклампсію слід визначати, як розвиток протеїнурії, наявність одного чи більше небажаних явищ або одного чи більше тяжких ускладнень. (II-2B)

29. Тяжку преєклампсію слід визначати, як преєклампсію, ускладнену одним чи більше тяжкими ускладненнями. (II-2B)

30. Тяжка преєклампсія, відповідна визначенню, наведеному у даній настанові є показанням до пологів. (II-2B)

31. Слід уникати вживання терміну РІН (гіпертензія, індукована вагітністю), оскільки його значення в клінічній практиці є нечітким. (III-D)

Таблиця 2

**Класифікація гіпертензивних розладів в період вагітності**

Розлад	Коментарі
Гіпертензія, наявна до початку вагітності (хронічна)  Із супутнім(-и) захворюванням(-и)  При наявності свідчень прееклампсії	Її визначають, як гіпертензію, яка виникла або до початку вагітності або в період <20+0 тижнів вагітності  При наявності супутніх захворювань (таких, як цукровий діабет I або II типу чи захворювання нирок до початку вагітності) необхідний більш ретельний контроль АТ, не лише в зв'язку з вагітністю, але і через їх асоціацію із збільшеним ризиком серцево-судинної патології.  Відома також, як поєднана прееклампсія, і визначається розвитком одного або більше з наступних симптомів, починаючи з $\geq 20$ тижня: <ul style="list-style-type: none"> <li>• стійка гіпертензія, або</li> <li>• нововиявлена протеїнурія або погіршення протеїнурії, або</li> <li>• наявність одного або більше небажаних явищ,* або</li> <li>• одного або більше тяжких ускладнень.*</li> </ul> Тяжку прееклампсію визначають, як прееклампсію з одним або більше тяжким ускладненням.
Гестаційна гіпертензія  Із супутнім(-и) захворюванням(-и)  При наявності свідчень прееклампсії	Її визначають, як гіпертензію, що виникла після $\geq 20+0$ тижнів вагітності.  При наявності супутніх захворювань (таких, як цукровий діабет I або II типу чи захворювання нирок до початку вагітності) необхідний більш ретельний контроль АТ, не лише в зв'язку з вагітністю, але і через їх асоціацію із збільшеним ризиком серцево-судинної патології.  Ознаки прееклампсії можуть з'явитися через багато тижнів після початку гестаційної гіпертензії. Прееклампсію визначають, як гестаційну гіпертензію з однією або більше наступними ознаками: <ul style="list-style-type: none"> <li>• нововиявлена протеїнурія або</li> <li>• наявність одного або більше небажаних явищ,* або</li> <li>• одного або більше тяжких ускладнень.*</li> </ul> Тяжку прееклампсію визначають, як прееклампсію з одним або більше тяжким ускладненням.
Прееклампсія	Прееклампсія може виникати <i>de novo</i> . Її визначають, як гестаційну гіпертензію з однією або більше наступними ознаками: <ul style="list-style-type: none"> <li>• нововиявлена протеїнурія або</li> <li>• наявність одного або більше небажаних явищ,* або</li> <li>• одного або більше тяжких ускладнень.*</li> </ul> Тяжку прееклампсію визначають, як прееклампсію з одним або більше тяжким ускладненням.
Інші гіпертензивні порушення† Транзиторний гіпертензивний ефект Гіпертензивний ефект білого халату Замаскований гіпертензивний ефект	Підвищення АТ може бути наслідком зовнішніх стимулів або болі під час пологів.  Його визначають, як АТ, що піднімається при візитах до лікаря (САТ $\geq 140$ мм рт.ст. або ДАТ $\geq 90$ мм рт.ст.), проте є постійно нормальним поза візитами до лікаря (<135/85 мм рт.ст.) під час амбулаторного моніторингу АТ або моніторингу АТ вдома  Його визначають, як АТ, що має нормальні показники під час візиту до лікаря (тобто САТ <140 мм рт.ст. або ДАТ <90 мм рт.ст.), проте є підвищеним поза візитами до лікаря ( $\geq$ САТ 135/85 мм рт.ст.), під час амбулаторного моніторингу АТ або моніторингу АТ вдома

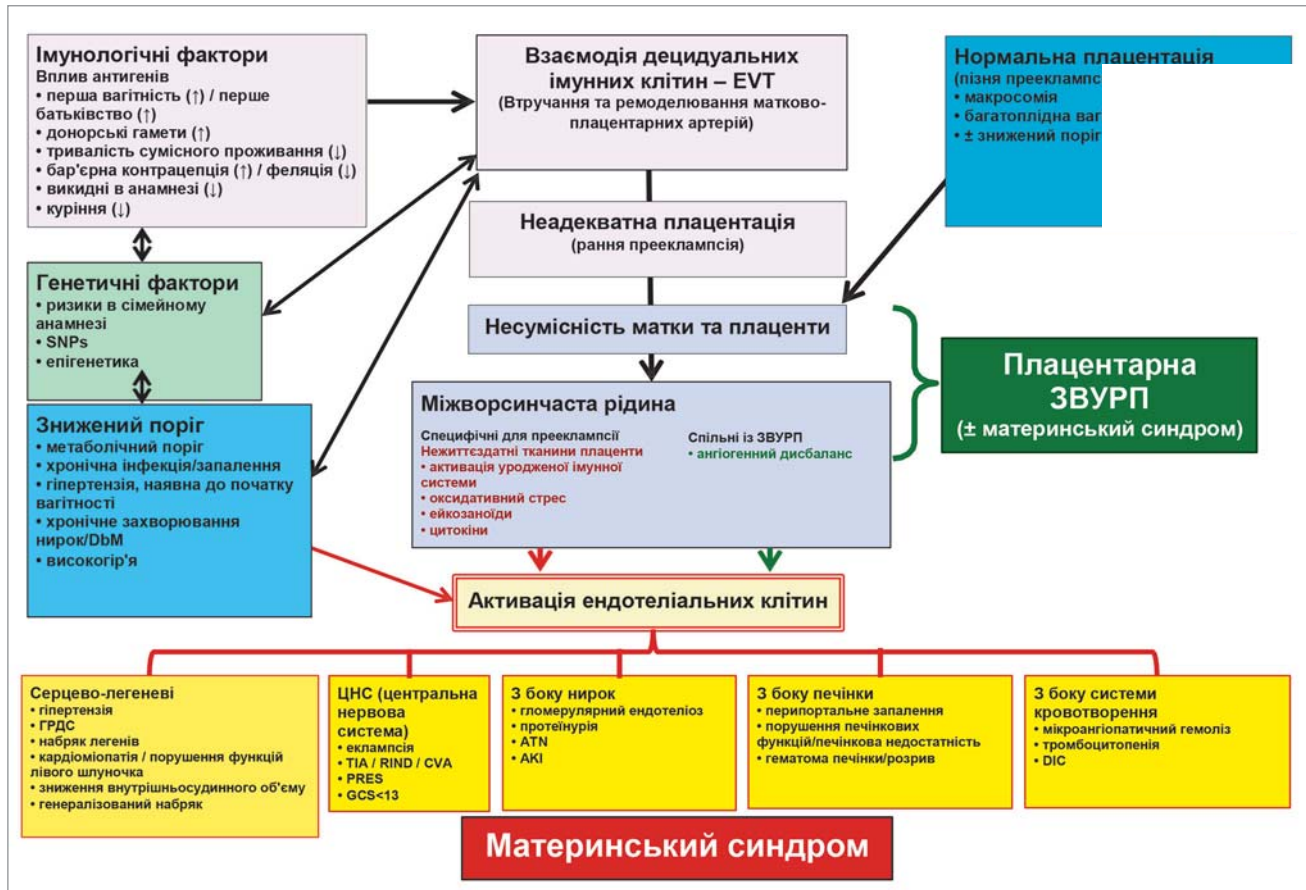
САТ — систолічний АТ; ДАТ — діастолічний АТ; АВРМ — амбулаторний моніторинг АТ; НВРМ — моніторинг АТ вдома.

\*Інформація щодо небажаних явищ та тяжких ускладнень прееклампсії наведена в Таблиці 3.

†Можливі у жінок із підвищеним АТ в період <20+0 або  $\geq 20+0$  тижнів, при наявності підозри на існуючу гестаційну гіпертензію/прееклампсію, відповідно.

### Визначення прееклампсії

Прееклампсію найчастіше визначають, як розвиток протеїнурії та, потенційно, порушення функцій інших органів-мішеней. Проблеми гіпертензії та протеїнурії розглянуто вище, у розділах «Діагностування гіпертензії» та «Ведення пацієнток з протеїнурією». У жінок з прееклампсією можливе, хоча й не обов'язково, менше зниження АТ вночі [4]. Порушення функцій органу-мішені у матері та прояви прееклампсії у плоду, проілюстровані на рис., є неспецифічними. В даній моделі походження, ми описуємо прееклампсію, яка виникає, головним чином, через недосконалу плацентацію (рання або «плацентарна» прееклампсія [рожевий]), або через знижений материнський поріг чи надлишкову фізіологічну плацентацію (пізня або «материнська» прееклампсія [синій]). Деякі аспекти прееклампсії є специфічними для неї, а інші є спільними із ЗВУРП. Знижений материнський поріг може впливати також на розвиток ранньої прееклампсії шляхом безпосередньої активації ендотеліальних клітин.



EVT – міжворсинчасті трофобласти; SNP – одиночний нуклеотидний поліморфізм; ARDS – ГРДС, гострий респіраторний дистрес-синдром; CNS – центральна нервова система; TIA – транзиторна ішемічна атака; RIND – зворотний ішемічний неврологічний дефіцит; CVA – інсульт; PRES – синдром задньої оборотної енцефалопатії; GCS – Шкала коми Глазго; ATN – гострий тубулярний некроз; AKI – гостре ураження нирок; DIC – дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові; DbM – цукровий діабет; LV – лівий шлуночок.

Наслідки активації ендотеліальних клітин, які є однаковими для усіх жінок з преєклампсією, включають різноманітний вплив на низку чутливих систем органів. Тяжкість захворювання, як правило, корелює із ступенем та кількістю порушень функцій органів. Прояви у плоду можливі до, одночасно або за відсутності проявів у матері [5].

У таблиці 3 наведений опис порушення функцій органів-мішеней внаслідок преєклампсії: небажані явища та тяжкі ускладнення. Небажані явища, відповідні материнським симптомам, ознакам та аномальним результатам лабораторних аналізів, а також аномальні результати моніторингу плоду, які можуть свідчити про розвиток тяжких ускладнень у матері та плоду (включно із народженням мертвої дитини). Небажаними явищами є такі, які ми очікуємо та на які реагуємо (наприклад, низька насиченість киснем) у намаганні уникнути тяжких ускладнень (наприклад, набряку легень). Такою відповіддю може бути більш інтенсивний моніторинг матері або плоду, призначення специфічної терапії або індукція пологів. Тяжкі ускладнення преєклампсії у матері зумовлюють необхідність індукції пологів.

Небажаними явищами є проявами преєклампсії, які збільшують ризик небажаних наслідків для матері або плоду [6]. У таблиці 3 наведений перелік небажаних явищ за системою органів матері. Найбільшу важливість мають передчасна преєклампсія, біль в грудях або задишка та аномалія одного чи більше показників насичення киснем при визначенні шляхом пульс-оксиметрії, вміст тромбоцитів, вміст креатиніну в сироватці крові або вміст аспартаттрансамінази [6]. Протеїнурія не є прогнозом ані небажаних наслідків у короткотривалій перспективі, ані віддалених наслідків для материнських нирок [7,8]. HELLP-синдром представлений його складовими (гемоліз, підвищена активність печінкових ферментів та низький вміст тромбоцитів), на які ми реагуємо індукцією пологів.

Як саме небажані явища, асоційовані із преєклампсією, у матері можуть прогнозувати наслідки для плоду або новонароджених, невідомо. В літературних джерелах з перинатальних питань наведені свідчення того, що моніторинг плоду для виявлення різноманітних аномалій сприяє ідентифікації збільшеного ризику для плоду. Користь визначення біофізичного профілю для



жінок з групи високого ризику не доведена [9,10], і може бути хибним свідченням раннього початку ЗВУРП [11] або прееклампсії [12].

Наразі відсутній єдиний тест в межах моніторингу плоду для точного прогнозу патології плоду у жінок з прееклампсією. Більшість експертів рекомендує комбінацію тестів, із особливою увагою доплерометрії пуповинної артерії у випадку ЗВУРП [9].

Іншими неспецифічними факторами ризику тяжких ускладнень прееклампсії є статус іммігранта, занадто молодий вік матері, відсутність пологів в анамнезі, низька маса тіла матері та індекс вагітності, багатоплідна вагітність та ранній розвиток прееклампсії [13].

Визначення тяжкої еклампсії варіюють, але більшість з них включає ураження багатьох органів [14–16]. Ми модифікували наше визначення прееклампсії на прееклампсія, асоційована з одним або більше тяжким ускладненням. Тяжка прееклампсія наразі є показанням до індукції пологів незалежно від терміну вагітності. В наше визначення не включені тяжка протеїнурія та HELLP-синдром, які не є абсолютними показаннями до пологів, але включений інсульт [17] та набряк легенів, які є головною причиною материнської смертності, асоційованої із прееклампсією [2].

### Інші

Транзиторний гіпертензивний ефект не є асоційованим із збільшенням ризику небажаних наслідків. Гіпертензивний ефект білого халату на ранньому етапі вагітності (~30%) є частим явищем [18]. Сорок відсотків жінок прогресує до стійкої гіпертензії після >20 тижня (тобто,

Таблиця 3

**Небажані явища та тяжкі ускладнення, асоційовані із прееклампсією**

Уражені системи органів	Небажані явища (які підвищують ризик тяжких ускладнень)	Тяжкі ускладнення (які зумовлюють необхідність індукції пологів)
З боку центральної нервової системи	Головний біль/симптоми з боку органу зору	Еклампсія PRES Коркова сліпота або відшарування сітківки Оцінка за шкалою коми університету Глазго < 13 Інсульт, TIA або RIND
Серцево-легеневі	Біль в грудях/задишка Насиченість киснем <97%	Неконтрольована тяжка гіпертензія (протягом періоду 12 годин всупереч застосуванню трьох антигіпертензивних засобів) Насиченість киснем <90%, потреба у $\geq 50\%$ кисню протягом понад >1 години, інтубація (не пов'язана з кесаревим розтином), набряк легенів Позитивна інотропна підтримка Ішемія міокарду або інфаркт
З боку системи кровотворення	Підвищений вміст лейкоцитів Підвищення значення INR або aPTT Низький вміст тромбоцитів	Вміст тромбоцитів <50x10 <sup>9</sup> /л Трансфузія будь-якого продукту крові
З боку нирок	Підвищений вміст креатиніну в сироватці крові Підвищений вміст сечової кислоти в сироватці крові	Гостре ураження нирок (вміст креатиніну >150 мкмоль без попереднього ниркового захворювання) Поява нових показань для діалізу
З боку печінки	Нудота або блювота Біль в RUQ або в епігастрії Підвищений вміст AST, ALT, LDH або білірубину в сироватці крові Низький вміст альбуміну в плазмі крові	Порушення печінкових функцій (INR >2 при відсутності або застосування варфарину) Гематома печінки або розрив
З боку плоду та плаценти	Аномальне FHR ЗВУРП Олігогідрамніоз Відсутній або зворотній кінцевий діастолічний кровотік, визначення методом доплерометрії	Відшарування із свідченнями патології у матері або плоду Зворотна хвиля венозного потоку А Народження мертвого плоду

PRES — синдром задньої оборотної енцефалопатії; TIA — транзиторна ішемічна атака; RIND — зворотний ішемічний неврологічний дефіцит (<48 часів); WBC — лейкоцити; INR — міжнародний нормалізований коефіцієнт; aPTT — активований частковий тромбопластиновий час; RUQ — правий верхній квадрант; AST — аспартатамінотрансфераза; ALT — аланін амінотрансфераза; LDH — лактатдегідрогеназа; DIC — дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові; FHR — частота серцевих скорочень у плоду.

гестаційної гіпертензії) та 8% до прееклампсії. Для жінок з гіпертензивним ефектом білого халату ризику (такі, як тяжка гіпертензія, довчасні пологи та необхідність лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених) є проміжними між такими ризиками при нормотензії та гіпертензії, наявній раніше або гестаційній гіпертензії [19–24].

Ефект маскованої гіпертензії (~30%) також є частим [18], але його асоціація з ризиками в перинатальний період невідома. Наслідки маскованої гіпертензії в період >20 тижнів (~10%) дорівнюють таким при гестаційній гіпертензії [25,26]. Можливість маскованої гіпертензії слід враховувати (з проведенням моніторингу АТ в амбулаторії або вдома) у випадку неояснених інакше ускладнень у матері або в перинатальний період, які типово асоціюються з ГРВ.

Таблиця 4

**Обстеження для діагностики або моніторингу жінок із гіпертензивним розладом в період вагітності**

Обстеження для діагностики	Опис у жінок з прееклампсією	Опис у жінок з іншими станами
<b>Тести, необхідні для вагітної</b>		
<b>Аналіз сечі</b>		
Аналіз сечі (стандартний та мікроскопія з/без додаткових тестів для визначення протеїнуриї)	Протеїнурія без еритроцитів або циліндрів	Гемоглобінурія («гематурія» без еритроцитів, за результатами експрес тесту): гемолітична анемія Наявні лише еритроцити: ниркові камені, нирково-кірковий некроз (також асоціюється з болем в спині і олігурією/анурією) Еритроцити та/або камені, асоційовані з іншими станами, такими як склеродермічна ниркова криза і TTP-HUS Бактерії: UTI або безсимптомна бактеріурія Протеїнурія, як правило, відсутня у жінок із вторинними причинами гіпертензії, такими як феохромоцитома, гіперальдостеронізм, тиреотоксикоз, коарктація аорти та синдром відміни
<b>Насиченість киснем</b>		
Пульсоксиметрія	Показник SpO <sub>2</sub> <97%, асоційований із підвищеним ризиком тяжких ускладнень (включно із відсутністю дихання)	Може бути зменшений при будь-якому кардіореспіраторному ускладненні (наприклад, емболії легеневої артерії)
<b>Загальний аналіз крові та мазок</b>		
Гемоглобін	↑ внаслідок міжклітинної дегідратації незалежно від причини ↑ мікроангіопатичний гемоліз незалежно від причини (з HELLP-синдромом)	↑ через дегідратацію внаслідок будь-якої причини (наприклад, блювання) ↓ мікроангіопатичний гемоліз внаслідок іншої причини ↓ внаслідок будь-якої хронічної анемії (через особливості харчування або мієлодисплазії) ↓ з гострою кровотечею будь-якої етіології
Кількість лейкоцитів та лейкоцитарна формула	↔	↑ внаслідок нейтрофілозу при нормальному перебігу вагітності ↑ із запаленням/інфекцією ↑ з кортикостероїдами
Кількість тромбоцитів	↓ асоційована із несприятливими наслідками для матері	↓ внаслідок гестаційної, імунної або тромботичної тромбоцитопенії, APS, AFLP, мієлодисплазії
Мазок крові	Фрагментація еритроцитів	Мікроангіопатії внаслідок механічних причин (наприклад, ураження серцевих клапанів, кавернозні гемангіоми), DIC-синдром або інші порушення ендотеліальної функції (наприклад, APS, TTP-HUS, васкуліт, злоякісна гіпертензія)
<b>Тести на зсідання крові*</b>		
INR та aPTT	↑ з DIC-синдромом, який зазвичай асоціюється із відшаруванням плаценти ↑ асоційовані із небажаними наслідками для матері	Може бути ↑ зумовленим APS або DIC-синдромом, іншими причинами, включаючи сепсис, емболію амніотичної рідини, мертвонародження, масивну кровотечу, гемангіоми або шок ↑ є значним при AFLP
Фібриноген	↔↓	↓ з усіма причинами DIC-синдрому, включаючи масивну кровотечу, генетичні порушення ↓ при AFLP є істотнішим, ніж при HELLP-синдромі Як правило, в нормі при TTP-HUS (ADAMTS13 vWF розщеплення білку може бути помірно зниженим при HELLP-синдромі, але ADAMTS13 антитіла повинні бути відсутніми)

Продовження таблиці 4

Обстеження для діагностики	Опис у жінок з преєклампсією	Опис у жінок з іншими станами
Хімічний склад сироватки крові		
Креатинін сироватки крові	↑ внаслідок гемоконцентрації і/або ниркової недостатності ↑ асоційовані з несприятливими наслідками для матері	↑ з іншим гострим або хронічним захворюванням нирок Ниркова недостатність при злоякісній гіпертензії, TTP-HUS (в поєднанні з тромбоцитопенією), AFLP (в поєднанні із порушенням функцій печінки)
Сечова кислота сироватки	↑ асоційовані з несприятливими наслідками для матері	↑ внаслідок зневоднення, застосування лікарських засобів (наприклад, гідрохлортиазиду), генетичних причин
Глюкоза	↔	↓ при AFLP, інсулінотерапії
AST або ALT	↑ асоційовані з несприятливими наслідками для матері	↑ при AFLP та інших імітаторах PET <sup>†</sup> , але меншої вираженості, зазвичай в межах норми при TTP-ГУС Можливе збільшення при інших станах, пов'язаних з вагітністю (наприклад, внутрішньопечінковий холестаз вагітності) або станів, не пов'язаних з вагітністю (наприклад, вірусний гепатит або холецистит)
LDH	↑ може бути істотним; ↑ асоційовані з несприятливими наслідками для матері	↑ при AFLP, внутрішньосудинному гемолізі ↑ LDH/AST співвідношення (>22) при TTP-HUS
Білірубін	↑ не кон'югований внаслідок гемолізу або кон'югований внаслідок порушення функцій печінки	(на ранньому етапі) ↑ при AFLP, ↑ при гемолітичній анемії, інших захворюваннях печінки з порушенням функцій, генетичних захворюваннях
Альбумін	↓ асоційовані з небажаними наслідками для матері та ускладненнями в перинатальний період	↓ як негативний білок при гострій фазі, асоційований з гострою тяжкою хворобою, при голодуванні, нефротичному синдромі, інфузії кристалоїдних розчинів
<b>Перевірка плоду</b>	Аномалії не є специфічно пов'язаними із аномаліями плацентації або плацентарною дисфункцією	
Доплерометрія маткових артерій <sup>‡</sup>	Односторонні/двосторонні виїмки або підвищений індекс пульсації або індекс опору можуть бути підтвердженням діагнозу плацентарної недостатності, включаючи преєклампсію	
Моніторинг плоду	Аномальні або нетипові показники FHR (наприклад, знижена варіабельність)	
Розмір кишені навкоплідних вод	Олігогідрамніоз, асоційований із несприятливими наслідками в перинатальний період	
Ультрасонографічна оцінка росту плода	Як правило, внутрішньоутробне обмеження росту плода (зазвичай асиметричне, але може бути симетричним у випадку раннього розвитку та/або тяжкого обмеження)	
Доплерометрія пуповинної артерії	Підвищення індексу резистентності, відсутній або зворотний кінцевий діастолічний потік	
Доплерометрія венозної протоки	Підвищення індексу резистентності, зокрема, відсутня або зворотна А хвиля	
Доплерометрія середньої мозкової артерії	Церебральний перерозподіл (зниження опору або «компенсаторна реакція»). Може бути втрачений в дуже тяжких випадках перед загибеллю плоду	

RBC — еритроцити; TTP-HUS — тромботична тромбоцитопенічна пурпура — гемолітико-уремічний синдром; UTI — інфекції сечовивідних шляхів; SpO<sub>2</sub> — насичення киснем; CBC — клінічний аналіз крові; HELLP — синдром, асоційований із гемолізом, підвищеною активністю печінкових ферментів та зменшеною кількістю тромбоцитів; WBC — лейкоцити; APS — антифосфоліпідний синдром; AFLP — гостра жирова дистрофія печінки вагітних; DIC — дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові; INR — міжнародний нормалізований коефіцієнт; aPTT — активовані частковий тромбопластиновий час; vWF — фактор фон Віллебранда; HCTZ — гідрохлортиазид; AST — аспартатамінотрансфераза; ALT — аланінамінотрансфераза; PET — преєклампсія — еклампсія; LDH — лактатдегідрогеназа; FHR — частота серцевих скорочень у плоду.

\* Перевірка зсідання крові рекомендована при наявності тромбоцитопенії або відшарування плаценти.

† «Імітаторами PET» є AFLP, катастрофічний APS, TTP-HUS, злоякісна гіпертензія, а також склеродермія і ниркова криза.

‡ Аномальна швидкість кровотоку в матковій артерії, виявлена методом доплерометрії на терміні 22–24 тижні, як двосторонні виїмки із середнім індексом опору (RI) >0,55 (тобто >50-го центилу), односторонні виїмки із RI >0,65 (>90-го центилу), або без виїмок, із RI >0,70 (>95-го центилу).

## Вимірювання АТ

### Рекомендації

32. Жінкам із гіпертензією, наявною до початку вагітності, в ранні терміни вагітності слід провести (якщо не було проведено раніше) наступні обстеження: вміст креатиніну в сироватці крові, вміст глюкози в крові натще, рівень калію в сироватці крові, а також аналіз сечі (ІІІ-D) та ЕКГ (ІІ-2С).

33. Для жінок з гіпертензією, наявною до початку вагітності, або з істотними клінічними маркерами ризику прееклампсії можливе проведення додаткових лабораторних обстежень, з урахуванням інших проблем, які є важливими на думку лікаря. (ІІІ-С)

34. У випадку жінок з підозрою на прееклампсію необхідне проведення лабораторних обстежень вагітної (ІІ-2В) та належних обстежень плоду (ІІ-1В). (Таблиця 4)

35. Оцінка кровообігу плоду за результатами доплерометрії може бути корисною для підтвердження плацентарного генезу гіпертензії, протеїнурії та/або небажаних явищ, включно із внутрішньоутробною затримкою розвитку плоду (ІІ-2В) та планування дати пологів. (ІА)

36. Існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання біофізичного профілю плоду, як складової моніторингу плоду у жінок із гіпертензивним розладом в період вагітності. (ІІ-2І)

37. Якщо результати початкового тестування є обнадійливими, але підозра на прееклампсію зберігається (наприклад, зміна стану вагітної та/або плоду) обстеження матері та плоду слід повторити. (ІІІ-С)

### Коментарі

Більшість аномалій, виявлених за результатами обстежень матері та плоду, є неспецифічними. При наявності підозри на прееклампсію, інтерпретація залежить від сукупності виявлених аномалій (а не одиничної).

Прояви імітаторів прееклампсії збігаються з проявами прееклампсії, але в зв'язку з ними необхідне інше лікування [27–31] (таблиця 5).

Таблиця 5

Імітатори прееклампсії	
Пов'язані з вагітністю	Не пов'язані з вагітністю
Прееклампсія/ HELLP-синдром	Злоякісна гіпертензія незалежно від причин
Гостра жирова дистрофія печінки вагітності	Вторинні причини гіпертензії, якщо асоційовані із наявністю ураження органу-мішені (наприклад, хвороба нирок, феохромоцитома) Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (незалежно від причини) Тромботична-тромбоцитопенічна пурпура Гемолітичний уремичний синдром Васкуліт або інші системні ревматичні порушення (системний еритематозний вовчак, склеродерма, катастрофічний антифосфоліпідний синдром) Сепсис Лікарські засоби Кавернозна гемангіома Злоякісні захворювання

## Розділ 2. Прогноз та профілактика

### Прогнозування прееклампсії

#### Рекомендації

38. Необхідний скринінг жінок, для виявлення маркерів клінічного ризику прееклампсії, починаючи з раннього етапу вагітності. (ІІ-2С) (Таблиця 6)

39. Слід розглянути необхідність телефонної консультації із акушером або акушером-інтерністом у випадку жінок із прееклампсією під час попередньої вагітності або із наявністю інших значних клінічних маркерів збільшеного ризику прееклампсії, зокрема, багатоплідної вагітності, протеїнурії, виявленої при першому візиті в період вагітності (як правило, на ранньому етапі), або наявності до початку вагітності гіпертензії, цукрового діабету чи захворювання нирок. (ІІ-2В)

40. Скринінг із використанням біомаркерів або ультразвукова доплерометрія матково-плацентраного кровообігу, як стандартні заходи, наразі не рекомендовані у випадку жінок із низьким або підвищеним ризиком прееклампсії, оскільки не було доведено, що такий скринінг покращує результати вагітності. (ІІ-2С)



### Профілактика прееклампсії та її ускладнень у жінок з низьким ризиком

Ми базували свої рекомендації на необхідності попередження прееклампсії та/або асоційованих з нею ускладнень. Вагітних жінок класифікують, як належних до групи низького або підвищеного ризику прееклампсії, як правило, за наявністю одного або більше маркерів ризику, описаних в Таблиці 6 (див. Прогнозування прееклампсії).

Профілактичні втручання, найкраще можуть бути розпочаті до 16 тижня вагітності, коли відбувається більшість фізіологічних змін маткових спіральних артерій. Такі ранні втручання мають найбільший потенціал знижувати інтенсивність ранніх форм прееклампсії [32].

Жінки з низьким ризиком прееклампсії, як правило, належать до загальної популяції жінок, які не народжували або народжували раніше.

Таблиця 6

Маркери ризику прееклампсії

Демографічні дані та сімейний анамнез	Медичний або акушерський анамнез <sup>1</sup>	Поточна вагітність	
		Перший триместр	Другий або третій триместр
	<b>Попередня прееклампсія</b> <b>Антифосфоліпідний синдром</b> <b>Попередньо існуючі порушення</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Гіпертензія, наявна до початку вагітності або зареєстроване<sup>2</sup> значення діастолічного АТ <math>\geq 90</math> мм рт.ст.</li> <li>Захворювання нирок, наявне до початку вагітності або зареєстрована<sup>2</sup> протеїнурія</li> <li>Цукровий діабет, наявний до початку вагітності</li> </ul>	Багатоплідна вагітність	
Вік вагітної $\geq 40$ років <sup>3</sup> Сімейний анамнез прееклампсії (мати або сестра) Сімейний анамнез раннього початку серцево-судинних захворювань	Мала маса тіла матері при народженні та/або передчасні пологи Спадкові тромбофілії <sup>4</sup> Підвищений рівень тригліцеридів до вагітності Куріння Вживання кокаїну та метамфетаміну Попередній викидень на терміні $\leq 10$ тижнів з тим саме партнером	Надлишкова маса тіла/ожиріння Перша вагітність Новий партнер Коротка тривалість сексуальних відносин з поточним партнером Репродуктивні технології <sup>5</sup> Інтервал між вагітностями $\geq 10$ років Зареєстрований показник САТ $\geq 130$ мм рт.ст., або ДАТ $\geq 80$ мм рт.ст. Вагінальна кровотеча на ранньому етапі вагітності Гестаційна трофобластична хвороба Аномальні показники РАРР-А або вільного $\beta$ hCG	Підвищений АТ (гестаційна гіпертензія) <sup>6</sup> Аномальні значення AFP, hCG, inhA, або E3 <sup>7</sup> Надлишкове збільшення маси тіла в період вагітності Інфекційні захворювання в період вагітності (наприклад, UTI, хвороби пародонта) Аномальні маткові артерії за результатами доплерометрії <sup>8</sup> ЗВУРП Експериментальні лабораторні маркери <sup>9</sup>

AFP — альфа-фетопротейн; inhA — інгібін А; E3 — естрадіол; UTI — інфекції сечовивідних шляхів; САТ — систолічний АТ; ДАТ — діастолічний АТ; РАРР-А — асоційований з вагітністю плазмовий протеїн А.

<sup>1</sup> Жінками з підвищеним ризиком (яких, можливо, слід направити на консультацію до спеціаліста) є жінки з одним або більше факторами ризику, виділених жирним шрифтом, або двома або більше інших факторів ризику.

<sup>2</sup> Перший візит в період вагітності, як правило, на початковому етапі вагітності.

<sup>3</sup> Вік матері враховували, як безперервну зміну в дослідженні SCOPE.

<sup>4</sup> Спадкова тромбофілія — із мутаціями гена лейденівської мутації V фактора та дефіцит протеїну S.

<sup>5</sup> Недостатність репродуктивної функції та відповідне лікування (зокрема, із використанням донорських яйцеклітин, сперми та/або гамет), після коригування для запобігання багатоплідній вагітності.

<sup>6</sup> Підвищений АТ визначають, як ДАТ  $\geq 110$  мм рт.ст. до 20 тижнів, середній артеріальний тиск в другому триместрі  $\geq 85$  мм рт.ст., або САТ  $\geq 120$  мм рт.ст. в другому триместрі, стандартизовані граничні значення для 24-годинного амбулаторного моніторингу АТ або моніторингу АТ вдома встановлено не було.

<sup>7</sup> Зниження РАРР-А до рівня  $\leq 5$  перцентилу, 110 зниження під час першого або другого триместру плацентарного фактору росту, нез'ясоване збільшення вмісту AFP протягом другого триместру, збільшення вмісту hCG протягом другого триместру, збільшення вмісту інгібіну протягом першого або другого триместру, збільшення вмісту активіну протягом другого триместру.

<sup>8</sup> Аномальна швидкість кровотоку в матковій артерії, виявлена методом доплерометрії на терміні 22–24 тижні, як двосторонні виїмки із середнім індексом опору (RI)  $>0,55$  (тобто  $>50$ -го центилу), односторонні виїмки із RI  $>0,65$  ( $>90$ -го центилу), або без виїмок, із RI  $>0,70$  ( $>95$ -го центилу).

<sup>9</sup> Експериментальними маркерами протягом першого семестру: РАРР-А, PlGF, PP-13, та в другому триместрі: підвищені sFlt-1/PlGF (розчинна fms-подібна тирозинкіназа, плацентарний фактор росту) PAI-1/PAI-2 (інгібітор активатора плазміногену), фактор фон Віллебранда та лептин.

### Рекомендації

41. Прийом препаратів кальцію, принаймні, по 1 г/добу, перорально, рекомендований жінкам з низьким дієтичним споживанням кальцію (<600 мг/добу). (I-A)

42. Наступне рекомендоване для забезпечення інших встановлених корисних ефектів під час вагітності: утримання від вживання алкоголю для профілактики впливу алкоголю на плід (II-2 E), вправи для підтримки фізичної форми (I-A), прийом полівітамінів з вмістом фолатів в передгравідарний період для профілактики дефектів нервової трубки (I-A), та відмова від куріння для запобігання низької маси тіла дитини при народженні та передчасних пологах. (I-E)

43. Застосування в передгравідарний період та надалі полівітамінів із вмістом фолатів (I-B) або фізичні вправи (II-I) можуть бути корисним для профілактики прееклампсії.

44. Призначення попередників простагландину та препаратів магнію або цинку не рекомендоване для профілактики прееклампсії, але може бути корисним для профілактики інших ускладнень вагітності. (I-C)

45. Обмеження вмісту солі в раціоні в період вагітності (I-D), зниження калорійності харчування в період вагітності жінкам з надлишковою масою тіла (I-D), призначення ацетилсаліцилової кислоти низькою дозою (I-E), вітамінів С та Е (на підставі наявних даних) (I-E), або тіазидних діуретиків (I-E) не рекомендоване.

46. Докази для обґрунтування рекомендацій щодо користі наступного: корисної для серця дієти (II-2L); зниження робочого навантаження або стресу (включно із постільним режимом (II-2L); призначення препаратів заліза з фолатами або без них (I-L); вітаміну D (I-L); або споживання продуктів, багатих флавоноїдами, є недостатніми. (I-L)

### Профілактика прееклампсії та її ускладнень у жінок з підвищеним ризиком

Жінок з підвищеним ризиком прееклампсії найчастіше ідентифікують за персональним або сімейним анамнезом ГРВ, наявністю хронічних захворювань, та/або порушенням кровотоку в матковій артерії, виявленим за результатами доплерометрії до 24-го тижня вагітності. Комбінація клінічних, біохімічних та/або виявлених за результатами ультразвукового обстеження маркерів ризику допомагає ідентифікації жінок з підвищеним ризиком прееклампсії (див. «Прогнозування»); тим не менше, інтервенційні дослідження із використанням даних критеріїв, для оцінки профілактичної терапії, не проводили [33,34].

### Рекомендації

47. Призначення низької дози ацетилсаліцилової кислоти та препаратів кальцію (принаймні, 1 г/добу) жінкам з низьким надходженням кальцію з раціоном рекомендоване для профілактики прееклампсії у жінок з групи високого ризику. (I-A)

48. Ацетилсаліцилову кислоту слід застосовувати наступним чином: низькою дозою (75–162 мг/добу), (III-B), перед сном, (I-B), починати прийом слід після підтвердження вагітності, але до 16 тижня вагітності (I-B), та розглядати продовження застосування до пологів. (I-C)

49. Можливий розгляд доцільності застосування гепарину низької молекулярної маси профілактичною дозою в терапії жінок із плацентарними ускладненнями в анамнезі (включно із прееклампсією) для попередження рецидиву тяжкої або ранньої прееклампсії, передчасних пологів та/або народження дитини із замалою масою тіла для гестаційного віку. (I-B)

50. Корисним може бути наступне: L-аргінін (I-B), збільшення часу відпочинку вдома в період третього триместру вагітності (I-C) та зниження робочого навантаження або стресу. (III-C)

51. Корисним для профілактики інших ускладнень вагітності може бути наступне: призначення попередників простагландинів (I-B), препаратів магнію (I-C) та гепарину для профілактики тромбоемболічного захворювання. (I-B)

52. Наступне рекомендоване для забезпечення інших встановлених корисних ефектів під час вагітності (як і для жінок із низьким ризиком прееклампсії): утримання від вживання алкоголю (II-2 E), прийом полівітамінів з вмістом фолатів в передгравідарний період (I-A), та відмова від куріння. (I-E)

53. Наступне не рекомендоване: зниження калорійності харчування в період вагітності жінкам з надлишковою масою тіла (I-D), підтримка маси тіла на певному рівні в період вагітності жінок з ожирінням (III-D), призначення антигіпертензивної терапії спеціально для профілактики прееклампсії (I-D), та вітамінів С та Е.

54. Докази для обґрунтування рекомендацій щодо користі наступного: корисної для серця дієти (III-L); здорового харчування (III-L); фізичних вправ (I-L); препаратів селену (I-L); часнику (III-L); призначення препаратів цинку, піридоксину, заліза (з фолатами або без них), вітаміну D (I-L), або полівітамінів із/без мікроелементів, є недостатніми. (III-L)

## Розділ 3. Лікування жінок з ГРВ

### Зміни раціону харчування та способу життя

#### Рекомендації

55. Докази для обґрунтування рекомендацій щодо користі наступного: початку суворого обмеження споживання солі жінками із ГРВ будь-якої тяжкості, продовження обмеження споживання солі жінками із гіпертензією до початку вагітності, корисного для серця харчування, та обмеження калорійності для жінок з ожирінням є недостатніми. (III-L)

56. Дані для обґрунтування рекомендацій щодо користі фізичних вправ, зниження робочого навантаження або стресу є недостатніми. (III-L)

57. Для жінок із гестаційною гіпертензією (без прееклампсії) постільний режим у лікарні (у порівнянні із необмеженою активністю вдома) може бути корисним для зниження ризику тяжкої гіпертензії та передчасних пологів. (I-B)

58. Для госпіталізованих жінок із прееклампсією суворий постільний режим не рекомендований. (I-D)

59. Для інших жінок із ГРВ дані для обґрунтування рекомендації щодо користі відпочинку в ліжку є недостатніми, менше з тим, такий відпочинок можна порадити, ґрунтуючись на практичних міркуваннях. (III-C)

Наступні рекомендації стосуються жінок з або гіпертензією, наявною до початку вагітності, або з гестаційною гіпертензією.

### Місце надання допомоги

#### Рекомендації

60. Стаціонарна допомога повинна бути забезпечена жінкам із тяжкою гіпертензією або тяжкою прееклампсією. (II-2B).

61. Такі варіанти, як лікування в денному стаціонарі або надання допомоги вдома можна розглянути у випадку жінок із нетяжкою прееклампсією або нетяжкою гіпертензією, наявною до вагітності або нетяжкою гестаційною гіпертензією. (I-B, II-2B)

### Антигіпертензивна терапія в зв'язку із тяжкою гіпертензією Рекомендації

#### Рекомендації

62. Артеріальний тиск слід знизити до рівня САТ<160 мм рт. ст. та ДАТ<110 мм рт. ст. (I-A)

63. Початкову антигіпертензивну терапію в умовах стаціонару слід розпочинати з ніфедипіну короткотривалої дії в капсулах, гідралазину для парентерального введення або лабеталолу для парентерального введення. (I-A) (таблиця 7)

Таблиця 7

Засоби, найчастіше застосовувані в зв'язку із артеріальним тиском  $\geq 160/110$  мм рт. ст.

Засіб	Доза	Початок застосування	Пік дії	Тривалість дії	Коментарі
Лабеталол	Початкова доза 20 мг в/в; повтор 20–80 мг в/в протягом 30 хвилин, або 1–2 мг/хв., макс. 300 мг (надалі переведення на пероральний прийом)	Через 5 хв.	30 хв.	4 год.	Бажано не застосовувати в терапії жінок із серцевою недостатністю. Неонатологів слід попереджувати про те, що у жінки почалися перейми, оскільки парентеральне введення лабеталолу може викликати брадикардію у новонародженого.
Ніфедипін	Капсули, по 5–10 мг, слід ковтати або подрібнювати та ковтати, через кожні 30 хв.	5–10 хв.	30 хв.	~6 год.	Персонал повинен знати різницю між ніфедипіном в капсулах короткотривалої дії, який застосовують для лікування тяжкої гіпертензії, та препарату в формі таблеток середньої тривалості дії (який застосовують для лікування не тяжкої та тяжкої гіпертензії), а також у формі таблеток уповільненого вивільнення (XL), який застосовують для лікування не тяжкої гіпертензії.
Гідралазин	Починати з 5 мг в/в; повторювати дозою 5–10 мг в/в через кожні 30 хв., або 0,5–10 мг/год. в/в, до максимальної дози 20 мг в/в (або 30 мг в/м)	Через 5 хв.	30 хв.		Можливе збільшення ризику гіпотензії у матері.

в/в — внутрішньовенне; в/м — внутрішньом'язове; XL — уповільненого вивільнення.

64. Альтернативними антигіпертензивними лікарськими засобами є нітрогліцерин для інфузій (I-B), метилдопа для перорального прийому (I-B), лабеталол для перорального прийому (I-B), клонідин для перорального прийому (III-B), або, в післяпологовий період, каптоприл для перорального прийому. (III-B)

65. В зв'язку із стійкою гіпертензією можливе застосування нітропрусиду натрію. (III-B)

66. Ніфедипін та магнію сульфат можна застосовувати одночасно. (II-2B)

67. Магнію сульфат не рекомендований до ізольованого застосування в якості антигіпертензивного засобу. (I-E)

68. Рекомендований постійний моніторинг частоти серцевих скорочень плоду аж до стабілізації артеріального тиску. (III-L)

### Рекомендації щодо Антигіпертензивної терапії в зв'язку з нетяжкою гіпертензією без супутніх захворювань

#### Рекомендації

69. Можливе призначення антигіпертензивної медикаментозної терапії для утримання систолічного артеріального тиску на рівні 130–155 мм рт. ст. та діастолічного артеріального тиску на рівні 80–105 мм рт. ст. (I-B)

70. Вибір антигіпертензивного засобу для початкової терапії слід здійснювати із урахуванням характеристик пацієнтки, протипоказань до застосування певних лікарських засобів, а також того, чому саме надають перевагу лікар та пацієнтка. (III-C)

71. Терапію в період вагітності слід розпочинати з одного з багатьох антигіпертензивних засобів, наявних в Канаді: метилдопа (I-A), лабеталол (I-A), інші бета-блокатори (ацебуталол, метопролол, піндолол та пропранолол), (I-B) та блокатори каналів кальцію (ніфедипін). (I-A) (таблиця 8)

72. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину в період вагітності застосовувати не слід. (II-2E)

73. Атенолол та празозин не рекомендовані до пологів. (I-D)

Таблиця 8

Дози препаратів, які найчастіше використовують для зниження артеріального тиску до рівня 149–159/90–105 мм рт.ст.

Засіб	Доза	Коментарі
Метилдопа	250–500 мг, перорально, два-три рази на добу (макс. 2 г/добу)	Докази користі застосування метилдопи навантажувальною дозою відсутні.
Лабеталол	100–400 мг, перорально, два-три рази на добу (макс. 1200 мг/добу)	Деякі експерти рекомендують стартову дозу 200 мг перорально, двічі на добу.
Ніфедипін*	У формі уповільненого вивільнення (20–60 мг, перорально, один раз на добу, макс. 120 мг/добу)	Слід переконатись в тому, що призначено ніфедипін в належній лікарській формі, саме препарат у формі уповільненого вивільнення, а не капсули.

XL – уповільненого вивільнення

\* Ніфедипін тривалої дії в таблетках в Канаді більше не застосовують.

### Нетяжка гіпертензія (АТ 140–159/90–109 мм рт.ст.) із супутніми патологіями

#### Рекомендації

74. У випадку жінок з супутніми патологіями слід призначати антигіпертензивну медикаментозну терапію для утримання систолічного артеріального тиску на рівні <140 мм рт.ст. та діастолічного артеріального тиску на рівні <90 мм рт.ст. (III-C)

75. Для початкової терапії в період вагітності можна застосовувати один з багатьох антигіпертензивних засобів, рекомендованих для жінок без супутніх патологій. (III-C)

76. Каптоприл, еналаприл або квінаприл можна застосовувати у післяпологовий період, навіть під час годування груддю. (III-B)

### Кортикостероїди для пришвидшення дозрівання легенів плоду

#### Рекомендації

77. Слід розглядати доцільність призначення антенатальної кортикостероїдної терапії усім жінкам із преєклампсією в період  $\leq 34+6$  тижнів вагітності. (I-A)

78. Слід розглядати доцільність призначення антенатальної кортикостероїдної терапії усім жінкам із гестаційною гіпертензією в період  $\leq 34+6$  тижнів вагітності (навіть при відсутності протеїнури або небажаних явищ), лише якщо пологи заплановано на найближчі 7 днів. (III-L)



79. Слід розглядати доцільність призначення рятувальної дози кортикостероїдів в період  $\leq 34+6$  тижнів вагітності у випадку жінок, для яких залишається високий ризик передчасних пологів через сім днів або більше після початку антенатального курсу кортикостероїдів. (I-C)

80. Можна розглянути доцільність призначення кортикостероїдів в антенатальний період жінкам, яким запланований кесарів розтин, на терміні  $\leq 38+6$  для зниження ризику респіраторних захворювань. (I-B)

#### **Коментарі**

При застосуванні в період  $\leq 34+6$  тижнів вагітності антенатальний курс кортикостероїдів пришвидшує визрівання легенів та знижує смертність та захворюваність новонароджених, в тому числі у жінок з ГРВ. У [35] РКД застосування стероїдів в період  $33+0 - 34+6$  тижнів забезпечило зниження частоти випадків РДС у новонароджених [35].

Антенатальний курс кортикостероїдів перед запланованим кесаревим розтином, розпочатий в період  $\leq 38+6$  тижня вагітності, знижує рівень респіраторних патологій у новонароджених та частоту випадків необхідності лікування у відділенні інтенсивної терапії [36,37]. Аналіз даних усіх підгруп не завжди свідчив про таку користь після кесаревого розтину або вагінальних пологів [35].

#### **Планування дати пологів жінок з преєклампсією**

Пологи є єдиним втручанням, яке ініціює припинення преєклампсії, оскільки у жінок із гестаційною гіпертензією або гіпертензією, наявною до початку вагітності, можливий розвиток преєклампсії.

#### **Рекомендації**

81. Консультація з акушером (якщо необхідно, телефоном) є обов'язковою для жінок з тяжкою преєклампсією. (III-B)

82. Усім жінкам з тяжкою преєклампсією необхідно негайно індукувати пологи (або вагінальні або кесарів розтин), не зважаючи на гестаційний вік. (III-C)

83. У випадку жінок з нетяжкою преєклампсією в період до 24 тижня гестації, консультації повинні включати розгляд можливості, як одного з варіантів, пологів в найближчі дні. (II-2B)

84. У випадку жінок з нетяжкою преєклампсією в термін вагітності  $24+0 - 33+6$  тижнів слід розглянути доцільність вичікувального ведіння, але виключно в перинатальних центрах, де наявні можливості виходити недоношеного новонародженого. (I-B)

85. Для жінок з нетяжкою преєклампсією в термін вагітності  $34+0 - 36+6$  тижнів докази для обґрунтування рекомендацій щодо співвідношення користі ризиків вичікувального ведіння, є недостатніми. (III-L)

86. Для жінок з преєклампсією в термін вагітності  $37+0$  тижнів рекомендовані негайні пологи (I-A)

87. У випадку жінок з нетяжкою преєклампсією, ускладненою синдромом гемолізу, підвищеної активності печінкових ферментів та низького вмісту тромбоцитів, в термін вагітності  $24+0 - 34+6$  тижнів, слід розглянути доцільність відкладення пологів на термін, достатній для проведення антенатального курсу кортикостероїдів для пришвидшення дозрівання легенів плоду, за умови наявності тимчасового покращення результатів лабораторних аналізів матері. (II-2B)

88. У випадку жінок з синдромом гемолізу, підвищеної активності печінкових ферментів та низького вмісту тромбоцитів, в термін вагітності  $\geq 35+0$  тижнів, слід розглянути доцільність негайних пологів. (II-2B)

#### **Планування дати пологів жінок з гестаційною гіпертензією**

#### **Рекомендації**

89. У випадку жінок з гестаційною гіпертензією (без преєклампсії), в термін вагітності  $\geq 37+0$  тижнів, слід розглянути доцільність пологів найближчими днями. (I-B)

90. У випадку жінок з гестаційною гіпертензією (без преєклампсії), в термін вагітності  $\geq 37+0$  тижнів, докази для обґрунтування рекомендацій щодо співвідношення користі ризиків вичікувального ведіння, є недостатніми. (III-L)

#### **Планування дати пологів жінок з гіпертензією, наявною до вагітності**

#### **Рекомендації**

91. У випадку жінок з неускладненою гіпертензією, наявною до початку вагітності та без інших патологій в термін вагітності  $\geq 37+0$  тижнів, слід розглянути доцільність планування пологів та термін  $38+0 - 39+6$  тижнів. (II-1B)

### Спосіб пологорозрішення

#### Рекомендації

92. Для жінок із гіпертензивними розладами в період вагітності слід розглядати доцільність вагінальних пологів, за винятком випадків наявності стандартних акушерських показань до кесаревого розтину. (II-2B)

93. Якщо заплановані вагінальні пологи, але шийка матки є ще не готовою, слід стимулювати дозрівання шийки для збільшення шансів на успішні вагінальні пологи. (1-A)

94. В гестаційний вік, далекий від терміну пологів, жінкам із гіпертензивним розладом вагітності та свідченнями патології плоду можуть бути корисним проведення невідкладного кесаревого розтину. (II-2B)

95. Антигіпертензивну терапію слід продовжувати в період перейм та пологів для підтримки систолічного артеріального тиску на рівні  $<160$  мм рт. ст. та діастолічного артеріального тиску на рівні  $<110$  мм рт. ст. (II-2B)

96. На третій стадії пологів необхідна активна терапія, введення окситоцину, по 5 одиниць внутрішньовенне або 10 одиниць внутрішньом'язово, зокрема, при наявності тромбоцитопенії або коагулопатії. (I-A)

97. Ергометрину малеат не слід застосовувати в терапії жінок з будь-якими гіпертензивними розладами вагітності, зокрема, з преєклампсією або гестаційною гіпертензією; в якості альтернативи слід розглянути можливість застосування токоміметиків. (II-3D)

### Анестезія. Загальні принципи

#### Рекомендації

98. Анестезіолога слід повідомити негайно, тільки-но жінка з преєклампсією поступає до акушерського відділення. (II-3B)

99. Рекомендована рання постановка епідурального катетера (у разі відсутності протипоказань) для контролю болю під час пологів. (I-A)

100. За відсутності протипоказань, усі нижче перераховані методи є прийнятними для анестезії при проведенні кесаревого розтину: епідуральна, спінальна, комбінована спінально-епідуральна та загальна анестезія. (I-A)

101. Необхідність стандартного болюсного внутрішньовенного введення рідини до нейроаксiальної анестезії відсутня. (I-E)

### Анестезія. Введення рідини

#### Рекомендації

102. Слід мінімізувати внутрішньовенне та оральне введення рідини жінкам із преєклампсією, для профілактики набряку легенів. (II-2B)

103. Необхідність стандартного призначення рідини в зв'язку із олігурією ( $<15$  мл/год. протягом 6 годин поспіль). (III-D)

104. У зв'язку із стійкою олігурією застосування ані допаміну, ані фуросеміду не рекомендоване. (I-E)

105. Фенілефрин або ефедрин можна застосовувати для попередження або лікування гіпотензії протягом нейроаксiальної анестезії. (I-A)

### Моніторинг

#### Рекомендації

106. Можливе встановлення внутрішньоартеріального катетера для тривалого моніторингу артеріального тиску у випадках, коли контроль артеріального тиску є проблематичним або при наявності тяжкої кровотечі. (II-3B)

107. Регулярний моніторинг центрального венозного тиску не рекомендований, у випадку встановлення центрального венозного катетера його слід використовувати для моніторингу тенденції, а не абсолютних значень. (II-2D)

108. Катетеризація легеневої артерії за відсутності специфічних показань не рекомендована (III-D), а при їх наявності лише в умовах відділення інтенсивної терапії. (III-B)

### Коагуляція

#### Рекомендації

109. Після прийому до пологового відділення жінкам з преєклампсією необхідно проводити визначення рівня тромбоцитів. (II-1A)

Таблиця 9

Критерії відповідності для нейроаксіальної анестезії

Терапія із застосуванням АСК або гепарину	Нормальний вміст тромбоцитів	Низький вміст тромбоцитів (нормальне значення INR та aPTT)	Аномальне значення INR та aPTT (незалежно від вмісту тромбоцитів) <sup>1</sup>
АСК не застосовують або застосовують низькою дозою	✓	при вмісті тромбоцитів $>75 \times 10^9/\text{л}$ Не встановлена при вмісті тромбоцитів $50-75 \times 10^9/\text{л}$ X при вмісті тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$	X Протипоказання
UFH $\leq 10\,000$ МОд/доба (п/ш) <sup>2</sup>	✓ Через 0–4 години після останньої дози	Невідомо	
$> 10\,000$ МОд/доба (п/ш) <sup>3</sup>	✓ Через 4 години після введення останньої дози при нормальному значенні aPTT	Невідомо	
Терапевтична доза (в/в)	✓ Через 4 години після введення останньої дози при нормальному значенні aPTT	Невідомо	
LMWH Профілактична доза	✓ Через 10–12 годин після введення останньої дози	Невідомо	
Терапевтична доза	✓ Через 24 години після введення останньої дози	Невідомо	
АСК низькою дозою + профілактичне застосування UFH або LMWH <sup>4</sup>	Невідомо <sup>5</sup>	Невідомо	

INR – міжнародне нормалізований коефіцієнт; aPTT – активований частковий тромбопластиновий час; UFH – нефракціонований гепарин; п/ш: підшкірно; IV – внутрішньовенно; LMWH – гепарин низької молекулярної маси  
Примітка: Ці рекомендації ґрунтуються на даних, отриманих для жінок, у яких не спостерігається швидке зниження вмісту тромбоцитів та відсутнє діагностоване порушення функцій тромбоцитів (наприклад, хвороба фон Віллебранда).

<sup>1</sup> Антикоагулянти, відмінні від вівчаночних антикоагулянтів

<sup>2</sup> Профілактична доза визначена, як  $\leq 10\,000$  МОд/добу

<sup>3</sup> Терапевтична доза (п/ш) визначена, як  $> 10\,000$  МОд/добу

<sup>4</sup> Профілактична доза UFH визначена, як  $\leq 10\,000$  МОд/добу

<sup>5</sup> Якщо застосування АСК не припинене за сім днів або більше до пологів.

110. Проведення нейроаксіальної анальгезії та/або анестезії можливе жінкам:

а. з преєклампсією, за умови відсутності асоційованих проблем із зсіданням крові (II-2E) (таблиця 9);

б. з рівнем тромбоцитів  $>75 \times 10^9/\text{л}$ , (II-2B);

в. які отримують ацетилсаліцилову кислоту низькою дозою, за умови адекватного вмісту тромбоцитів (I-A);

г. які отримують нефракціонований гепарин дозою  $\leq 10\,000$  МОд/добу підшкірно, через 4 години після введення останньої дози, а також негайно після введення останньої дози, без затримки (III-B);

д. які отримують нефракціонований гепарин дозою  $\leq 10\,000$  МОд/добу підшкірно, за умови нормальних показників часткового тромбопластинового часу, через 4 години після введення останньої дози (III-B);

е. які отримують гепарин внутрішньовенно, терапевтичною дозою, за умови нормальних показників часткового тромбопластинового часу, через 4 години після введення останньої дози (III-B); або

є. отримують гепарин з низькою молекулярною масою, через 10–12 годин після введення профілактичної дози, або через 24 години після введення терапевтичної дози. (III-B)

### Особливості ведіння жінок з гіпертензією до початку вагітності

#### Рекомендації

111. Консультування до зачаття рекомендоване у випадку жінок з гіпертензією до початку вагітності. (III-C)
112. Можливе застосування наступних антигіпертензивних засобів протягом першого триместру вагітності: метилдопа, лабеталол та ніфедипін. (II-2B)
113. Застосування інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину під час планування вагітності, або негайно після підтвердження діагнозу вагітності слід припинити. (II-2D)
114. Застосування атенололу слід припинити одразу після підтвердження діагнозу вагітності. (I-D)
115. Заплановану зміну антигіпертензивних засобів на засоби, застосування яких можливе в період вагітності, слід здійснити на етапі планування вагітності жінкою, у випадку жінок із неускладненою гіпертензією до вагітності або, при наявності супутніх патологій, якщо жінка може легко зачати (протягом 12 місяців). (III-L)

### Види специфічної допомоги жінкам із пreeклампсією.

#### Магнію сульфат для профілактики або лікування еклампсії

#### Рекомендації

116. Магнію сульфат рекомендований в якості засобу першої лінії для лікування еклампсії. (I-A)
117. Магнію сульфат рекомендований в якості засобу профілактики еклампсії у жінок із тяжкою пreeклампсією. (I-A)
118. Слід розглянути доцільність призначення магнію сульфату в якості засобу профілактики еклампсії у жінок із нетяжкою пreeклампсією, але із тяжкою гіпертензією, головним болем/симптомами з боку органів зору, болем у правому верхньому квадранті/епігастрії, вмістом тромбоцитів  $<100\ 000 \times 10^9/\text{л}$ , нирковою недостатністю, що прогресує та/або підвищеною активністю печінкових ферментів, із урахуванням вартості. (I-C)
119. Магнію сульфат слід застосовувати стандартною дозою, як правило, по 4 г внутрішньовенно навантажувальною дозою, з наступним введенням дозою 1 г/годину. (I-A)
120. Рекомендований регулярний моніторинг вмісту магнію в сироватці крові. (I-E)
121. Фенітоїн та бензодіазепіни не слід застосовувати для профілактики або лікування еклампсії, за винятком випадків наявності протипоказань до магнію сульфату або його неефективності. (I-E)
122. У випадку жінок із гіпертензією, наявною до початку вагітності, або гестаційною гіпертензією слід розглянути доцільність застосування магнію сульфату, як засобу для захисту нервової системи плоду при наявності загрози неминучих передчасних пологів (протягом наступних 24 годин) на терміні 31+6 тижнів. (I-A)
123. Пологи не слід відкладати з метою антенатального введення магнію сульфату для захисту нервової системи плоду, у випадку наявності материнських показань або показань з боку плоду для негайних пологів. (III-E)

Відсутній міжнародний консенсус щодо визначення тяжкої пreeклампсії. У даному документі ця патологія визначена, як пreeклампсія, у зв'язку з якою необхідні негайні пологи через серйозне ураження органів-мішеней матері та/або можливість уроджених вад розвитку плоду (див. «Класифікація ГРВ»). Для профілактики еклампсії в умовах нетяжкої пreeклампсії, ми додали до показань до застосування магнію сульфату (в Рекомендації 120) наступні симптоми/ознаки, оскільки вони включені до визначення тяжкої пreeклампсії іншими організаціями: тяжка гіпертензія, головний біль/симптоми з боку органів зору, біль у правому верхньому квадранті/епігастрії, вміст тромбоцитів  $<100\ 000 \times 10^9/\text{л}$ , ниркова недостатність, що прогресує та/або підвищена активність печінкових ферментів.

### Види специфічної допомоги жінкам із пreeклампсією Збільшення об'єму плазми

#### Рекомендації

124. Збільшення об'єму плазми не рекомендоване жінкам з пreeклампсією. (I-E)

### Терапія в зв'язку із HELLP-синдромом

#### Рекомендації

125. Кожне акушерське відділення має знати про затримку у замовленні та одержанні тромбоцитарної маси. (III-B)
126. При рівні тромбоцитів  $<20 \times 10^9$  при наявності синдрому гемолізу, підвищеної активності печінкових ферментів та низького вмісту тромбоцитів рекомендовано переливання тромбоцитарної маси, незалежно від способу пологорозрішення. (III-B) (таблиця 9)



Таблиця 10

**Рекомендації щодо переливання тромбоцитарної маси в залежності від способу пологорозрішення при наявності HELLP-синдрому**

Кількість тромбоцитів	Спосіб пологорозрішення	
	Кесарів розтин	Вагінальні пологи
<20x10 <sup>9</sup> /л	•	•
20–49x10 <sup>9</sup> /л	•	Слід враховувати наявність: • активної надмірної кровотечі • відомого порушення функцій тромбоцитів • швидкого зниження вмісту тромбоцитів • коагулопатії
≥50x10 <sup>9</sup> /л	Слід враховувати наявність: • активної надмірної кровотечі • відомого порушення функцій тромбоцитів • швидкого зниження вмісту тромбоцитів • коагулопатії	Слід враховувати наявність: • активної надмірної кровотечі • відомого порушення функцій тромбоцитів • швидкого зниження вмісту тромбоцитів • коагулопатії
Незалежно від вмісту тромбоцитів	Переливання тромбоцитарної маси не потрібне при наявності істотної підозри на НІТ або ТТР-HUS	

НІТ – тромбоцитопенія, індукована гепарином; ТТР-HUS – тромботична – тромбоцитопенічна пурпура – гемолітичний уремичний синдром.

127. При рівні тромбоцитів від 20x10<sup>9</sup>/л до 49x10<sup>9</sup>/л при наявності синдрому гемолізу, підвищеної активності печінкових ферментів та низького вмісту тромбоцитів рекомендовано переливання тромбоцитарної маси, перед проведенням кесаревого розтину. (III-B) (Таблиця 9)

128. При рівні тромбоцитів від 20x10<sup>9</sup>/л до 49x10<sup>9</sup>/л при наявності синдрому гемолізу, підвищеної активності печінкових ферментів та низького вмісту тромбоцитів слід розглянути доцільність переливання тромбоцитарної маси, перед вагінальними пологами при наявності активної кровотечі, відомого порушення функцій тромбоцитів, швидкого зниження рівня тромбоцитів або коагулопатії. (II-2D) (таблиця 10)

129. При рівні тромбоцитів ≥50x10<sup>9</sup>/л при наявності синдрому гемолізу, підвищеної активності печінкових ферментів та низького вмісту тромбоцитів слід розглянути доцільність переливання тромбоцитарної маси та/або еритроцитарної маси перед кесаревим розтином або вагінальними пологами при наявності активної кровотечі, відомого порушення функцій тромбоцитів, швидкого зниження рівня тромбоцитів або коагулопатії. (III-B)

130. Ми не рекомендуємо застосування кортикостероїдів у зв'язку із синдромом гемолізу, підвищеної активності печінкових ферментів та низького вмісту тромбоцитів, допоки не доведено, що таке втручання знижує рівень материнської захворюваності. (II-3L)

131. Ми не рекомендуємо заміщення плазми крові або плазмаферез у зв'язку із синдромом гемолізу.

**Післяпологова допомога протягом 6 тижнів після пологорозрішення**

**Рекомендації**

132. Артеріальний тиск слід вимірювати в період пікового післяпологового артеріального тиску, в дні з 3 по 6 після пологів. (III-B)

133. Жінок з післяпологовою гіпертензією слід обстежувати для виявлення преєклампсії (яка розвилась *de novo* або погіршилась у порівнянні із показниками в антенатальний період). (II-2B)

134. Слід розглянути доцільність продовження антигіпертензивної терапії після пологів, зокрема, жінкам з антенатальною преєклампсією та жінкам, які народили передчасно. (II-2L)

135. У зв'язку із тяжкою післяпологовою гіпертензією необхідне лікування, проведення антигіпертензивної терапії, для утримання систолічного артеріального тиску на рівні <160 мм рт.ст. та діастолічного артеріального тиску на рівні <110 мм рт.ст. (I-A)

136. У випадку жінок без супутніх патологій, слід розглянути доцільність призначення антигіпертензивної терапії, для усунення нетяжкої післяпологової гіпертензії, для утримання артеріального тиску на рівні <140/90 мм рт.ст. (III-L)

137. Жінкам із супутніми патологіями, відмінними від прегестаційного цукрового діабету, необхідне лікування для утримання артеріального тиску на рівні <140/90 мм рт.ст. (III-C)

138. Жінкам із прегестаційним цукровим діабетом, необхідне лікування для утримання артеріального тиску на рівні <130/80 мм рт.ст. (III-C)

139. Антигіпертензивними препаратами, в цілому, прийнятними до застосування під час годування груддю є наступні: ніфедипін XL, лабеталол, метилдопа, каптопріл, еналапріл. (III-B)

140. Слід переконатись в тому, що порушення функцій органів-мішеней, зумовлене преєклампсією, минуло. (III-C)

141. Нестероїдні протизапальні засоби не слід застосовувати після пологів, якщо контроль гіпертензії є важким, наявні свідчення ураження нирок (олігурія та/або вміст креатиніну  $\geq 90$  мкмоль) або вміст тромбоцитів становить  $< 50 \times 10^9$ /л. (III-C)

142. Слід розглянути доцільність післяпологової тромбопрофілактики у випадку жінок з преєклампсією, зокрема, при наявності інших факторів ризику. (II-2B)

#### **Післяпологова допомога після 6 тижнів після пологорозрішення**

##### **Рекомендації**

143. Жінкам з тяжкою преєклампсією в анамнезі (зокрема жінки, у яких симптоми виникли або пологи відбулись до 34 тижня вагітності) слід провести скринінг на гіпертензію, наявну до вагітності, та захворювання нирок. (II-2B)

144. Слід направляти на консультацію до спеціаліста з внутрішніх захворювань або нефролога (при необхідності, телефоном), жінок із:

(i) післяпологовою гіпертензією, яку важко контролювати, або

(ii) жінок, у яких була діагностована преєклампсія та протеїнурія через 3–6 місяців після пологів, знижений розрахунковий рівень клубочкової фільтрації (eGFR) ( $< 60$  мл/хв.), або наявні інші симптоми ниркового захворювання, такі, як осад в сечі. (III-A)

145. Жінок з надмірною масою тіла слід заохочувати нормалізувати індекс маси тіла для зниження ризиків під час наступної вагітності (II-2A), та для здоров'я в довготривалій перспективі. (I-A)

146. Жінкам з гіпертензією, наявною до початку вагітності, або стійкою післяпологовою гіпертензією необхідне проведення наступних досліджень протягом, принаймні, шести тижнів після пологів: аналіз сечі, вмісту натрію, калію та креатиніну в сироватці крові; рівень глюкози натще; ліпідний профіль натще; а також стандартного електрокардіографічного обстеження за 12 відведеннями. (III-L)

147. Жінкам із нормотензією, у яких було діагностовано гіпертензивний розлад в період вагітності, може бути корисною оцінка традиційних маркерів ризику серцево-судинних порушень. (II-2B)

148. Усім жінкам із гіпертензивним розладом в період вагітності слід дотримуватись принципів здорового харчування та способу життя. (I-B)

#### **Вплив материнської гіпертензії та її лікування на нервовопсихічний розвиток дитини**

##### **Рекомендації**

149. Клініцисти повинні знати, що гестаційна гіпертензія та преєклампсія асоційовані з підвищеним ризиком негативних нейропсихологічних наслідків для дитини, таких як неухважність та проблеми екстерналізації (наприклад, агресивність). (II-2B)

150. Клініцистів слід переконати у відсутності переконливих свідчень того, що антигіпертензивні засоби (а саме, лабеталол, ніфедипін, метилдопа) не асоціюються із безсумнівним негативним впливом на нервовоповедінковий розвиток. (I-B)

#### **Розділ 4. Перспективи для пацієнтки**

##### **Рекомендації**

151. Спеціалістам в галузі охорони здоров'я слід приділяти увагу симптомам посттравматичного стресу після гіпертензивного розладу вагітності, та направляти жінку для належного обстеження та лікування. (II-2B)

152. Спеціалістам в галузі охорони здоров'я слід інформувати своїх пацієнток, до та після пологів щодо преєклампсії, її ознак та симптомів, а також щодо важливості вчасного повідомлення спеціаліста в галузі охорони здоров'я про наявні симптоми. (II-2B)

153. Інформацію слід повторювати при наступних візитах. (III-C)

#### **Розділ 5. Інструменти передачі знань та втілення цієї настанови**

У додатку (таблиця 10 в повному документі 3) наведений перелік інструментів, призначених для застосування цієї настанови. На деяких інтернет сайтах наведена загальна інформація щодо вимірювання АТ у пацієнтів не в період вагітності, але рекомендації є доволі подібними до таких для вагітних жінок, отже, можуть бути корисними. Пацієнткам, їхнім партнерам та лікарям слід мати належні знання щодо ГРВ, отже, наведений перелік відповідних сайтів.

Втілення будь-якого з доказів залежить від індивідуальних знань та вірувань, а також від інституційної культури. Сильні рекомендації слід включити до клінічної практики. У відділеннях

з належними ресурсами майже усі випадки смерті жінок внаслідок прееклампсії зумовлені наданням допомоги, не відповідної стандарту [38].

Для втілення деяких з оновлень до настанови SOGC щодо ГРВ від 2008 року можуть бути необхідні додаткові зусилля.

В рекомендації 9 зазначено, що усі вимірювальні прилади, застосовувані в лікарнях або кабінетах лікарів, слід регулярно перевіряти із використанням каліброваних приладів, хоча регулярне проведення такої перевірки можливе не в кожній канадській лікарні чи кабінеті лікаря.

Лікарям слід враховувати категорії «інші ГРВ» (гіпертензія білого халату та маскована гіпертензія) при класифікації жінок з гіпертензією, та пропонувати певну можливість вимірювання АТ поза візитами до лікаря, для оцінки стану жінок із нетяжкою гіпертензією, наявною до вагітності або із гестаційною гіпертензією.

Спеціалісти в галузі охорони здоров'я повинні інформувати вагітних жінок щодо симптомів та ознак ГРВ, та рекомендувати їм відповідні інструменти передачі знань.

Ми рекомендуємо призначати кортикостероїди жінкам на терміні вагітності  $\leq 34+6$  тижнів, для яких існує високий ризик пологів в наступні сім днів. Цей термін вагітності, як гранична межа, є фундаментальною зміною практики та потребує обговорення.

Лікарям слід знати політику банку крові в лікарні, в якій вони працюють.

Лікарям слід знати післяпологові ознаки посттравматичного стресового розладу у матері, а також довготривалі наслідки ГРВ для матері та в перинатальний період, зокрема, в чутливий період ведіння вагітної, коли спеціаліст з ведіння вагітності передає повноваження терапевту.

Нагадуємо читачеві про необхідність звернутись до повного тексту настанови, опублікованої у відкритому доступі у *Pregnancy Hypertension*, 3, в якій містяться не лише рекомендації та таблиці, наведені в даному документі, але й пояснювальні тексти та додаткові посилання.

## REFERENCES

1. Health Canada. Special report on maternal mortality and severe morbidity in Canada. Enhanced surveillance: the path to prevention. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2004.
2. Centre for Maternal and Child Enquiries. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The eighth report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. BJOG 2011; 118(Suppl 1):1–203.
3. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens 2014. Available at: [http://www.pregnancyhypertension.org/article/S2210-7789\(14\)00004-X/fulltext](http://www.pregnancyhypertension.org/article/S2210-7789(14)00004-X/fulltext). Accessed on February 28, 2014.
4. Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. Cardio Clin 2010; 28:571–86.
5. Redman CWG. The placenta, pre-eclampsia and chronic villitis. In: Redman CWG, Sargent IL SP, eds. The human placenta. Oxford: Blackwell Scientific; 1993:433–67.
6. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Cote AM, et al.; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. Lancet 2011;377(9761):219–27.
7. Payne B, Magee LA, Menzies J, Cote AM, Hutcheon JA, Kyle P, et al.; PIERS Study Group. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. J Obstet Gynaecol Can 2011;33:588–97.
8. Lampinen KH, Ronnback M, Groop PH, Kaaja RJ. Renal and vascular function in women with previous preeclampsia: a comparison of low and high-degree proteinuria. Kidney Int 2006;70:1818–22.
9. Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. Best Pract Res Clinl Obstet Gynaecol 2011;25:401–507.
10. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD000038.
11. Kaur S, Picconi JL, Chadha R, Kruger M, Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. Am J Obstet Gynecol 2008;199:264.e1–4.
12. Payne BA, Kyle PM, Lim K, Lisonkova S, Magee LA, Pullar B, et al. An assessment of predictive value of the biophysical profile in women with preeclampsia using data from the full PIERS database. Pregnancy Hypertens 2013;3:166–71.
13. Urquia ML, Ying I, Glazier RH, Berger H, De Souza LR, Ray JG. Serious preeclampsia among different immigrant groups. J Obstet Gynaecol Can 2012;34:348–52.
14. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee; Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRH) Scholars. SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 206, March 2008. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008;30(3 Suppl 1):S1–S48.

15. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–31.
16. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):IX–XIV.
17. Why mothers die 2000-2002. The sixth report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press; 2004.
18. Rey E, Morin F, Boudreault J, Pilon F, Vincent D, Ouellet D. Blood pressure assessments in different subtypes of hypertensive pregnant women: office versus home patient- or nurse-measured blood pressure. *Hypertens Pregnancy* 2009;28:168-77.
19. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005;112:601-6.
20. Magee LA, Ramsay G, von Dadelszen P. What is the role of out-of-office BP measurement in hypertensive pregnancy? *Hypertens Pregnancy* 2008;27:95-101.
21. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1177-84.
22. Reinders A, Cuckson AC, Lee JT, Shennan AH. An accurate automated blood pressure device for use in pregnancy and pre-eclampsia: the Microlife 3BTO-A. *BJOG* 2005;112:915-20.
23. Villar J, Say L, Shennan A, Lindheimer M, Duley L, Conde-Agudelo A, et al. Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85 (Suppl 1):S28-S41.
24. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, Pastorelli G, Stangoni G, Angeli G, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999;282:1447-52.
25. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Circadian rhythm of blood pressure challenges office values as the «gold standard» in the diagnosis of gestational hypertension. *Chronobiol Int* 2003;20:135-56.
26. Eguchi, Kazuo O, Akihide O, Takako H, Chikako T, Kayo S, et al. [abstracts of American Society of Hypertension 27th Annual Scientific Meeting and Exposition]. *J Clin Hypertens* 2012;14(Suppl 1):doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00665.x.
27. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109:956-66.
28. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1416-9.
29. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10:74-9.
30. Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:98-104.
31. Mouthon L, Berezne A, Bussone G, Noel LH, Villiger PM, Guillemin L. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:84-91.
32. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011;39:641-52. doi: 10.1515/JPM.2011.098.
33. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8-15.
34. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of pre-eclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(3):203.e1-203.e10.
35. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(3)CD004454.
36. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005;331:662.
37. Roberts D; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top Guideline No. 7. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010. Available at: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG%207.pdf>. Accessed on February 28, 2014.
38. Shennan AH, Redman C, Cooper C, Milne F. Are most maternal deaths from pre-eclampsia avoidable? *Lancet* 2012;379(9827):1686-7.
39. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207-8.



**Інструменти передачі знань щодо ГРВ**

Інструмент	Джерело	Коментар
<b>Інформація для пацієнтів</b>		
<i>Вимірювання АТ пацієнтками</i>		
Канадська освітня програма з артеріальної гіпертензії (СНЕР)	<a href="http://www.hypertension.ca/measuring-blood-pressure">http://www.hypertension.ca/measuring-blood-pressure</a> (англійською) <a href="http://www.hypertension.ca/fr/mesures-dp1">http://www.hypertension.ca/fr/mesures-dp1</a> (французькою)	На даному інтернет сайті наведена базова інформація щодо вимірювання АТ, а також інструкції із самостійного вимірювання.
Національний фонд кардіології Австралії	<a href="http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Self-Management-BP.pdf">http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Self-Management-BP.pdf</a>	На даному інтернет сайті наведена інформація щодо самостійного вимірювання АТ пацієнтками, а також поради щодо придбання вимірювального приладу.
Фонд вивчення серця та інсульту	<a href="https://ehealth.heartandstroke.ca/heartstroke/bpap.net/vid_measure_bp.html">https://ehealth.heartandstroke.ca/heartstroke/bpap.net/vid_measure_bp.html</a>	Посилання на відео з інструкціями щодо самостійного вимірювання АТ.
Societe Canadienne d'hypertension	<a href="http://hypertension.ca/measuring-blood-pressure">http://hypertension.ca/measuring-blood-pressure</a> <a href="http://hypertension.ca/fr/mesures-dp1">http://hypertension.ca/fr/mesures-dp1</a>	На даному сайті наведена детальна інформація англійською та французькою мовою (з плакатом англійською), хоча й містить зображення пацієнтів старшого віку.
Канадська освітня програма з артеріальної гіпертензії (СНЕР)	<a href="https://www.youtube.com/watch?v=eqajdX5XU9Y&amp;feature=plcp">https://www.youtube.com/watch?v=eqajdX5XU9Y&amp;feature=plcp</a>	На даному сайті наведене детальне відео вимірювання АТ вдома (не в період вагітності).
Брошура	<a href="http://www.RCOG.org.uk">http://www.RCOG.org.uk</a>	Включені індивідуальні ризики рецидиву.
<i>Вимірювання АТ та наявна раніше гіпертензія</i>		
Фонд вивчення серця та інсульту	<a href="http://www.heartandstroke.ca">http://www.heartandstroke.ca</a>	На даному сайті наведена інформація щодо гіпертензії не в період вагітності, моніторингу вагітності та лікарських засобів.
<i>Вплив на вагітність наявної раніше гіпертензії</i>		
Документ Американської асоціації кардіологів: Хронічна гіпертензія в період вагітності	<a href="https://circ.ahajournals.org/content/115/7/e188.full">https://circ.ahajournals.org/content/115/7/e188.full</a>	У даному документі наведені пояснення, зрозумілою мовою, взаємного впливу хронічної гіпертензії та вагітності, а також опис симптомів прееклампсії, які повинна знати жінка.
<i>Інформованість щодо прееклампсії</i>		
Фонд вивчення прееклампсії: Прееклампсія — освітні інструменти	<a href="http://www.preeclampsia.org/market-place">http://www.preeclampsia.org/market-place</a>	Цей інструмент містить пояснення ризиків та симптомів прееклампсії, а також поради щодо належних заходів. Ефективність цього інструменту, покращення знань жінок, була продемонстрована в РКД (120 жінок).
Фонд вивчення прееклампсії: Магніти з освітньою інформацією та блокноти з описом симптомів	<a href="http://www.preeclampsia.org/market-place">http://www.preeclampsia.org/market-place</a>	На даному сайті наведений короткий контрольний перелік симптомів та ознак прееклампсії.
<i>Навчання пацієнтки після розвитку прееклампсії</i>		
Брошури фонду вивчення прееклампсії: • HELLP синдром • Прееклампсія — часті запитання • Прееклампсія та серцеві хвороби	<a href="http://www.preeclampsia.org/market-place">http://www.preeclampsia.org/market-place</a>	Наявні англійською та іспанською мовами.
Hopital Maisonneuve-Rosemont, Centre affilié à l'Université de Montréal: Брошура з інформацією щодо прееклампсії.	<a href="http://biblio.hmr.qc.ca/Publications_pdf/H/hypertension_sfe080.pdf">http://biblio.hmr.qc.ca/Publications_pdf/H/hypertension_sfe080.pdf</a>	Брошура з інформацією щодо прееклампсії для пацієнток, французькою мовою.

Продовження додатка

Інструмент	Джерело	Коментар
<i>Навчання пацієнток після прееклампсії</i>		
Фонд вивчення прееклампсії; АРЕС: Освітній проспект	<a href="http://www.preeclampsia.org/market-place">http://www.preeclampsia.org/market-place</a>	Освітня брошура щодо ризиків для серцево-судинної системи, асоційованих із прееклампсією.
<b>Інформація для спеціалістів в галузі охорони здоров'я</b>		
<i>Вимірювання АТ</i>		
Документ ВООЗ: виявлення прееклампсії, практичний довідник, 2005	<a href="http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/MSM_92_3_en/index.html">http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/MSM_92_3_en/index.html</a>	В даному документі наведені інструкції з вимірювання артеріального тиску та протеїнурії у вагітних жінок, а також з діагностики гіпертензивних розладів в період вагітності. Цей інструмент призначений для спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
<i>Схвалені прилади для вимірювання АТ</i>		
Канадська освітня програма з артеріальної гіпертензії (СНЕР)	<a href="http://www.hypertension.ca/devices-endorsed-by-hypertensioncanada-dp1">http://www.hypertension.ca/devices-endorsed-by-hypertensioncanada-dp1</a>	На даному сайті наведений огляд рекомендованих приладів для вимірювання артеріального тиску.
Довірча власність, заснована в освітніх цілях	<a href="http://www.dableducational.org/sphygmomanometers/devices_1_clinical.html">http://www.dableducational.org/sphygmomanometers/devices_1_clinical.html</a>	На даному сайті наведений огляд рекомендованих приладів для вимірювання артеріального тиску, не в період вагітності та під час вагітності.
<i>Практичні клінічні настанови інших країн</i>		
Настанови NICE (Великобританія, 2010)	<a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50475/50475.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50475/50475.pdf</a>	Рекомендації з оцінкою доказовості
Настанови Австралазії (Австралія та Нова Зеландія, 2008)	<a href="http://www.somanz.org/pdfs/somanz_guide-lines_2008.pdf">http://www.somanz.org/pdfs/somanz_guide-lines_2008.pdf</a>	Практичний посібник, хоча відсутня оцінка доказовості свідчень
Колегія акушерів та гінекологів	<a href="http://www.acog.org/~media/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/HypertensioninPregnancy.pdf">http://www.acog.org/~media/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/HypertensioninPregnancy.pdf</a>	Рекомендації з оцінкою доказовості
Настанови ВООЗ	<a href="http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335_eng">http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335_eng</a>	

## 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), завіреною 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. Нумери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

**Перший (основний) варіант** наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

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

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

**Приклади оформлення літературних джерел:**

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

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). 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»**  
медицинські 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.

Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук

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



# **ANTIBIOTIC RESISTANCE**



## **4<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONGRESS**

**NOVEMBER, 13–14, 2021**

---

**[ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM](https://antibiotic-congress.com)**