

# Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

**3 (91) 2022**

Наш підписний індекс 22811



**АКУШЕРСТВО**

**ГІНЕКОЛОГІЯ**

**ПЕРИНАТОЛОГІЯ**

**ПЕДІАТРІЯ**

**КИЇВ 2022**

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

<b>ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:</b>	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, професор, заст. директора ДУ «ІПАГ» М
<b>ЗАСТУПНИКИ:</b>	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
<b>НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:</b>	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
<b>ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР:</b>	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
<b>ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ:</b>	Бахтіярова Дана Олегівна
<b>ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН:</b>	Щербатих Володимир Станіславович
<b>ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР:</b>	Шейко Ірина Олександрівна

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

Свідчення 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 №7 від 03.08.2022 р.

Підписано до друку 29.09.2022 р.

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

Формат 60х90/8. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95  
Загальний наклад 5000 прим.  
Зам. №29.09/01 від 29.09.2022  
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,  
Свідчення суб'єкта видавничої справи  
A00 № 777897 від 06.07.2009 р.  
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

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

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

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 2022

©Бахтіярова Д.О., 2022

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

**Київ 2022**

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-CHIEF**

**Antypkin Yuriy Gennadyovich** — Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv  
**Davidova Yuliya Volodimyrivna** — Professor of the Medical Sciences, Professor, the Master of Public Administration, the Head of obstetrical problems of an extragenital pathology department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**DEPUTY HEAD EDITOR:**

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

**SCIENTIFIC ADVISERS:**

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

Zaichenko G.V. (Kyiv, Ukraine)  
Znamenska T.K. (Kyiv, Ukraine)  
Zelinska M. (Wroclaw, Poland)  
Kaminskyi V.V. (Kyiv, Ukraine)  
Kyrylova L.G. (Kyiv, Ukraine)  
Korenev M.M. (Kharkiv, Ukraine)  
Labbe A. (Clermont-Ferrand-d'Estend, France)  
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. 7 from 03.08.2022  
Passed for printing 29.09.2022

**Mailing address:**

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

Format 60x90/8. Offset paper.  
Conventional printed sheet. 13,95.  
Total circulation is 5 000 copies.  
Ord. No. 29.09/01 from 29.09.2022  
Printed in the «Aurora-print» printing house,  
5, Prichalnaya Str., Kyiv, tel. (044) 550-52-44  
Certificate A00 No. 777897 from 06.07.2009 y.

All articles reviewed. Total or partial copy  
of materials published in this publication  
at any way is available only by the letter of  
permission of the journal staff. Advertiser is  
responsible for the content  
of advertising materials.

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

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

©SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 2022  
©Bakhtiyarova D.O., 2022

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

**Kyiv 2022**

**УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ**  
**Науково-практичний журнал**

**UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS**  
**Scientific and Practical journal**

3 (91) 2022

**ЗМІСТ**

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Туманова Л.Є., Коломієць О.В.*  
**Лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі**

*Лук'янова І.С., Гордієнко І.Ю., Медведенко Г.Ф., Гребініченко Г.О., Тарасюк Б.А.*  
**Патологія провізорних органів, ускладнення вагітності, пологів і стан малюків при вроджених вадах сечовидільної та нервової систем**

*Дубоссарська Ю.О., Пузій Є.О.*  
**Перинатальні наслідки при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності**

*Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є.*  
**Фактори ризику формування ускладненого перебігу олігоменореї в дівчат-підлітків**

*Кочерга З.Р., Ган Р.З., Недоступ І.С., Глов'як В.Г., Ткач Б.Н., Котів І.В.*  
**Значення контент-аналізу та вербально-комунікативного методу дослідження у вивченні особливостей перебігу гострої респіраторної хвороби novel COVID-19 у дітей**

**CONTENT**

**ORIGINAL ARTICLES**

**6** *Tumanova L.E., Kolomiets O.V.*  
**Therapeutic and preventive measures aimed at reducing the frequency of gestational complications in women with combined history of infertility**

**15** *Luk'yanova I.S., Gordienko I.Yu., Medvedenko G.F., Grebinichenko G.O., Tarasyuk B.A.*  
**Pathology of provisional organs, complications of pregnancy and labor, and the condition of newborn with congenital defects of the urinary and nervous systems**

**22** *Dubossarska Yu.O., Puziy Ye.O.*  
**Perinatal outcomes of preterm premature rupture of membranes before 36 weeks of pregnancy**

**29** *Dynnik V.O., Dynnik O.O., Novokhatska S.V., Druzhinina A.E.*  
**Risk factors for the development of complicated oligomenorrhea in adolescent girls**

**35** *Kocherga Z.R., Gan R.Z., Nedostup I.S., Glovyak V.G., Tkach B.N., Kotiv I.V.*  
**Value of content analysis and verbal-communicative research method in studying the features of the course of acute respiratory disease novel COVID-19 in children**



Семен М.О., Личковська О.Л.,  
Семен В.Д., Малахова А.Й.  
**Ефективність застосування  
пробіотиків у дітей з синдромом  
підразненого кишечника:  
питання оптимальної  
тривалості лікування**

Лісецька І.С., Рожко М.М.  
**Оцінка ступеня психологічної  
та фізичної залежності  
в осіб підліткового та юнацького  
віку, що палять**

## ОГЛЯДИ

Банадига Н.В., Наконечна А.А.  
**Сучасні погляди на  
етіопатогенетичні механізми  
гострої кропив'янки в дітей**

Ошлянська О.А., Охотнікова О.М.,  
Квашніна Л.В.  
**Судинні порушення у хворих  
на ревматичні хвороби після  
перенесеного COVID-19**

Антошкіна А.М., Горобець А.О.,  
Васюкова М.М.  
**Сучасна концепція  
і організація лікувального  
харчування дітей в закладах  
охорони здоров'я України**

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Коноплицький В.С.,  
Головащенко О.С., Блашко С.С.,  
Коробко Ю.Є.  
**Клінічний випадок чотириденного  
перекруту тератоми яєчника та  
вторинного апендициту в дитини**

## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Denison F.C., Aedla N.R., Keag O.,  
Hor K., Reynolds R.M.,  
Milne A., Diamond A.  
**Догляд за жінками  
з ожирінням під час вагітності**

41 Semen M.O., Lychkovska O.L.,  
Semen V.D., Malakhova A.J.  
**Efficiency of probiotics  
in children with irritable  
bowel syndrome:  
optimal duration  
of the treatment**

48 Lisetska I.S., Rozhko M.M.  
**Assessment of the degree  
of psychological and physical  
dependence among teenagers  
and young adults who smoke**

## REVIEWS

54 Banadyha N.V., Nakonechna A.A.  
**Modern views on etiopathogenetic  
mechanisms of acute urticaria  
in children**

61 Oshlyanska O.A., Okhotnikova O.M.,  
Kvashnina L.V.  
**Vascular disorders in patients  
with rheumatic diseases  
who have transferred COVID-19**

68 Antoshkina A.M., Horobets A.O.,  
Vasjukova M.M.  
**Modern concept  
and organization of medical  
nutrition for children in health  
care institutions of Ukraine**

## CLINICAL CASE

73 Konoplitsky V.S.,  
Golovashchenko O.S., Blazhko S.S.,  
Korobko Y.Ye.  
**Clinical case of four-day torsion  
of ovarian teratoma and secondary  
appendicitis in a child**

## THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

77 Denison F.C., Aedla N.R., Keag O.,  
Hor K., Reynolds R.M.,  
Milne A., Diamond A.  
**Care of Women  
with Obesity in Pregnancy**

Дозволений при вагітності  
та в період лактації

5,5  
МЛРД КУО  
КОРИСНИХ  
БАКТЕРІЙ



Збагачує кількісний  
та якісний склад  
мікрофлори



Підсилює імунну  
відповідь організму



Під час або після  
антибіотикотерапії

7  
ШТАМІВ  
ПРОБІОТИКІВ  
+  
2 ПРЕБІОТИКА

Розроблений  
та виготовлений  
в Україні



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ  
ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я! НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Не містить ГМО. Перед вживанням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем і ознайомтеся з листком-вкладишем для використання дієтичної добавки. Розробник та виробник: ТОВ «ФК «Ензифарм», Україна, 24321, Вінницька обл., м. Ладижин, вул. Хлібозаводська, 3, тел./факс (04343)6-96-60.

УДК 618.3-039.11-039.71:618.177-071.1

Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць

## Лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 6-14; doi 10.15574/PP.2022.91.6

**For citation:** Tumanova LE, Kolomiets OV. (2022). Therapeutic and preventive measures aimed at reducing the frequency of gestational complications in women with combined history of infertility. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 6-14. doi 10.15574/PP.2022.91.6.

**Мета** — обґрунтувати принципи профілактики та лікування основних гестаційних ускладнень у жінок, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

**Матеріали та методи.** Пацієнток поділено на групи залежно від призначеної схеми лікування: 1-ша група — 52 вагітні з поєднаною безплідністю в анамнезі, які отримували з позитивного сечового тесту на вагітність базову терапію (дідрогестерон — 10 мг 2 рази на добу до 12 тижнів, фолієву кислоту — 400 мкг на добу до 14 тижнів вагітності); 2-га група — 50 вагітних із поєднаною безплідністю, які отримували удосконалену нами схему (5-метилтетрагідрофолат — 600 мг, йод — 200 мкг, мікронізований прогестерон — 200 мг, кардіоаспірин — 150 мг, кальцій з вітаміном D<sub>3</sub>, омега-3, -6, -9 поліненасичені жирні кислоти — 1000 мг, магній з вітаміном B<sub>6</sub>). Статистичну обробку даних виконано методами варіаційної статистики.

**Результати.** Частіше гестаційні ускладнення у II триместрі відмічалися у вагітних 1-ї групи, які застосовували базову лікувальну схему, порівняно з пацієнтками 2-ї групи, які отримували удосконалений нами терапевтичний комплекс. Так, багатоводдя виявлялося майже в 2,5 рази частіше в пацієнток 1-ї групи — 11,5% проти 4% вагітних 2-ї групи; і маловоддя підтверджувалося в 3 рази частіше в жінок 1-ї групи (7,7%), тоді як у вагітних 2-ї групи (тільки у 2%). Істміко-цервікальна недостатність розвинулась у кожної п'ятої (21,2%) жінки в 1-й групі та майже в 3 рази рідше (8% жінок) у 2-й групі. Аномалії прикріплення плаценти, зокрема, передлежання плаценти та її низьке розташування, зустрічалося у 2,5 рази частіше в жінок 1-ї групи (15,4%) порівняно з вагітними 2-ї групи (6%). Передчасне дозрівання плаценти, що проявлялося структурними змінами в ній на УЗД, виявлялося майже в 3 рази частіше в жінок 1-ї групи — 17,3% проти 6% вагітних 2-ї групи. Гестаційна анемія виявлялася в жінок 1-ї групи (19,2%) в 2 рази частіше, ніж у вагітних 2-ї групи (12%). Гестаційний діабет також у 2 рази частіше зустрічався в жінок 1-ї групи (30,8%) порівняно з вагітними 2-ї групи (20%). Загострення хронічного пієлонефриту спостерігалось майже вдвічі частіше в жінок 1-ї групи (7,7%) порівняно з вагітними 2-ї групи (4%). А от вагітні у вагітних 1-ї групи (23,1%) відмічався в 4 рази частіше, ніж у жінок 2-ї групи (6%).

**Висновки.** Застосування у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі розробленого нами алгоритму спостереження та комплексу лікувально-профілактичних заходів дало змогу значно поліпшити результати вагітностей цих жінок.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вагітні, поєднана безплідність в анамнезі, лікувально-профілактичні заходи.

## Therapeutic and preventive measures aimed at reducing the frequency of gestational complications in women with combined history of infertility

L.E. Tumanova, O.V. Kolomiets

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

**Purpose** — to substantiate the principles of prevention and treatment of major gestational complications in women with a history of combined infertility.

**Materials and methods.** The patients were divided into the groups, depending on the prescribed treatment regimen: the group 1 — 52 pregnant women with a history of combined infertility who received basic therapy with a positive urinary test for pregnancy (dydrogesterone 10 mg 2 times a day for up to 12 weeks, folic acid — 400 mcg per day up to 14 weeks of pregnancy). The group 2 — 50 pregnant women with combined infertility who received our improved regimen (5-methyltetrahydrofolate — 600 mg, iodine — 200 mcg, micronized progesterone — 200 mg, cardioaspirin — 150 mg, calcium with vitamin D<sub>3</sub>, omega-3, -6, -9 polyunsaturated fatty acids — 1000 mg, magnesium with vitamin B<sub>6</sub>). Statistical processing of data was performed by the methods of variation statistics.

**Results.** More often, gestational complications in the trimester II were in pregnant women of the group 1, who took the basic treatment regimen, than in patients of the group 2, who used the therapeutic complex improved by us. Thus, polyhydramnios was detected almost 2.5 times more often in patients of the group 1 (11.5%) versus 4% of pregnant women of the group 2; and oligohydramnios was confirmed 3 times more often in women of the group 1 (7.7%), while in pregnant women of the group 2 only in 2%. Isthmic-cervical insufficiency developed in every 5 women (21.2%) in the group 1 and almost three times less often — in 8% of women in the group 2. Anomalies of placental attachment, namely: placenta previa and its low location occurred 2.5 times more often in women of the group 1 (15.4%) compared with pregnant women of the group 2 (in 6%). Premature maturation of the placenta, which was manifested by structural changes in it on ultrasound, was manifested almost three times more often in women of the group 1 — in 17.3% versus 6% of pregnant women in the group 2. Gestational anemia was found in women of the group 1 (19.2%), which is half as often as in the group 2 (12%). Gestational diabetes was also half as common in women of the group 1 (30.8%) compared to the group 2 (20%). Exacerbation of chronic pyelonephritis was almost twice as common in women of the group 1 (7.7%) compared with the group 2 (4%). But pregnant women of the group 1 (23.1%) had vaginitis 4 times more often than the group 2 (6%).

**Conclusions.** The use of the monitoring algorithm developed by us and a set of therapeutic and preventive measures in women with a history of infertility has significantly improved the results of their pregnancies.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** pregnant women with combined history of infertility, therapeutic and preventive measures.



## Вступ

Важливим фактором досягнення позитивних результатів щодо вирішення проблеми репродукції і збереження здорового потомства є удосконалення методів організації лікувального процесу та вивчення епідеміології безплідності й подальшої вагітності після неї. Відтак, існує нагальна потреба в розробленні спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності саме в цього контингенту жінок [1,14].

Спостереження та лікування під час вагітності має важливе значення для жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі, враховуючи підвищений ризик несприятливих інфекційно-ендокринних факторів для матері та плода [6,10].

Відомо, що вагітність після лікування поєднаної жіночої безплідності, як правило, завжди супроводжується різноманітними гестаційними ускладненнями, зокрема, невиношуванням, гіпертензивними розладами, гестаційним діабетом, макросомією, плацентарною дисфункцією, синдромом затримки внутрішньоутробного росту, передчасним розривом плодових оболонок; тому вирішено ретельно вивчити питання медико-організаційної допомоги саме цій категорії пацієнток [3,11,12].

У зв'язку з великою частотою у вагітних з андрогенією низького розташування або передлежання хоріону, а потім і плаценти, значний інтерес становить вивчення можливості й термінів їхньої міграції. І також цікавою є взаємозалежність локалізації плаценти і розвитку різноманітних гестаційних ускладнень: загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції, істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) [2,5,7].

Імплементовано нами в практику основні пункти антенатального менеджменту — комплексу заходів, який забезпечує організацію, інформаційну підтримку та практичне забезпечення допологового нагляду за вагітними протягом усього гестаційного періоду та надання допомоги при найчастіших акушерських ускладненнях [4,8,9].

За результатами наших досліджень, перебіг вагітності в жінок із безплідністю різного генезу в анамнезі супроводжується високою частотою акушерських ускладнень, зокрема, загрозливими ранніми та пізніми викиднями, передчасними пологами, гіпертензивними розладами, метаболічними порушеннями, на які не впливає

метод запліднення, а які залежать від фактора безплідності.

Перебіг пологів і стан новонароджених у цих жінок в анамнезі супроводжується високою частотою передчасного виливу навколоплодових вод, слабкістю пологової діяльності, високою частотою оперативного розродження, народженням дітей з малою масою тіла, післяпологовими ускладненнями, які залежали не тільки від фактора безплідності, але й від методу запліднення.

Тому жінки після лікування поєднаної безплідності мають бути віднесені до групи високого ризику щодо загрози переривання вагітності в I та II триместрі, ІЦН, передчасного розриву плодових оболонок, передчасних пологів, гіпертензивних розладів і гестаційного діабету.

Найчастіше серед екстрагенітальних захворювань, на які страждають вагітні з безплідністю поєднаного генезу в анамнезі, зустрічаються гіпертензивні розлади, метаболічний синдром, варикозна хвороба нижніх кінцівок, ожиріння, анемія, хронічні захворювання сечових органів, дифузний зоб і вегетативна соматоформна дисфункція, патологія молочних залоз. Тому для ведення цих жінок має бути створена мультидисциплінарна бригада спеціалістів з акушера-гінеколога, терапевта, ендокринолога, мамолога, невропатолога, психолога тощо.

У жінок із безплідністю поєднаного генезу, особливо при самотійному заплідненні, темпи зростання естрадіолу значно випереджають підвищення рівня прогестерону. Тому ці вагітні потребують тривалої прогестеронової підтримки. Дози препаратів прогестерону і тривалість застосування визначаються індивідуально.

За нашими даними, вагітність після лікування безплідності перебігає на тлі персистенції одночасно кількох патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Оскільки порушення нормального мікробіоценозу призводить до інфекційно-запальних захворювань генітального тракту і, відповідно, до ускладнень вагітності та пологів, інфікування новонароджених, необхідний постійний моніторинг наявності інфекційного процесу і проведення патогенетичного лікування.

За результатами вивчення спектра інфекцій TORCH-комплексу в жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі виявлено більш значне їх поширення в цих вагітних, причому виявлені збудники були переважно в асоціаціях. Тому контроль збудників TORCH-групи в цієї категорії вагітних проводити доцільно.

За нашими даними, виявлено значні зміни мікробіоценозу пологових шляхів та сечі та піхви вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі. Тому призначення антибіотиків підбирали індивідуально з урахуванням мікробної чутливості і впливу на плід (тератогенний та інші). Щодо терапії невиношування вагітності після лікування безплідності поєданого генезу, то в такі схеми разом із прогестероном обов'язково вводили безпечні антибіотики терміном не менше 10 діб і пробіотики, синбіотики. У своїх схемах застосовували синбіотики — препарати, отримані в результаті раціональної комбінації пробіотиків (живих корисних бактерій) і пребіотиків (препаратів немікробного походження). Добре зарекомендували себе в комплексних схемах такі синбіотики: БІОСЕВЕН ЛАКТО, БІФІДОБАКТЕРИН ЕНЗИФАРМ, ЛАКТОБАКТЕРИН ЕНЗИФАРМ.

Синбіотики — препарати, отримані в результаті раціональної комбінації пробіотиків (живих корисних бактерій) і пребіотиків (препаратів немікробного походження).

БІФІДОБАКТЕРИН ЕНЗИФАРМ — синбіотик, який містить ліофілізовану мікробну масу живих клітин *Bifidobacterium bifidum* 1 шт. (пробіотик), продукти метаболізму і лактулозу (пребіотик) — стимулятор росту і розвитку живих бактерій.

ЛАКТОБАКТЕРИН ЕНЗИФАРМ — синбіотик, який містить ліофілізовану мікробну масу пробіотичних лактобактерій, їхні продукти метаболізму та інулін (пребіотик) — стимулятор росту корисних лактобактерій.

БІОСЕВЕН ЛАКТО — препарат, до складу якого одночасно з унікальною комбінацією мікроорганізмів-пробіотиків входять пребіотики: інулін і лактулоза як живильне середовище та джерело енергії для росту і розвитку живих бактерій.

За необхідності курс антибіотикотерапії із синбіотиками повторювали через деякий час іншими препаратами після контролю засівів сечі та вагінальних виділень. Вагітним із поєднаною безплідністю в анамнезі регулярно проводили санацію пологових шляхів за результатами мікроскопії вагінальних виділень. Особливу увагу під час санації піхви приділяли вагітним, у яких був шов на шийці матки або стояв акушерський песарій.

Складні імунологічні зміни під час вагітності в жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі свідчать про необхідність ретельно-

го контролю Т-клітин (CD3+CD4+) і експресії NK(CD56+).

Протягом вагітності в жінок із безплідністю в анамнезі спостерігається зростання недостатності та дефіциту вітаміну D. Найвищі показники відмічаються у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі, що обумовлює обов'язкове призначення цього вітаміну протягом вагітності.

У 14,3% та 10% вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі вже в I триместрі рівень глюкози перевищує 5,6 ммоль/л; а в III триместрі цей показник у них дорівнює відповідно 25,7% і 33,3%. Усе це вказує на необхідність комплексного спостереження за метаболічними порушеннями в цих вагітних, крім глюкозо-телерантного тесту, а також на потребу визначення глікованого Hb один раз на триместр.

За отриманими результатами, патологічні мутації генів Factor 2 Prothrombin зустрічаються рідко і виявляються у вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі. Патологічні мутації гена Factor 5 проявляються частіше і притаманні вагітним із трубно-перитонеальною і поєднаною безплідністю в анамнезі. Найчастіше за все у вагітних з безплідністю в анамнезі зустрічаються патологічні мутації генів фолатного циклу.

Тому актуальним є своєчасне проведення молекулярно-генетичного обстеження жінок із безплідністю в анамнезі. Рекомендовано призначити жінкам із поєднаною безплідністю 5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ) — сучасну активну форму фолієвої кислоти. Ця форма відрізняється стовідсотковою біодоступністю незалежно від наявності мутації гена MTHFR (поліморфізм C677T), через яку засвоєння фолатів з їжі є неможливим.

На підставі морфологічного, морфометричного та імуногістохімічного аналізу плацент роділь із безплідністю в анамнезі виявлено характерні особливості розвитку плацентарної дисфункції. Остання є, як відомо, основною причиною антенатальних порушень розвитку та дистресу плода. Періоди плацентації і органогенезу є найвідповідальнішими в розвитку вагітності. Плацента повинна забезпечити розділення потоків материнської і плодової крові, створити імунологічну несприйнятливість, забезпечити синтез гормонів та інші метаболічні потреби плода, від надійності цього етапу залежить увесь перебіг вагітності. Тому всім жінкам нами рекомендовано донатори оксиду

азоту як профілактику розвитку плацентарної дисфункції.

Проведене нами дослідження виявило підвищений рівень (до 23%) передракової патології шийки матки у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі, яке пояснюється наявністю вірусу папіломи людини та інших статевих інфекцій, а також тим, що з віком імовірність самоелімінації вірусу папіломи людини знижується. Тому доцільно проводити кожного триместру цитологічне дослідження і кольпоскопічний огляд цим вагітним.

У першій половині вагітності на ультразвуковій цервікометрії матково-шийковий кут у поєднанні з іншими параметрами шийки матки (довжина, стан внутрішнього вічка тощо) поліпшує діагностику ІЦН, що дає змогу проводити її своєчасну корекцію.

Вагітні, які мали безплідність в анамнезі, становлять групу з високим рівнем тривожності та помітно нестабільним психоемоційним станом. Найвищі рівні психоемоційних розладів спостерігаються в жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі.

Комплексне тестування психоемоційного стану є невід'ємною складовою в стандартній схемі спостереження в жіночій консультації. Вагітні з безплідністю в анамнезі стовідсотково потребують постійної психоемоційної стабілізації, інколи — допомоги спеціаліста (психолога, психотерапевта).

У жінок, які завагітніли після тривалого лікування безплідності в анамнезі, відмічається суттєве погіршення показників якості життя та здоров'я порівняно зі здоровими жінками. Це пояснюється високою частотою розвитку акушерських ускладнень вагітності, що потребують тривалого амбулаторного та стаціонарного лікування, з обмеженням звичного режиму життя.

Визначення показників якості життя в жінок із безплідністю в анамнезі є невід'ємною складовою нагляду в період виношування вагітності, що дає змогу адекватно оцінювати і своєчасно коригувати фізичну, соціальну і психоемоційну

функції в інтересах матері та плода за допомогою відповідного фахівця.

**Мета** дослідження — обґрунтувати принципи профілактики та лікування основних гестаційних ускладнень у жінок, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

### Матеріали та методи дослідження

Пацієнток поділено на групи залежно від призначеної схеми лікування: 1-ша група — 52 вагітні з поєднаною безплідністю в анамнезі, які отримували з позитивного сечового тесту на вагітність базову терапію (дідрогестерон — 10 мг 2 рази на добу до 12 тижнів, фолієву кислоту — 400 мкг на добу до 14 тижнів вагітності); 2-га група — 50 вагітних із поєднаною безплідністю, які отримували удосконалену нами схему (5-метилтетрагідрофолат — 600 мг, йод — 200 мкг, мікронізований прогестерон — 200 мг, кардіоаспірин — 150 мг, кальцій з вітаміном D<sub>3</sub>, омега-3, -6, -9 поліненасичені жирні кислоти — 1000 мг, магній з вітаміном B<sub>6</sub>).

Обидві групи були зіставні за віком, наявністю поєднаної безплідності в анамнезі. Під час поділу вагітних на групи використано принцип рандомізації.

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

Оцінюючи дію різних лікувально-профілактичних комплексів, можна відмітити сприятливий вплив рекомендованих заходів на клінічний перебіг вагітності.

Загроза переривання вагітності на різних термінах рідше відмічалася в жінок 2-ї групи, які отримували удосконалену нами терапію під час вагітності порівняно з пацієнтками 1-ї групи, які застосовували традиційний лікувальний комплекс. Так, загроза раннього викидня відмічалася тільки в 40% вагітних 2-ї групи проти 86,5% жінок 1-ї групи. Загроза пізнього

Таблиця 1  
Частота загрози переривання вагітності в жінок, які застосовували дві різні схеми лікування, абс. (%)

Група	Кількість вагітних, n=102	Триместр		
		I (загроза раннього викидня)	II (загроза пізнього викидня)	III (загроза передчасних пологів)
1-ша	52	45 (86,5)	35 (67,3)	30 (57,7)
2-га	50	20 (40)*	7 (14)*	5 (10)*

Примітка: \* — різниця достовірна щодо показників 1-ї групи, p<0,05.



Таблиця 2

Гестаційні ускладнення II триместру у вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі, абс. (%)

Гестаційні ускладнення	Група вагітних	
	1-ша (n=52)	2-га (n=50)
Багатоводдя	6 (11,5)	2 (4)*
Маловоддя	4 (7,7)	1 (2)
Істміко-цервікальна недостатність	11 (21,2)	4 (8)*
Аномалії прикріплення плаценти	8 (15,4)	3 (6)*
Передчасне дозрівання плаценти	9 (17,3)	3 (6)*
Анемія	10 (19,2)	6 (12)
Гестаційний діабет	16 (30,8)	10 (20)*
Загострення хронічного пієлонефриту	4 (7,7)	2 (4)
Вагініт	12 (23,1)	3 (6)*

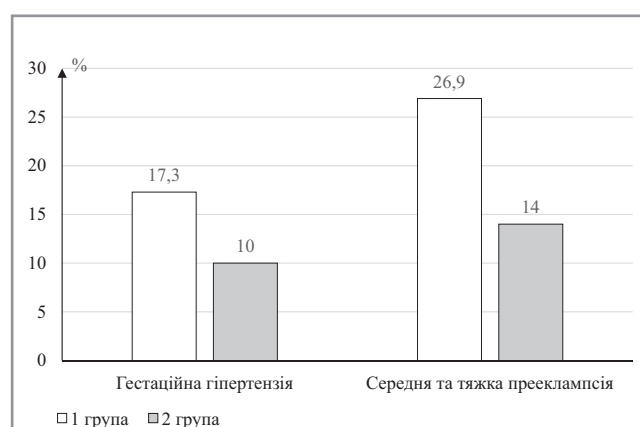
Примітка: \* — відмінність достовірна щодо показників 1-ї групи,  $p < 0,05$ .

Рис. 1. Частота гіпертензивних розладів у вагітних, які застосовували дві різні схеми лікування, %

викидня спостерігалася у 14% вагітних 2-ї групи проти 67,3% жінок 1-ї групи. А загроза передчасних пологів зустрічалася в 10% вагітних 2-ї групи порівняно з 57,7% жінками 1-ї групи (табл. 1).

Частіше гестаційні ускладнення у II триместрі відмічалися у вагітних 1-ї групи, які застосовували базову лікувальну схему, ніж у пацієнток 2-ї групи, які отримували удосконалений нами терапевтичний комплекс. Так, багатоводдя виявлялося майже у 2,5 рази частіше в пацієнток 1-ї групи — 11,5% проти 4% вагітних 2-ї групи; маловоддя підтверджувалося в 3 рази частіше в жінок 1-ї групи (7,7%), тоді як у вагітних 2-ї групи — тільки у 2%. ІЦН розвинулася в кожній п'ятій (21,2%) жінки в

1-й групі та майже в 3 рази рідше (8%) у 2-й групі. Аномалії прикріплення плаценти, зокрема, передлежання плаценти та її низьке розташування, зустрічалося у 2,5 рази частіше в жінок 1-ї групи (15,4%) порівняно з вагітними 2-ї групи — у 6%. Передчасне дозрівання плаценти, що проявлялося структурними змінами в ній на ультразвуковому дослідженні (УЗД), виявлялося майже в 3 рази частіше в жінок 1-ї групи — 17,3% проти 6% вагітних 2-ї групи (табл. 2).

Гестаційна анемія спостерігалася у 2 рази частіше в 1-ї групі (19,2%), ніж у 2-й групі (12%). Гестаційний діабет також у 2 рази частіше зустрічався в 1-й групі (30,8%) порівняно з 2-ю групою (20%), (табл. 2).

Загострення хронічного пієлонефриту відмічалася майже вдвічі частіше в 1-й групі (7,7%) порівняно з 2-ю групою (4%). А от вагініт у вагітних 1-ї групи (23,1%) зустрічався в 4 рази частіше, ніж у жінок 2-ї групи (6%), (табл. 2).

У вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі, досить часто зустрічалися гіпертензивні розлади. Так, гестаційна гіпертензія спостерігалася в 17,3% вагітних 1-ї групи і в 10% жінок 2-ї групи. Преєклампсія середнього й важкого ступеня зустрічалася у 26,9% вагітних 1-ї групи, а тільки середнього ступеня — у 14% жінок 2-ї групи. Тяжкої преєклампсії в жінок 2-ї групи не було (рис. 1).

Зрозуміло, що вагітні, які мали тривалу історію безплідності, відрізняються від тих, які

Таблиця 3

Рівень кортизолу у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі в III триместрі, абс. (%)

Група	Кількість вагітних, n=102	Кортизол, мкг/дл	
		19,43–32,4	>32,4
1-ша	52	12 (23,08)	40 (76,92)
2-га	50	40 (80)*	10 (20)*

Примітка: \* — різниця достовірна щодо показників 1-ї групи,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4

**Результати визначення вмісту 25-гідроксिवітаміну D в жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі по групах у III триместрі, абс. (%)**

Група	Кількість вагітних, n=102	25-гідроксिवітамін D		
		норма (>75 нмоль/л)	недостатність (50–75 нмоль/л)	дефіцит (<50 нмоль/л)
1-ша	52	1 (1,9)	7 (13,5)	44 (84,6)
2-га	50	45 (90)*	5 (10)*	—

Примітка: \* — різниця достовірна щодо показників 1-ї групи,  $p < 0,05$ .

її не мали, високим рівнем тривожності. Такі зміни також обумовлені і впливом гормонів стресу. Тому до удосконаленої схеми ми обов'язково ввели седативні препарати, що містять магній.

Далі в дослідженні проводився контроль рівня стресового гормону кортизолу в III триместрі у вагітних, які мали поєднану вагітність в анамнезі.

Так, у вагітних 1-ї групи (76,92%) майже в 4 рази більше був підвищений рівень кортизолу наприкінці вагітності порівняно з жінками 2-ї групи (20%), (табл. 3).

Доведено, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик виникнення системних інфекцій та погіршує імунну відповідь організму. А дефіцит вітаміну D особливо часто відзначається в жінок, у яких синдром полікістозних яєчників поєднується з ожирінням. У більшості вагітних в анамнезі відмічався синдром полікістозних яєчників в поєднанні з трубно-перитонеальним фактором, тому ми обов'язково ввели до схеми вітамін D.

Так, рівень 25-гідроксिवітаміну D у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі по групах у III триместрі був таким: нормальний — у 1,9% вагітних 1-ї групи і 90% вагітних 2-ї групи; недостатність вітаміну D — у 13,5% пацієнток 1-ї групи і 10% вагітних 2-ї групи; дефіцит вітаміну D — у 84,6% вагітних 1-ї групи і взагалі не було в пацієнток 2-ї групи (табл. 4).

Усе це доводить необхідність постійно контролювати рівень вітаміну D під час вагітності й призначати відповідне лікування.

Усі порушення функціонального стану плода позначають на тепер терміном «дистрес плода». А одним із важливих критеріїв оцінки стану плода є визначення його біофізичного профілю (БПП).

Біофізичний профіль плода визначають із 30 тижнів вагітності, при цьому оцінюють суму балів окремих біофізичних параметрів:

- дихальні рухи плода;
- тонус плода;

- рухову активність плода;
- реактивність серцевої діяльності плода на нестресовий тест;
- об'єм навколоплодових вод.

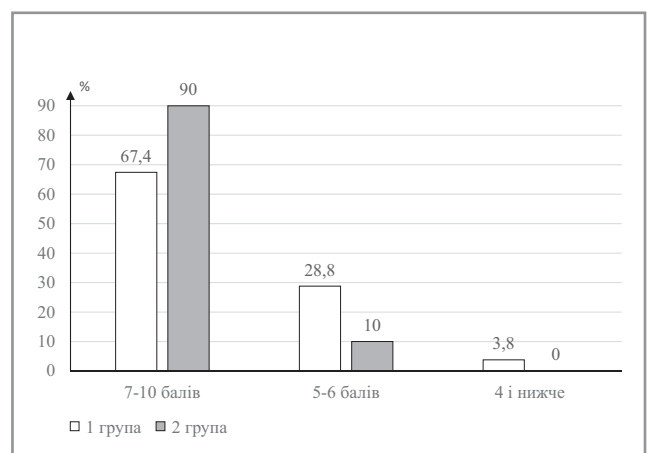
Оцінка БПП:

- 7–10 балів — задовільний стан плода,
- 5–6 балів — сумнівний тест (повторити за 2–3 доби),
- 4 бали і нижче — патологічна оцінка БПП (вирішити питання про термінове розродження).

Далі ми визначали БПП у вагітних обох груп, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

Так, задовільний стан плода (при оцінці 7–10 балів) відмічався у 67,4% вагітних 1-ї групи і у 90% жінок 2-ї групи. Сумнівний результат БПП (при оцінці в 5–6 балів) спостерігався у 28,8% вагітних 1-ї групи і в 10,0% жінок 2-ї групи. І патологічна оцінка БПП (4 бали і нижче) зустрічалася в 3,8% вагітних 1-ї групи, у жінок 2-ї групи її не було взагалі (рис. 2).

Також важливим методом діагностики стану плода є кардіотокографія (КТГ), яким ми широко користувались у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі. Сучасні апарати КТГ здійснюють автоматичне розшифрування отриманих даних та аналізують показники стану плода за десятибальною шкалою.



**Рис. 2.** Біофізичний профіль плода у вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі, %

Таблиця 5

**STV-критерій у кардіотокографії плода за Доуз-Редманом у вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі, абс. (%)**

Група	STV-критерій, мс				
	4 і більше	3,5-4	3,0-3,49	2,99-2,5	2,5 і менше
1-ша (n=52)	35 (67,3)	10 (19,3)	5(9,6)	1(1,9)	1(1,9)
2-га (n=50)	46(92,0)*	3(6,0)*	1(2,0)	—	—

Примітка: \* — різниця достовірна щодо показників 1-ї групи,  $p < 0,05$ .

Таблиця 6

**Особливості перебігу пологів у вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі, абс. (%)**

Перебіг пологів	Група жінок	
	1-ша (n=52)	2-га (n=50)
Передчасний розрив плодових оболонок	10 (19,2)	3 (6)*
Аномалії пологової діяльності	7 (13,5)	2 (4)*
Гострий дистрес плода	8 (15,4)	5 (10)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	4 (7,7)	1(2)
Дефект посліду	3 (5,7)	1 (2,0)
Щільне прикріплення плаценти	1 (1,9)	—
Кровотечі в III періоді пологів і ранньому післяпологовому періоді	4 (7,7)	2 (4)
Розриви м'яких тканин пологових шляхів	8 (15,4)*	5 (10)

Примітка: \* — відмінність достовірна щодо показників 1-ї групи,  $p < 0,05$ .

Під час дослідження ми використовували автоматизовану програму за критеріями Доуз—Редмана, яка широко застосовується у всіх провідних клініках світу, визнана найбільш надійною, інформативною і рекомендована Всесвітньою асоціацією акушерів-гінекологів (FIGO) для введення в акушерську практику. Ці критерії вираховуються спеціальним фетальним монітором «Sonicaid» фірми «Huntleigh Healthcare Ltd. — Diagnostic Product Division» (Велика Британія) в автоматичному режимі.

До КТГ-критеріїв Доуз—Редмана належать:

- базальна частота — 116–160 уд./хв;
- наявність хоча б одного руху плода або трьох акцелерацій;
- наявність епізодів високої варіабельності;
- STV не менше 4 мл;
- відсутність децелерацій;
- відсутність синусоїдального ритму;
- відсутність помилок у кінці запису.

Особливу увагу слід звертати на показник STV (short-term variation). Це математичний показник, який розраховується тільки при комп'ютерній обробці КТГ. Принцип оцінювання і розрахування цього показника зрозумілий тільки спеціалістам, однак його рівень відображає ступінь метаболічної ацидемії крові (кисневої недостатності) у дитини.

У нормі STV повинен становити більше 4 мс, показник 3,5 мс свідчить про початкові ознаки

внутрішньоутробного страждання, від 3,0 мс до 3,49 мс — про виражені порушення, від 2,5 мс до 2,99 мс — про тяжкий стан дитини, менше 2,5 мс — про загрозу життю дитини.

Хороший показник STV-критерію в КТГ плода (4 мс і більше) відмічався у 67,3% вагітних 1-ї групи і у 92,0% жінок 2-ї групи. Гірші значення STV (від 3,5 мс до 4 мс) спостерігалися у 19,3% вагітних 1-ї групи і у 6% 2-ї групи. Ще гірші значення STV (від 3,0 мс до 3,49 мс) зустрічалися у 9,6% вагітних 1-ї групи і у 2,0% жінок 2-ї групи. Тяжкий стан дитини за STV-критерієм (від 2,99 мс до 2,5 мс) і загроза життю дитини (2,5 мс і менше) виявлялися порівну в 1,9% жінок тільки 1-ї групи; у вагітних 2-ї групи такі критичні показники STV ні в кого не діагностувалися (табл. 5).

Тому STV є надійним параметром КТГ, який дає змогу з високою ймовірністю прогнозувати несприятливі результати вагітності.

За результатами оцінювання перебігу пологів у вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі, виявлено, що вагітні 1-ї групи частіше мали ускладнення. Так, передчасний розрив плодових оболонок у вагітних 1-ї групи (19,2%) зустрічався в 3 рази частіше, ніж у вагітних 2-ї групи (6%). Аномалії пологової діяльності в жінок 1-ї групи (13,5%) спостерігалися в 3,5 рази частіше, ніж у вагітних 2-ї групи (4%). Гострий дистрес плода в пологах відмічався

в 15,4% жінок 1-ї групи і в 10% роділь 2-ї групи. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти в пологах виявлялося в 7,7% жінок 1-ї групи і у 2,0% роділь 2-ї групи. Дефект посліду зустрічався в 5,7% жінок 1-ї групи і у 2,0% роділь 2-ї групи. Щільне прикріплення плаценти спостерігалося в 1,9% пацієнток тільки 1-ї групи. Кровотечі в III періоді пологів та ранньому післяпологовому періоді виявлялися в 7,7% жінок 1-ї групи і в 4% роділь 2-ї групи. Розриви м'яких тканин пологових шляхів були в 15,4% жінок 1-ї групи і в 10,0% роділь 2-ї групи (табл. 6).

Кращі показники за шкалою Апгар мали новонароджені від матерів 2-ї групи. 9–10 балів за шкалою Апгар відмічалися у 15,4% новонароджених від матерів 1-ї групи і 60,0% новонароджених від матерів 2-ї групи; 7–8 балів — у 75% новонароджених від матерів 1-ї групи і в 40% новонароджених від матерів 2-ї групи; 6 балів і менше — у 9,6% дітей від матерів тільки 1-ї групи; у новонароджених від матерів 2-ї групи такої низької оцінки не було (табл. 7).

Далі ми оцінювали масу тіла дітей, що народилися від жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі. Причиною низької маси тіла новонароджених, як відомо, є недоношеність, багатоплідна вагітність, синдром затримки росту плода. На сьогодні доведено, що материнська тривожність і народження дітей з низькою масою тіла пов'язані [13], а жінки з безплідністю в анамнезі мають вищий рівень тривожності під час вагітності. Низьку масу тіла до 2500 г, яка могла бути як результатом недоношеності, багатоплідної вагітності, так і наслідком гіпотрофії, мали 17,3% малюків від матерів 1-ї групи і 6% дітей від матерів 2-ї групи.

Нормальну масу тіла — 2501–4000 г мали 63,5% дітей від матерів 1-ї групи і 84% новонароджених від матерів 2-ї групи.

Макросомія частіше зустрічалася у вагітних із метаболічними порушеннями. Так, великі плоди (4001 г і більше) народжувалися вдвічі частіше в жінок 1-ї групи — 19,2% проти 10% роділь 2-ї групи (табл. 8).

Різні патологічні стани в новонароджених більше зустрічалися в 1-й групі. Так, недоношеність відмічалася в 2,5 рази частіше в 1-й групі — 19,2% проти 8% у 2-й групі. Асфіксія діагностувалася в 5 разів частіше в 1-й групі — 11,5% проти 2% у 2-й групі (табл. 9).

Синдром затримки росту плода відмічався у 2,5 рази частіше у 1-й групі — 15,3% проти

Таблиця 7

**Стан новонароджених за шкалою Апгар у матерів, які мали поєднану безплідність в анамнезі та отримували різні схеми лікування, абс. (%)**

Група	Оцінка в балах		
	9–10	7–8	6 і менше
1-ша (n=52)	8 (15,4)	39 (75)	5 (9,6)
2-га (n=50)	30 (60,0)*	20 (40,0)*	—

Примітка: \* — відмінність достовірна щодо показників 1-ї групи,  $p < 0,05$ .

Таблиця 8

**Маса тіла новонароджених від матерів, які мали поєднану безплідність в анамнезі та отримували різні схеми лікування, абс. (%)**

Маса тіла, г	Група	
	1-ша (n=52)	2-група (n=50)
До 2500	9 (17,3)	3 (6)*
2501–4000	33 (63,5)	42 (84)*
4001 і більше	10 (19,2)	5 (10)*

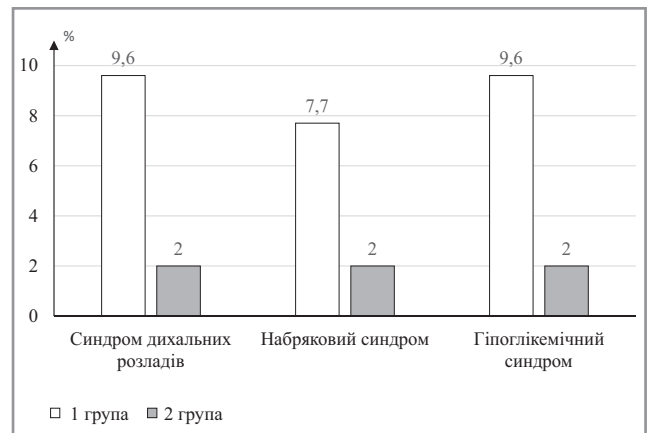
Примітка: \* — відмінність достовірна щодо 1-ї групи,  $p < 0,05$ .

Таблиця 9

**Патологія в новонароджених, матері яких мали поєднану безплідність в анамнезі та отримували різні схеми лікування, абс. (%)**

Патологія	Група	
	1-ша (n=52)	2-га (n=50)
Недоношеність	10 (19,2)	4 (8)*
Асфіксія	6 (11,5)	1 (2)*
Синдром затримки росту плода	8 (15,3)	3 (6)*
Пологова травма	1 (1,9)	—
Порушення мозкового кровообігу	6 (11,5)	1 (2)*

Примітка: \* — відмінність достовірна щодо показників 1-ї групи,  $p < 0,05$ .



**Рис. 3.** Синдроми дезадаптації в новонароджених, матері яких мали поєднану безплідність в анамнезі та отримували різні схеми лікування, %

6% новонароджених від матерів 2-ї групи. Пологова травма діагностувалася тільки в 1,9% новонароджених від матерів 1-ї групи. Порушення мозкового кровообігу в новонароджених 1-ї групи виявлялося в 5 разів частіше — 11,5% проти 2% у 2-й групі (табл. 9).

Синдроми дезадаптації в новонароджених, матері яких входили до 1-ї групи, зустрічалися частіше (рис. 3). Синдром дихальних розладів у новонароджених відмічався в 4,5 рази частіше в 1-й групі — 9,6% проти 2% у 2-й групі. Набряковий синдром спостерігався у 7,7% дітей від матерів 1-ї групи і у 2% малюків від матерів 2-ї групи; гіпоглікемічний синдром — відповідно у 9,6% і у 2% дітей.

## Висновки

Отже, застосування у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі розробленого нами алгоритму спостереження та комплексу лікувально-профілактичних заходів дало змогу значно поліпшити результати вагітностей цих жінок.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. MOZ Ukrainy. (2011). Pro orhanizatsiiu ambulatornoi akushersko-hinekologichnoi dopomohy v Ukraini. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.07.2011 No. 417. [МОЗ України (2011). Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text>.
2. National Institute for Health and Care Excellence. (2008). Maternal and child nutrition. Public health guideline [PH11]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph11>.
3. National Institute for Health and Care Excellence. (2010). Smoking: stopping in pregnancy and after childbirth. Public health guideline [PH26]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph26>.
4. National Institute for Health and Care Excellence. (2010). Pregnancy and complex social factors: a model for service provision for pregnant women with complex social factors. Clinical guideline [CG110]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg110>.
5. National Institute for Health and Care Excellence. (2015). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline [NG3]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
6. National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Vitamin D: supplement use in specific population groups. Public health guideline [PH56]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph56>.
7. National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Preterm labour and birth. NICE guideline [NG25]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.
8. National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>.
9. National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Intrapartum care for women with existing medical conditions or obstetric complications and their babies. NICE guideline [NG121]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng121>.
10. National Institute for Health and Care Excellence. (2020). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical guideline [CG192]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>.
11. National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Antenatal care. NICE guideline [NG201]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng201/resources/antenatal-care-pdf-66143709695941>.
12. National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Postnatal care. NICE guideline [NG194]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng194>.
13. Public Health England. (2021). Immunisation against infectious disease. Guidance. URL: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book>.
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2015). Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, reducing the risk. Green-top Guideline No. 37a. URL: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/reducing-the-risk-of-thrombosis-and-embolism-during-pregnancy-and-the-puerperium-green-top-guideline-no-37a/>.

## 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: 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: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38(044)483-22-31. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>.

Стаття надійшла до редакції 07.06.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.



УДК 618.3/5+616-053.31:618.346

**І.С. Лук'янова, І.Ю. Гордієнко, Г.Ф. Медведенко,  
Г.О. Гребінченко, Б.А. Тарасюк**

## **Патологія провізорних органів, ускладнення вагітності, пологів і стан малюків при вроджених вадах сечовидільної та нервової систем**

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 15-21; doi 10.15574/PP.2022.91.15

**For citation:** Luk'yanova IS, Gordienko Yu, Medvedenko GF, Grebinichenko GO, Tarasyuk BA. (2022). Pathology of provisional organs, complications of pregnancy and labor, and the condition of newborn with congenital defects of the urinary and nervous systems. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 15-21. doi 10.15574/PP.2022.91.15.

Вроджені вади розвитку (ВВР) у плодів і новонароджених належать до основних причин перинатальної захворюваності та смертності. Порушення розвитку та функції провізорних органів у таких когортах є менш вивченими.

**Мета** — проаналізувати перебіг вагітності, дані ультразвукової діагностики (УЗД) провізорних органів за наявності ВВР центральної нервової системи (ЦНС) і/або сечовидільної системи (СВС) у плода та новонародженого.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати пренатальних і постнатальних УЗД, анамнестичні та загальноклінічні дані вибірок із випадками пренатально діагностованих ВВР ЦНС і/або СВС за період 2017–2021 рр.

**Результати.** Усього протягом зазначеного періоду в клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» народилося 45 дітей із ВВР ЦНС та 54 дитини з ВВР СВС. Вади розвитку ЦНС і СВС в обстежених новонароджених поєднувалися з аномаліями інших систем у третині випадків — 29,6% і 31,1% відповідно. За результатами пренатальних УЗД, у вагітних із ВВР СВС плода найчастіше реєструвалося багатоводдя (16,7%), а у випадках ВВР ЦНС у плода — гіперплазія плаценти (35,6%), затримка росту (24,4%) та дистрес плода (26,7%). Постнатально в обох когортах дітей (з ВВР СВС і з ВВР ЦНС) відмічалася висока частота таких ускладнень: недоношеність (16,7% і 15,6% відповідно), асфіксія новонароджених (48% і 55,6% відповідно), рання неонатальна смерть (11% і 6,6%).

**Висновки.** Вагітні з ВВР ЦНС і/або СВС у плода належать до групи високого перинатального ризику через високу частоту перинатальних ускладнень. Інформацію про виявлені високі перинатальні ризики в плодів і новонароджених з ВВР ЦНС і/або СВС необхідно надавати батькам і враховувати в плануванні ведення вагітності та пологів.

**Ключові слова:** вроджені вади розвитку, плід, центральна нервова система, сечовидільна система, пренатальна діагностика, ультразвукова діагностика, провізорні органи, плацента, перинатальні наслідки, затримка розвитку плода, дистрес плода, неонатальна асфіксія, недоношеність, рання неонатальна смерть.

### **Pathology of provisional organs, complications of pregnancy and labor, and the condition of newborn with congenital defects of the urinary and nervous systems**

**I.S. Luk'yanova, I.Yu. Gordienko, G.F. Medvedenko, G.O. Grebinichenko, B.A. Tarasyuk**

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

Congenital malformations (CM) in fetuses and neonates belong to main causes of perinatal morbidity and mortality. Provision organs malformation and malfunction in such cohorts is less studied.

**The purpose** — to analyze the course of pregnancy, the data of ultrasound imaging of provisional organs in the presence of CM of central nervous system (CNS) and/or of nephro-urinary system (NUS) in the fetus and newborn.

**Materials and methods.** The results of prenatal and postnatal ultrasound, anamnestic and general clinical data of a sample of cases with prenatally diagnosed CM of CNS and/or NUS for the period 2017–2021 were analyzed.

**Results.** There were 45 newborns with CNS malformations, and 54 newborns with CM of NUS. Malformations of NUS and/or CNS in the examined newborns were combined with anomalies of other systems in a third of cases — 29.6% and 31.1%, respectively. According to the results of prenatal ultrasound examinations, polyhydramnios (16.7%) was most often recorded in the pregnancies with fetal CM of NUS, and cases of fetal CM of CNS most commonly were registered placental hyperplasia (35.6%), fetal growth retardation (24.4%) and fetal distress (26.7%). Postnatally in both cohorts (with NUS malformations and with CNS malformations) a high rate of following complications were recorded: prematurity (16.7% and 15.6%, respectively), birth asphyxia (48% and 55.6%, respectively), and early neonatal death (11% and 6.6%).

**Conclusions.** Pregnant women with CM of CNS and/or NUS in the fetus belong to the group of high perinatal risk because of the high rate of perinatal complications. Information about the identified high perinatal risks in fetuses and newborns with CM of the CNS and/or NUS should be provided to parents and taken into account when planning management of pregnancy and labor.

**Keywords:** congenital malformations, fetus, central nervous system, nephro-urinary system, prenatal diagnosis, ultrasound diagnosis, provisional organs, placenta, perinatal outcome, fetal growth restriction, fetal distress, neonatal asphyxia, prematurity, early neonatal death.

Вроджені вади розвитку (ВВР) плода входять до трьох основних причин перинатальної смертності [24]. У розвинених країнах протягом останніх років вони посідають перше місце в структурі класифікованих причин антенатальної та неонатальної

смертності — понад 30% [1]. ВВР призводять до суттєвого зростання неонатальної та дитячої захворюваності [14]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 20% дитячої захворюваності та інвалідності, а також 15–20% дитячої смертності викликані ВВР,



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

серед яких вади центральної нервової системи (ЦНС) посідають 2-ге місце, поступаючись ВВР системи кровообігу [18].

До причин виникнення вад розвитку належать хромосомна і генетична патологія, вплив пошкоджуючих агентів протягом усього ембріонального та фетального періодів, зокрема інфекційні фактори, іонізуюче опромінення, дефіцит або надлишок речовин в організмі вагітної тощо [12,20].

Більшість ВВР діагностується при скринінговому обстеженні вагітних, але не всі ВВР можна виявити внутрішньоутробно в плода навіть при найвищій кваліфікації лікаря ультразвукової діагностики (УЗД), оскільки візуалізація залежить від положення плода, кількості навколоплідної рідини, розвинення підшкірножирового шару в жінки та класу УЗ-апарату, а також тяжкості вади й терміну її маніфестування [7].

Вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів становлять 9,3–24% усіх пренатально діагностованих вад розвитку, вони є причиною хронічних хвороб нирок у 40–50% випадків [23]. Аномалії нирок і сечоводів відмічаються в 4% популяції. Така велика частота анатомічних відхилень пояснюється їхнім складним ембріологічним розвитком. Сечовивідний тракт є похідним уrogenітальних гребнів на задній черевній стінці. На ранніх стадіях розвитку плода формуються три пари ниркових структур. Пронефрос і мезонефрос редукуються, а метанефрос продовжує формувати кінцеву нирку, яка починає продукувати сечу з одинадцятого тижня вагітності. Значна кількість анатомічних варіантів виникає у зв'язку з аномаліями росту і злиття метанефротичної протоки, яка формує ниркову збиральну систему і сечовід [20]. Нирки формуються в тазу, але різні темпи росту тіла призводять до міграції нирок у черевну порожнину. Це стає причиною різноманітних відхилень від нормальної анатомії сечостатевої системи [19]. Доведено, що хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода є фактором ризику ниркового дизембріогенезу, що проявляється незрілістю, осередковими дисплазіями і вадами розвитку [15].

Аномалії розвитку головного та спинного мозку становлять 10–30% усіх вад розвитку. Частота вад розвитку ЦНС серед новонароджених, за даними Європейської служби нагляду за вродженими аномаліями (European Surveillance of Congenital Anomalies,

EUROCAT), становить приблизно 11,61 на 10000; дещо інша частота ВВР ЦНС повідомляється в пренатально діагностованій популяції — 26,71 на 10000 [10]. Справжня частота ВВР, зокрема ЦНС, залишається неуточненою, це пов'язано з труднощами діагностикитарізними підходами до їхньої реєстрації та елімінацією значної частки випадків із пренатально діагностованими тяжкими ВВР ЦНС. Тому одними з важливих завдань медицини є об'єктивізація збору, обліку відомостей та верифікація отриманих даних.

Етіологія ВВР ЦНС різноманітна. При цьому чутливість до дії тератогенних факторів може бути пов'язана з генотипом. І все ж таки, аналіз виникнення вади розвитку в кожному окремому випадку становить великі труднощі. Порушення ембріонального розвитку в першому триместрі вагітності призводить до грубих вад розвитку нервової системи: дефектів змикання нервової трубки, порушення росту й диференціації мозкових гемісфер та шлуночкової системи мозку [16,20]. Найтяжчі ВВР виникають у разі пошкодження на початку закладки нервової трубки (3–4-й тиждень внутрішньоутробного життя). Часто різні аномалії ЦНС поєднуються в одного плода [3,5,20].

Ультразвукова діагностика є провідним скринінговим та експертним, у поєднанні з магнітно-резонансною томографією, методом у пренатальній діагностиці вад розвитку ЦНС [9,17]. Прогноз при ВВР ЦНС насамперед залежить від виду вади, наявності поєднаних аномалій та хромосомних дефектів та є складним через труднощі корекції та реабілітації новонародженого, особливо при вадах, що супроводжуються розумовою відсталістю, де будь-яке лікування малоперспективне [11].

На сучасному етапі особливої актуальності набуває рання діагностика вад розвитку. Багато з них можуть бути виявлені вже в першому триместрі вагітності [21]. Це сприяє своєчасному вирішенню питання про можливість подальшого пролонгування вагітності, яка, своєю чергою, визначається видом аномалії, сумісністю з життям і прогнозом щодо постнатального розвитку. Основні зусилля сучасної перинатології мають бути спрямовані на попередження народження дітей з тяжкими неоперабельними та інвалідизуючими ВВР.

Провізорні органи (плацента, пуповина, амніотичні оболонки, амніотична рідина) є невід'ємною частиною вагітності. Їх нор-

мальна морфологічна будова та належне функціонування є важливою умовою нормального перебігу вагітності та задовільного стану плода і новонародженого [13]. Можна припустити, що пошкоджуючі фактори, які призводять до формування анатомічних дефектів у плода, водночас негативно впливають на розвиток провізорних органів. Науковий і практичний інтерес викликає питання стану провізорних органів у плодів з ВВР, зокрема, анатомічна будова і функціонування плаценти, стан плода та новонародженого з ВВР, процес внутрішньоутробного розвитку яких відбувався на тлі плацентарної дисфункції.

Плацентарна дисфункція — це патологічний синдром вагітності, який розвивається внаслідок порушення транспортної, ендокринної та метаболічної функції плаценти, призводить до порушення стану і розвитку плода та являється дотепер однією з найактуальніших проблем акушерства, має велике соціальне значення, не має тенденції до зниження та потребує пошуку нових діагностичних критеріїв для зменшення ускладнень і перинатальних втрат [2].

За даними літератури, існує значна варіативність морфологічних змін провізорних органів, їхніх ультразвукової семіотики, а також клінічних наслідків, що ускладнює встановлення діагнозу і прийняття рішень щодо ведення пацієнтів у конкретних випадках [6,8]. Незважаючи на значний обсяг даних про зв'язок гемодинамічних змін у фетальних, плодово-плацентарних і матково-плацентарних судинах, проблеми плацентарної дисфункції та дистресу плода потребують подальшого вивчення та пошуку критеріїв оцінки стану плода, функціонування фетоплацентарного комплексу для прогнозування ступеня перинатального ризику [4,22].

Ці зміни можуть виникати антенатально та бути маркерами дистресу і визначати перинатальний прогноз. Особливо коли плід має супутню патологію у вигляді ВВР. Необхідні подальші дослідження, що дадуть змогу оптимізувати протоколи УЗД і прогнозування перинатальних ускладнень при патології провізорних органів у плодів із нормальним розвитком та з ВВР. Уточнення даних щодо основних ускладнень перебігу вагітності дасть змогу за наявності ВВР ЦНС і СВС у плода поліпшити діагностику і надати кваліфіковану допомогу ще в пренатальному та ранньому неонатальному періодах.

**Мета** дослідження — проаналізувати перебіг вагітності, дані ультразвукової діагностики провізорних органів за наявності ВВР ЦНС і/або СВС у плода і новонародженого.

### Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано результати пренатальних і постнатальних УЗД, анамнестичні та загальноклінічні дані вибірки пацієнтів за період 2017–2021 рр. Вивчено випадки значущих ВВР ЦНС або СВС у плода/новонародженого, у яких комплексні пренатальні обстеження проведено у відділеннях променевої діагностики та пренатальної кардіології і медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»), а пологи та спеціалізовану допомогу новонародженим забезпечено в клініках зазначеної установи. До контрольної групи залучено 100 вагітних жінок, вибраних довільно, які проходили лікування в акушерських відділеннях ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» і не мали в плода ВВР.

Для УЗД використано сканери «Acuson X300» («Siemens», Німеччина), «MyLabTwis» («Esaote», Італія), ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX. Усім вагітним виконано повне УЗД плода зі встановленням топічного діагнозу, фетальну ехокардіографію, а також оцінку гемодинамічних порушень у фетоплацентарній системі, виявлення супутньої патології. Пренатальну інвазивну діагностику з метою визначення каріотипу плода запропоновано всім вагітним з ВВР ЦНС або СВС у плода за наявності умов її проведення. За результатами комплексних пренатальних досліджень проведено перинатальні мультидисциплінарні консилиуми (акушери-гінекологи, неонатологи, спеціалісти з УЗД та фахівці спеціальності з відповідної патології), батьків поінформовано про особливості перебігу виявленої патології, можливості спеціалізованого лікування, визначено план ведення вагітності та пологів. Результати передано до відділення неонатології з визначеним терміном проведення наступного постнатального обстеження (1-ша година, 1-ша доба, перед випискою зі стаціонару, 1-й місяць життя, 3-й місяць життя та ін.). Усі новонароджені діти з ВВР, діагностованими пренатально, підлягали комплексному обстеженню та спостереженню з консультаціями відповідного

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

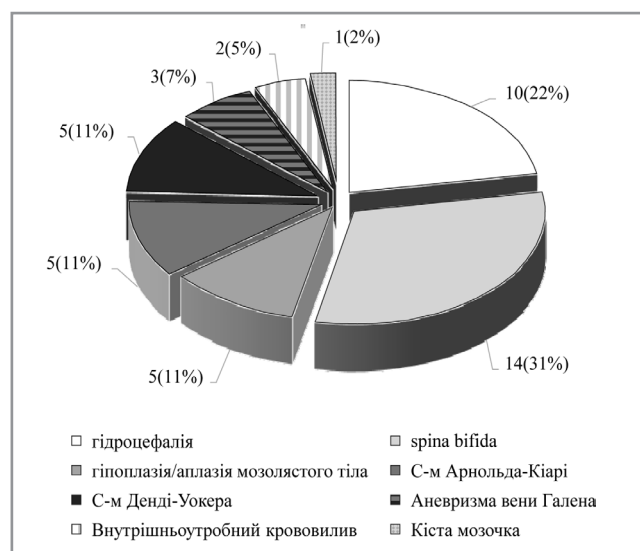
фахівця (невропатолога, нейрохірурга, уролога, нефролога).

Проведено порівняльний аналіз результатів УЗД і загальноклінічних даних у групах залежно від ВВР (ЦНС або СВС) у плодів і новонароджених: частоти ускладнень перебігу вагітності, патологічної кількості амніотичної рідини (маловоддя, багатоводдя), синдрому затримки росту плода, дистресу, плацентарної дисфункції, особливостей розвитку плаценти (гіперплазія, гіпоплазія, дводолькова плацента, низька плацентация, розширення підхоріального простору) та пуповини (єдина артерія пуповини), порушень ритму серця та провідності в плода, серцевої недостатності, внутрішньоутробної загибелі плода, ознак внутрішньоутробного інфікування. Статистичний аналіз проведено методами описової статистики, а також із використанням ф-кутового перетворення Фішера для пропорцій. Відмінності прийнято статистично достовірними при  $p < 0,05$ . Статистичну обробку даних виконано за допомогою комп'ютерної програми «MS Excel 2010».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним комітетом з біоетики ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час ретроспективного аналізу виявлено, що в акушерських клініках ДУ «ІПАГ імені



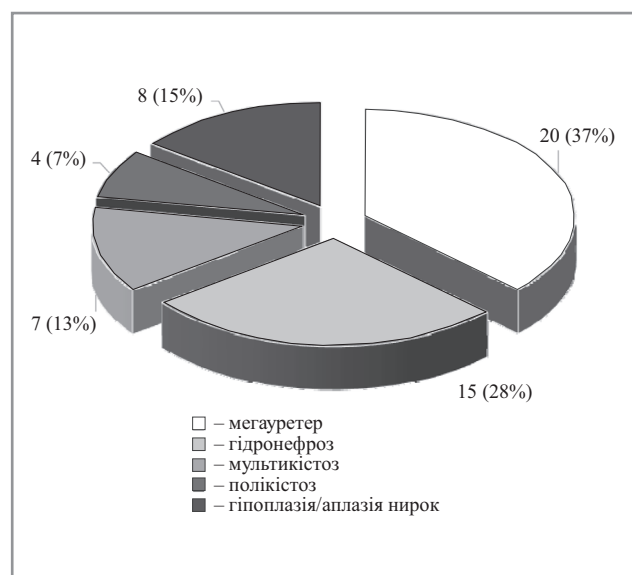
**Рис. 1.** Питома вага різних аномалій серед новонароджених із вадами розвитку центральної нервової системи, народжених у клініках ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», абс. (%) за 2017–2021 рр. (n=45)

академіка О.М. Лук'янової НАМН України», в яких концентруються переважно жінки з вагітністю високого ризику, частота ВВР СВС або ЦНС, які мають клінічне значення в неонатальному періоді, відносно велика — 99 випадків, що становить 1,98% за 5 років.

Усього протягом зазначеного періоду в клініках зазначеного інституту народилось 45 дітей із ВВР ЦНС, серед яких 40 новонароджених мали ізольовані вади, а 5 — поєднані множинні. ВВР СВС спостерігалися в 54 малюків. Розподіл за питомою вагою патологій наведено на рис. 1 і 2. Найчастішою патологією серед ВВР ЦНС були гідроцефалія, *spina bifida* та патологія мозолястого тіла, а серед ВВР СВС — мегауретер, гідронефроз і гіпоплазія/аплазія нирок.

Дані щодо результатів пренатальних УЗД, перебігу вагітності, стану плода та наявності супутньої патології наведено в таблиці 1.

За даними таблиці 1, найчастіше (статистично значуща різниця між основною та контрольною групами) зміни провізорних органів у вигляді багатоводдя виявлялися при ураженні СВС (16,7%), а гіперплазія плаценти (35,6%), що супроводжувалася затримкою росту (24,4%) і дистресом (26,7%), виявлялися при ураженнях ЦНС у плода. Серцева недостатність внутрішньоутробно розвинулася в плодів з аневризмою вени Галена великих розмірів, яка призвела до порушення центральної гемодинаміки, що мало негативний постнатальний прогноз. Перебіг вагітності



**Рис. 2.** Питома вага різних аномалій серед новонароджених із вадами розвитку сечовидільної системи, народжених у клініках ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за 2017–2021 рр., абс. (%), (n=54)

Таблиця 1

**Перебіг вагітності в жінок, плоди яких мали вроджені вади розвитку та народилися в акушерських клініках ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», абс. (%)**

Показник	Кількість пацієнтів у групах		
	основна		контрольна
	ВВР СВС (n=54)	ВВР ЦНС (n=45)	n=100
Багатоплідна вагітність, у т.ч. екстракорпоральне запліднення	3 (5,6)	2 (4,4)	2 (2,0)
Вроджені вади розвитку в складі множинних вад	16 (29,6)*	14 (31,1)*	0 (0)
Ускладнення перебігу вагітності:			
Маловоддя	4 (7,4)	1 (2,2)	4 (4,0)
Багатоводдя	9 (16,7)*	6 (13,3)	4 (4,0)
Синдром затримки росту плода	1 (1,9)	11 (24,4)*	5 (5,0)
Дистрес	7 (12,9)	12 (26,7)*	4 (4,0)
Плацентарна дисфункція	5 (9,3)	4 (8,9)	5 (5,0)
Особливості розвитку плаценти:			
Гіперплазія плаценти	4 (7,4)	16 (35,6)*	8 (8,0)
Гіпоплазія плаценти	0 (0)	3 (6,7)	3 (3,0)
Дводолькова плацента	3 (5,6)	0 (0)	4 (4,0)
Низька плацентажія	4 (7,4)	3 (6,7)	10 (10,0)
Розширення підхоріального простору	8 (16,8)	7 (15,6)	20 (20,0)
Єдина артерія пуповини	2 (3,7)	1 (2,2)	2 (2,0)
Внутрішньоутробне інфікування	9 (16,7)	7 (15,6)	8 (8,0)
Порушення ритму серця та провідності в плода	1 (1,9)	2 (4,4)	3 (3,0)
Розвиток серцевої недостатності	0 (0)	2 (4,4)	0 (0)
Внутрішньоутробна загибель плода	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)

Примітка: \* —  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

**Дані ретроспективного аналізу результатів вагітності за 2017–2021 рр., абс. (%)**

Показник	Група відповідно до виду патології	
	ВВР СВС (n=54)	ВВР ЦНС (n=45)
Реалізація внутрішньоутробного інфікування	8 (14,8)	7 (15,6)
Недоношені	9 (16,7)	7 (15,6)
Вроджені вади розвитку у складі множинних вад	16 (29,6)	11 (24,4)
Хромосомна патологія	—	1 (2,2)
Народжені шляхом кесаревого розтину	11 (20,3)	26 (57,7)*
Народжені в стані асфіксії	26 (48)	25 (55,6)
Померли в ранньому неонатальному періоді (до 4-ї доби)	6 (11)	3 (6,6)

Примітка: \* —  $p < 0,05$ .

для подальшого прогнозу суттєво залежав від наявності множинних вад, що призвело до внутрішньоутробної загибелі плода при поєднаному ураженні ЦНС. Слід зазначити, що до контрольної групи увійшли жінки, які мали екстрагенітальну і/або акушерську патологію (46%), яка зустрічалася і в жінок основної групи (16%), але в значно меншій кількості.

Дані ретроспективного аналізу результатів вагітності протягом 2017–2021 рр. наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, достовірно вищою була частка розроджень оперативним шляхом (57,7% проти 20,3%) саме в групі вагітних з ураженням ЦНС у плода. Слід зазначити, що при деяких вадах розвитку планове оперативне розродження проводилося згідно з рекомендаціями суміжних спеціалістів.

Під час детального ретроспективного аналізу результатів вагітності на 5 років виявлено, що тяжкість стану новонароджених (асфіксія, у т.ч. тяжка) асоціювалася переважно з недоношеністю та наявністю асоціації з множинними вродженими вадами розвитку, що не давало змоги проводити хірургічне втручання та спричинило смерть 9 новонароджених (9,1%), (6 — з ВВР СВС, 3 — з ВВР ЦНС), а не ізольовано варіантом вродженої аномалії.

За гендерною ознакою патологія нирок переважувала в хлопчиків (64,8%), а при патології нервової системи розподіл був рівномірним (55% — хлопчиків; 45% — дівчаток).

Досить значну групу новонароджених становили діти, у яких пренатально діагностували анатомічні зміни або особливості без виражених ознак порушення функції відповідних



органів та систем. До таких особливостей належали: невеликі піелоектазії (67 випадків), неповне подвоєння нирок (26 випадків), помірне розширення шлуночків головного мозку (22 випадки). У цих дітей після народження не було ознак порушення функції сечовивідної або нервової системи, які б проявлялися клінічно та відбивалися на їхньому стані. Лікування в неонатальному періоді такі діти не потребували, але для них розробили індивідуалізований алгоритм спостереження з рекомендаціями уролога або невролога.

### Висновки

Отримані в ході дослідження дані показали, що ВВР ЦНС і ВВР СВС в обстежених новонароджених поєднувалися з вадами розвитку інших систем у складі множинних аномалій у третині випадків — 29,6% і 31,1% відповідно. За результатами пренатальних УЗД, при ВВР СВС у плода найчастіше реєструвалося багатоводдя (16,7%), а при ВВР ЦНС — гіперплазія плаценти (35,6%), затримка росту (24,4%) і дистрес плода (26,7%).

Постнатально і в новонароджених як із ВВР СВС, так і з ВВР ЦНС відмічалася висока частота недоношеності (16,7% і 15,6% відповідно), народження в стані асфіксії (у 48% і 55,6% відповідно), що в поєднанні з основним захворюванням у деяких пацієнтів і призвело до ранньої неонатальної смерті (11% і 6,6%). Отже, вагітні за наявності ВВР ЦНС і СВС у плода належать до групи високого перинатального ризику не тільки через наявність структурних аномалій у плода і новонародженого, але й через високу частоту перинатальних ускладнень. Інформація про визначені мультидисциплінарним консилиумом високі перинатальні ризики в плодів і новонароджених із ВВР ЦНС і СВС має надаватися батькам і враховуватися у формуванні плану ведення вагітності і пологів. Водночас хірургічні підрозділи мають бути інформовані про додаткові ризики під час оперативного лікування внаслідок поєднання ВВР із гіпоксично-ішемічними порушеннями, викликаними змінами провізорних органів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Australian Institute of Health and Welfare. (2020). Stillbirths and neonatal deaths in Australia, AIHW, Australian Government. URL: <https://www.aihw.gov.au/reports/mothers-babies/stillbirths-and-neonatal-deaths>.
2. Burton GJ, Jauniaux E. (2018). Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 218 (2S): S745–S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
3. Carroll SG, Porter H, Abdel-Fattah S, Kyle PM, Soothill PW. (2000). Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal brain abnormalities. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 16 (2): 149–153. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00199.x.
4. Davydova YuV, Lukyanova IS, Limanskaya AY, Butenko LP, Dzyuba EN, Kravets OM. (2020). Modern approaches to the problem of intrauterine growth restriction: from causes to long-term consequences. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1 (81): 45–53. [Давидова ЮВ, Лук'янова ІС, Лиманська АЮ та ін. (2020). Сучасні підходи до проблеми затримки внутрішньоутробного росту плода: від причин до віддалених наслідків. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 1 (81): 45–53]. doi: 10.15574/PP.2020.81.45.
5. Deloison B, Chalouhi GE, Sonigo P, Zerah M, Millischer AE, Dumez Y, Brunelle F, Ville Y, Salomon LJ. (2012). Hidden mortality of prenatally diagnosed vein of Galen aneurysmal malformation: retrospective study and review of the literature. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 40 (6): 652–658. doi: 10.1002/uog.11188.
6. Dzyuba OM, Medvedenko GF, Luk'yanova IS, Tarasyuk BA. (2019). The role of examining the state of fetal adrenal glands for predicting complications in the ante- and early neonatal period in pregnant women with placental dysfunction. *Obstetrics. Gynecology. Genetics*. 5 (2): 19–24.
7. Edwards L, Hui L. (2018). First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 23 (2): 102–111. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.005.
8. Elsayes KM, Trout AT, Friedkin AM, Liu PS, Bude RO, Platt JF, Menias CO. (2009). Imaging of the placenta: a multimodality pictorial review. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 29 (5): 1371–1391. doi: 10.1148/rg.295085242.
9. Ergenoğlu MA, Yeniel AO, Akdemir A, Akercan F, Karadadaş N. (2013). Role of 3D power Doppler sonography in early prenatal diagnosis of Galen vein aneurysm. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 14 (3): 178–181. doi: 10.5152/jtgga.2013.87847.
10. European Platform on Rare Disease Registration. (2021, Mar 1). Prevalence charts and tables. European Commission. URL: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en).
11. Gaitanis J, Tarui T. (2018). Nervous System Malformations. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 24 (1): 72–95. doi: 10.1212/CON.0000000000000561.
12. Gordienko IYu, Tarapurova OM, Nikitchyna TV, Vashchenko OO, Grebinichenko GO, Shevchenko OA, Velichko AV. (2017). Congenital CNS defects in the fetus as markers of chromosomal pathology. *Obstetrics. Gynecology. Genetics*. 3: 42–46.

13. Grebinichenko GO, Gordienko Yu, Luk'yanova IS, Dzyuba OM, Medvedenko GF. (2021). The state of the provisional organs in the fetus with vital and lethal anomalies (literature review) *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 4 (88): 44–51. [Гребініченко ГО, Гордієнко Ю, Лук'янова ІС, Дзюба ОМ, Медведенко ГФ. (2021). Стан провізорних органів у плодів при вітальних та летальних аномаліях (огляд літератури). *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 4 (88): 44–51]. doi: 10.15574/PP.2021.88.44.
14. Grebinichenko GO, Gordienko Yu, Slieпов OK. (2020). Clinical outcomes in congenital diaphragmatic hernia of the fetus *Health of woman*. 8 (154): 47–53. [Гребініченко ГО, Гордієнко Ю, Слепов ОК. (2020). Клінічні наслідки при вродженій діафрагмальній грижі у плода. *Здоров'я жінчини*. 8 (154): 47–53]. doi: 10.15574/HW.2020.154.47.
15. Hwang DY, Dworschak GC, Kohl S, Saisawat P, Vivante A, Hilger AC, Reutter HM, Soliman NA, Bogdanovic R, Kehinde EO, Tasic V, Hildebrandt F. (2014). Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney international*, 85 (6): 1429–1433. doi: 10.1038/ki.2013.508.
16. Karri K, Deole N, Engineer N. (2010). Prenatally diagnosed central nervous system anomalies: a 10-year experience. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition* 2010. 95: Fa24–Fa25.
17. Malinger G, Paladini D, Haratz KK, Monteagudo A, Pilu GL, Timor—Tritsch IE. (2020). ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 56 (3): 476–484. doi: 10.1002/uog.22145.
18. Mortazavi MM, Griessenauer CJ, Foreman P, Bavarsad Shahripour R, Shoja MM, Rozzelle CJ, Tubbs RS, Fisher WS, Fukushima T. (2013). Vein of Galen aneurysmal malformations: critical analysis of the literature with proposal of a new classification system. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. 12 (3): 293–306. doi: 10.3171/2013.5.PEDS12587.
19. Rodriguez MM. (2014). Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal and pediatric pathology*. 33 (5–6): 293–320. doi: 10.3109/15513815.2014.959678.
20. Sadler TW. (2012). *Langman's Medical Embryology*. 12th ed. Baltimore, Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer: 400.
21. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. (2019). Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 54 (4): 468–476. doi: 10.1002/uog.20844.
22. Truba I, Lukianova I, Medvedenko G, Lazoryshynets V. (2020). The Features of Pregnancy, Early Neonatal Period and Tactics of Surgical Treatment in Newborn with Hypoplastic Aortic Arch (First-Hand Experience). *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 1 (38): 37–43. doi: 10.30702/ujcv/20.3803/009037-043.
23. Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F. (2014). Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 29 (4): 695–704. doi: 10.1007/s00467-013-2684-4.
24. WHO. (2022). Newborns: improving survival and well-being. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.

#### Відомості про авторів:

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

**Гордієнко Ірина Юріївна** — д.мед.н., проф., зав. 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/0000-0001-7594-4880>.

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

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

**Тарасюк Борис Андрійович** — д.мед.н., ст. дослідник, гол.н.с. відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України»; заст. директора ДУ «Інститут ядерної медицини і променевої діагностики». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-14-46. <https://orcid.org/0000-0003-4051-9707>.

Стаття надійшла до редакції 02.06.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.



УДК 612.648:618.2/.3:618.414.8-036.8-06

Ю.О. Дубоссарська, Є.О. Пузій

## Перинатальні наслідки при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 22-28; doi 10.15574/PP.2022.91.22

**For citation:** Dubossarska YuO, Puziy YeO. (2022). Perinatal outcomes of preterm premature rupture of membranes before 36 weeks of pregnancy. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 22-28. doi 10.15574/PP.2022.91.22.

**Мета** — оцінити клінічний статус новонароджених у жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО), та його зв'язок із перебігом вагітності та пологів, тривалістю безводного проміжку (БП), а також із рівнями вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів ( $\beta$ -дефензинів 2) у крові матері.

**Матеріали та методи.** Ретельно вивчено стан і захворюваність новонароджених при передчасних пологах унаслідок ПРПО. За допомогою імуноферментного аналізу проведено дослідження рівнів вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів ( $\beta$ -дефензинів 2) у сироватці крові 109 жінок з одноплідною вагітністю, ускладненою ПРПО в терміни вагітності 23–36 тижнів, та 20 вагітних контрольної групи з інтактними плодовими оболонками, у яких згодом народилися доношені діти.

**Результати.** Не виявлено достовірного зв'язку між станом новонароджених і тривалістю БП. Лікарська тактика ведення вагітності з ПРПО обумовила наявність прямого зв'язку між пролонгацією БП і профілактикою респіраторного дистрес-синдрому дексаметазоном/бетаметазоном ( $r=+0.36$ ;  $p<0.001$ ), проведенням токолітичної терапії ніфедипіном ( $r=+0.30$ ;  $p<0.01$ ) на тлі антибактеріальної терапії. Групи вагітних із різною тривалістю БП статистично зіставні за термінами гестації на момент пологів.

Середній вміст вітаміну 25(ОН)D у крові вагітних з ПРПО був зниженим удвічі ( $26.3\pm 0.9$  пг/мл проти  $52.9\pm 2.4$  пг/мл), а рівень експресії  $\beta$ -дефензинів 2 — в 1,4 раза порівняно з контрольною групою ( $78.4\pm 1.8$  пг/мл проти  $107.4\pm 2.6$  пг/мл). Підтверджено, що рівень вітаміну 25(ОН)D у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, прямо асоціюється з гестаційним віком новонародженого ( $r=+0.22$ ;  $p<0.05$ ) і відповідними оцінками його стану. Встановлено достовірні асоціації рівня експресії  $\beta$ -дефензинів 2 у крові матері як із показниками перебігу вагітності й перинатального періоду, так і з окремими характеристиками стану новонароджених дітей.

**Висновки.** Достовірного зв'язку між станом новонароджених дітей та тривалістю БП не виявлено, що можна пояснити адекватною тактикою ведення вагітних на тлі ПРПО. Визначено суттєве зниження рівнів вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів ( $\beta$ -дефензинів 2) у сироватці крові обстежених вагітних із ПРПО порівняно з показниками в жінок контрольної групи.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** перинатальні наслідки, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи, безводний проміжок, вітамін 25(ОН)D, експресія  $\beta$ -дефензинів 2.

## Perinatal outcomes of preterm premature rupture of membranes before 36 weeks of pregnancy

Yu.O. Dubossarska, Ye.O. Puziy

Dnipro State Medical University, Ukraine

**The purpose** — to evaluate the clinical status of newborns in women with pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes (pPROM) and its relationship with the course of pregnancy and childbirth, the duration of the latency period between pPROM and delivery (LP), as well as with the levels of vitamin 25(OH)D and the expression of antimicrobial peptides ( $\beta$ -defensins 2) in the mother's blood.

**Materials and methods.** The condition and morbidity of newborns with preterm birth due to pPROM have been carefully studied. The levels of vitamin 25(OH)D and the expression of antimicrobial peptides ( $\beta$ -defensins 2) in the blood serum of 109 women with singleton pregnancy complicated by pPROM at 23–36 weeks of gestation and 20 pregnant women of the control group with intact membranes, who subsequently gave birth to full-term babies, were studied by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** No significant relationship between the condition of newborns and the duration of LP was found. Medical tactics of pregnancy management with pPROM led to the presence of a direct relationship between the prolongation of LP and the prevention of respiratory distress syndrome with dexamethasone/betamethasone ( $r=+0.36$ ;  $p<0.001$ ), tocolytic therapy with nifedipine ( $r=+0.30$ ;  $p<0.01$ ) against the background of antibacterial therapy. Groups of pregnant women with different duration of LP were statistically comparable in terms of gestation at the time of delivery.

The average content of vitamin 25(OH)D in the blood of pregnant women with pPROM was reduced by half ( $26.3\pm 0.9$  pg/ml vs.  $52.9\pm 2.4$  pg/ml), and the expression level of  $\beta$ -defensins 2 — by 1.4 times compared to the control group ( $78.4\pm 1.8$  pg/ml vs.  $107.4\pm 2.6$  pg/ml). It has been confirmed that the level of vitamin 25(OH)D in the blood of women with pregnancy complicated by pPROM is directly associated with the gestational age of the newborn ( $r=+0.22$ ;  $p<0.05$ ) and the corresponding assessments of its condition. Reliable associations of the expression level of  $\beta$ -defensins 2 in the mother's blood with the indicators of the course of pregnancy and perinatal period, as well as with certain characteristics of the condition of newborns were found.

**Conclusions.** No reliable association between the condition of newborns and the LP was found, which can be explained by the adequate tactics of managing pregnant women with pPROM. A significant decrease in the levels of vitamin 25(OH)D and the expression of antimicrobial peptides ( $\beta$ -defensins 2) in blood serum of the examined pregnant women with pPROM compared to the control group was determined.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** perinatal outcomes, preterm premature rupture of membranes, preterm birth, duration of the latency period, vitamin 25(OH)D, expression of  $\beta$ -defensins 2.

**Вступ**

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі 15 млн немовлят щорічно народжується недоношеними, що свідчить про глобальну частоту передчасних пологів (ПП) близько 11%. Оскільки 1 млн дітей помирає внаслідок ПП у віці до 5 років, ПП є основною причиною дитячої смертності, на яку припадає 18% усіх смертей серед дітей віком до 5 років і 35% усіх смертей серед новонароджених [1,5].

Глибоко недоношені діти, особливо з екстремально низькою масою тіла, часто знаходяться на межі життєздатності, а при виживанні порівняно з доношеними новонародженими мають високу імовірність виникнення проблем із серцево-судинною системою, розумової відсталості, порушень зору та слуху, захворювань на церебральний параліч, що створює значне медичне, фінансове й психосоціальне навантаження [7,10].

Поширені причини ПП включають багатоплідну вагітність, перинатальні інфекції та хронічні захворювання вагітної, такі як цукровий діабет і артеріальну гіпертензію; однак часто причина ПП залишається нез'ясованою. Опубліковано дослідження щодо імунного «відторгнення» плода в III триместрі вагітності, пов'язаного з несумісністю матері та плода за системою HLA [3]. Значну роль у розвитку ПП має передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) при недоношеній вагітності, який зустрічається в 3–7% вагітностей і є причиною третини ПП [2,10].

Однією з основних причин, що призводять до формування плацентарної дисфункції та ПРПО, а також визначають стан здоров'я новонароджених у сучасній популяції, є інфекції. ПРПО збільшує ризик інфекційних ускладнень у матері та недоношеного новонародженого. Високий ризик розвитку на тлі ПРПО перинатальних інфекцій та гнійно-септичних ускладнень з боку матері обмежує розширення тактики пролонгації вагітності, потребує осмисленого оцінювання факторів ризику та розроблення прогностичних і ранніх критеріїв реалізації інфекційного процесу [8,11]. Результати деяких досліджень свідчать про ізолюване підвищення рівня експресії антимікробних пептидів як біомаркерів ПП та ПРПО [9].

Передчасний розрив плодових оболонок визначає необхідність проведення комплексного аналізу підходів до ведення таких вагітних залежно від тривалості безводного проміжку (БП) з урахуванням неонатальних і материнських результатів [1,4,11].

**Мета** дослідження — оцінити клінічний статус новонароджених у жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, та його зв'язок із перебігом вагітності й пологів, тривалістю БП, а також із рівнями вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів ( $\beta$ -дефензинів 2) у крові матері.

**Матеріали та методи дослідження**

Під спостереженням перебувало 109 жінок з одноплідною вагітністю, ускладненою ПРПО в терміні вагітності 23–36 тижнів. Вік вагітних коливався від 15 до 52 років і в середньому (Me (IQR)) становив 31 (28; 36) рік.

У всіх пацієнток ретельно збирали анамнез, вивчали перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, клініко-лабораторні показники, у тому числі рівень вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів ( $\beta$ -дефензинів 2) у сироватці крові, а також стан і захворюваність новонароджених. Дослідження рівня вітаміну 25(ОН)D визначали методом імуноферментного аналізу (тест система «AccuBind Elisa microwheels 25-ОН Vitamin D Total» (Vit D-Direct); дослідження експресії  $\beta$ -дефензинів 2 проводили методом імуноферментного аналізу (тест системи «Elabscience human DEF $\beta$ 2/DEFB2» (Defensin Beta 2) «ELISA Kit»).

Оцінку стану новонароджених проводили за шкалою Апгар на 1 і 5-й хвилини життя. Тяжкість дихальних розладів визначали за шкалою Downes і показником оксигенації крові (SpO<sub>2</sub>). Оцінювали неврологічний стан дітей, проводили скринінгові дослідження на внутрішньоутробні інфекції, інструментальні методи дослідження — рентгенографію органів грудної клітки, нейросонографію, ехокардіографію, офтальмологічний та сурдологічний скринінг.

Медіана гестації на момент ПРПО у досліджених вагітних становила 31 (27; 34) тиждень. Тривалість латентного періоду при вичікувальній тактиці ведення ПРПО за інформованою згодою жінки коливалася в межах 2,5–1400 годин, з медіаною — 94,3 (27,0; 260,2) години або 3,9 (1,1; 10,8) доби. З них БП не перевищував 48 годин у 39 (35,8%) вагітних, від 48 годин до 168 годин — у 36 (33,0%), 168 годин і більше — у 34 (31,2%).

Враховуючи залежність багатьох показників перинатального періоду в жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, та народжених ними дітей від термінів гестації, загальну вибірку стратифікували на групи залеж-

но від строків гестації на момент розродження: термін 23–27 тижнів — у 20 (18,3%) жінок, 28–31 тиждень — у 27 (24,8%) жінок, 32–34 тижні — у 35 (32,1%) жінок, 35–36 тижнів — у 27 (24,8%) жінок.

Для порівняння рівнів вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів ( $\beta$ -дефензинів 2) у сироватці крові жінок сформували контрольну групу з 20 вагітних віком 17–38 років (медіана — 27 років) з інтактними плодовими оболонками, у яких згодом народилися доношені діти.

Усім вагітним груп дослідження проводили обстеження і лікування відповідно до клінічного протоколу «Передчасний розрив плодових оболонок», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.12.2005 № 782, що відповідає даним міжнародних рекомендацій [1,6]. Профілактику неонатального респіраторного дистрес-синдрому (НРДС) на 24–34-му тижні вагітності отримали 76 (69,7%) пацієнток, з них 55 (50,4%) — дексаметазоном, 21 (19,3%) — бетаметазоном у відповідних дозах 24 мг. Токоліз ніфедипіном проводили у 64 (58,7%) випадках. З метою профілактики внутрішньоутробного інфікування 107 (98,2%) вагітних отримали антибактеріальні препарати в середніх терапевтичних дозах.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійного пакету програм «Statistica v. 6.1» («Statsoft Inc.», США, № AGAR909E415822FA) з використанням параметричних і непараметричних методів аналізу. Для нормального закону розподілу кількісних ознак використовували середнє арифметичне ( $M$ ), стандартну похибку ( $m$ ), 95% довірчий інтервал (95% ДІ), дисперсійний аналіз ANOVA ( $F$ ), критерій Тьюкі (HSD), в інших випадках — медіану ( $Me$ ) з інтерквартильним розмахом (IQR — 25-й; 75-й персентиля), непараметричний аналіз Краскала–Уолліса ( $H$ ) з апостеріорним порівнянням за критерієм Данна. Порівняння відносних показників проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) і двостороннім точним критерієм Фішера (FET); оцінку взаємозв'язку між ознаками — за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена ( $r$ ). Результати вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

Дослідження виконували відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погодили Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримали інформовану згоду пацієнток.

## Результати дослідження та їх обговорення

Основні демографічні і клінічні характеристики матерів та народжених ними дітей наведено в таблиці 1.

Аналіз клініко-анамнестичних даних у жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, показав, що початок пологової діяльності в ранні терміни достовірно асоціювався з ускладненим перебігом вагітності (коефіцієнт кореляції  $r = -0,31$ ;  $p < 0,001$ ), у тому числі із загрозою викидня або ПП у II–III триместрах ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,05$ ), передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,001$ ), істміко-цервікальною недостатністю ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,001$ ), розвитком хоріоамніоніту ( $r = -0,20$ ;  $p < 0,05$ ).

Перебіг недоношеної вагітності, ускладнений ПРПО, обумовив високу частоту перинатальних втрат — мертвонародженість становила 73,4% (8 випадків зі 109), у тому числі в 4 (36,7%) випадках відмічалася антенатальна загибель плода, в інших 4 (36,7%) випадках — інтранатальна (3 (27,5%) випадки під час вагінальних пологів, 1 (9,2%) — при розродженні шляхом кесаревого розтину). Співвідношення мертвонароджених дітей чоловічої статі до жіночої становило 5:3. У 6 (55,1%) із 8 випадків плід мав надзвичайно малу вагу (500–900 г, медіана — 585 г), а термін гестації не перевищував 27 тижнів (медіана на момент ПРПО — 23 тижні, на момент пологів — 24 тижні). Мертвонародженість у гестаційній групі до 27 тижнів становила 300%. Серед досліджених материнських факторів, що корелювали з мертвонародженням, відзначалося передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, яке спостерігалось у 3 (37,5%) випадках перинатальних втрат проти 8 (7,9%) випадків живонародження ( $p < 0,01$ ), анемія середнього ступеня у 2 (25,0%) проти 3 (3,0%) матерів ( $p < 0,01$ ), а також низький рівень охоплення профілактичними заходами щодо НРДС — 3 (37,5%) проти 73 (72,3%) ( $p < 0,05$ ). За даними патолого-анатомічного дослідження посліду, в усіх 8 (100,0%) випадках відмічалися морфологічні ознаки плацентарної недостатності, у тому числі гострої (4 (50,0%) випадки), та інфекційно-запальні ураження різних елементів і структури плаценти, оболонок і пуповини.

Не виявлено достовірного зв'язку між станом новонароджених дітей та тривалістю БП, що можна пояснити адекватною тактикою ведення вагітних на тлі ПРПО. Ці дані співпадають із результатами дослідження [11], у якому встановлено, що БП тривалістю понад 24 годи-

Таблиця 1

## Материнські і неонатальні характеристики новонароджених дітей залежно від терміну гестації

Показник	Група за терміном гестації (тижні)			
	1-ша (23–27), n=20	2-га (28–31), n=27	3-тя (32–34), n=35	4-та (35–36), n=27
<b>Материнські характеристики</b>				
Вік матері, роки, Me (IQR)	31 (26,5; 35,5)	32 (30; 35)	31 (28; 37)	32 (26; 36)
Паритет вагітності, M±m	2,4±0,5 [p <sub>2</sub> ]	4,4±0,7 [p <sub>1,4</sub> ]	3,4±0,4 [p <sub>4</sub> ]	2,0±0,2 [p <sub>2,3</sub> ]
Передчасні пологи анамнези, абс. (%)	2 (10,0)	4 (14,8)	3 (8,6)	1 (3,7)
Ускладнений перебіг вагітності, абс. (%), у т.ч.:	16 (80,0) [p <sub>4</sub> ]	18 (66,7) [p <sub>4</sub> ]	21 (60,0) [p <sub>4</sub> ]	9 (33,3) [p <sub>1,2,3</sub> ]
– загроза переривання вагітності або ПП у II–III триместрах, абс. (%)	11 (55,0) [p <sub>2,4</sub> ]	7 (25,9) [p <sub>1</sub> ]	11 (31,4)	5 (18,5) [p <sub>1</sub> ]
– передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, абс. (%)	7 (35,0) [p <sub>2,3,4</sub> ]	2 (7,4) [p <sub>1</sub> ]	2 (5,7) [p <sub>1</sub> ]	0 (0) [p <sub>1</sub> ]
– істміко-цервікальна недостатність, абс. (%)	5 (25,0) [p <sub>3,4</sub> ]	5 (18,5) [p <sub>4</sub> ]	1 (2,9) [p <sub>1</sub> ]	0 (0) [p <sub>1,2</sub> ]
– хоріоамніоніт, абс. (%)	4 (20,0) [p <sub>4</sub> ]	3 (11,1)	4 (11,4)	0 (0) [p <sub>1</sub> ]
Неправильне передлежання або положення плода, абс. (%)	8 (40,0) [p <sub>3,4</sub> ]	9 (33,3) [p <sub>3,4</sub> ]	4 (11,4) [p <sub>1,2</sub> ]	2 (7,4) [p <sub>1,2</sub> ]
Тривалість БП, год, Me (IQR)	124,2 (35,8; 250,3) [p <sub>4</sub> ]	162,5 (63,6; 320,6) [p <sub>4</sub> ]	107,0 (27,0; 246,6) [p <sub>4</sub> ]	34,2 (15,9; 94,3) [p <sub>1,2,3</sub> ]
Розродження шляхом кесаревого розтину, абс. (%)	8 (40,0) [p <sub>4</sub> ]	8 (29,6) [p <sub>4</sub> ]	9 (25,7)	2 (7,4) [p <sub>1,2</sub> ]
<b>Неонатальні характеристики</b>				
Мертвонародження, абс. (‰)	6 (300,0) [p <sub>2,3,4</sub> ]	0 (0) [p <sub>1</sub> ]	2 (57,1) [p <sub>1</sub> ]	0 (0) [p <sub>1</sub> ]
Гестаційний вік, Me (IQR)	25,5 (24; 27) [p <sub>2,3,4</sub> ]	29 (28; 30) [p <sub>1,3,4</sub> ]	34 (32; 34) [p <sub>1,2,4</sub> ]	36 (35; 36) [p <sub>1,2,3</sub> ]
Чоловіча стать, абс. (%)	12 (60,0)	15 (55,6)	17 (48,6)	14 (51,9)
Маса тіла, г, Me (IQR)	800 (695; 960) [p <sub>2,3,4</sub> ]	1300 (1140; 1470) [p <sub>1,3,4</sub> ]	2150 (1850; 2350) [p <sub>1,2,4</sub> ]	2480 (2250; 2650) [p <sub>1,2,3</sub> ]
у т.ч. надзвичайно мала маса тіла — 500–999 г, абс. (%)	17 (85,0) [p <sub>2,3,4</sub> ]	6 (22,2) [p <sub>1,3,4</sub> ]	0 (0) [p <sub>1,2</sub> ]	0 (0) [p <sub>1,2</sub> ]
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині, бал, M±m	2,4±0,4 [p <sub>2,3,4</sub> ]	3,9±0,3 [p <sub>1,3,4</sub> ]	5,7±0,3 [p <sub>1,2,4</sub> ]	6,9±0,1 [p <sub>1,2,3</sub> ]
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині, бал, M±m	3,1±0,5 [p <sub>2,3,4</sub> ]	5,1±0,2 [p <sub>1,3,4</sub> ]	6,1±0,3 [p <sub>1,2</sub> ]	7,0±0,0 [p <sub>1,2</sub> ]

Примітка: [p<sub>1,2,3,4</sub>] — достовірні відмінності показників між відповідними групами — 1, 2, 3, 4-ю (p<0,05).

ни асоціюється з хоріоамніонітом, але несприятливих неонатальних наслідків не спостерігається. Дані кореляційного аналізу підтверджують наявність прямого зв'язку між пролонгацією БП і профілактикою НРДС дексаметазоном/бетаметазоном ( $r=+0,36$ ;  $p<0,001$ ), проведенням токолітичної терапії ніфедипіном ( $r=+0,30$ ;  $p<0,01$ ) на тлі антибактеріальної терапії. Групи вагітних із різною тривалістю БП були статистично зіставними за термінами гестації на момент пологів: тривалість БП до 48 годин — 33 (30; 36) тижні, 48–168 годин — 32 (27,5; 35) тижні, понад 168 годин — 30 (28; 35) тижнів ( $p=0,107$  за Н-критерієм Краскела–Уолліса). Показники стану новонароджених у цілому відповідали оцінкам, характерним для недоношених дітей, і гестаційному віку дитини (табл. 1).

Характеристику патологічних станів, виявлених у ранньому неонатальному періоді в недоношених дітей, народжених жінками на тлі ПРПО, наведено в табл. 2. Відзначено високу частоту розладів дихання, перинатальних гіпоксично-ішемічних уражень (ПГІУ) центральної нервової системи (ЦНС) і внутрішньошлункових крововиливів (ВШК) у групах екстремально (23–27 тижнів гестації) та глибоко (28–31 тижнів) недоношених дітей. Так, НРДС із переважно II–III ступенем дихальної недостатності реєструвався у новонароджених 1 та 2-ї груп відповідно у 14 (100,0%) і 20 (74,1%) випадках, ПГІУ ЦНС — у 9 (64,3%) і 18 (66,7%), ВШК — у 7 (50,0%) і 12 (44,4%);  $p<0,05$  порівняно з 3 і 4-ю групами. Серед дітей 1-ї групи частіше реєструвалися випадки некротизуючого ентероколіту



Таблиця 2

Основні патологічні стани у живонароджених дітей залежно від терміну гестації, абс. (%)

Показник	Група за терміном гестації (тижні)			
	1-ша (23–27), n=14	2-га (28–31), n=27	3-тя (32–34), n=33	4-та (35–36), n=27
Внутрішньоутробне інфікування	2 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Внутрішньошлункові крововиливи	7 (50,0) [p <sub>3,4</sub> ]	12 (44,4) [p <sub>3,4</sub> ]	1 (3,0) [p <sub>1,2</sub> ]	0 (0) [p <sub>1,2</sub> ]
Неонатальний респіраторний дистрес-синдром	14 (100) [p <sub>3,4</sub> ]	20 (74,1) [p <sub>3,4</sub> ]	4 (12,1) [p <sub>1,2</sub> ]	0 (0) [p <sub>1,2</sub> ]
Перинатальне ураження нервової системи, у т.ч.:				
– неонатальна церебральна депресія	3 (21,4) [p <sub>3,4</sub> ]	4 (14,8) [p <sub>3,4</sub> ]	20 (60,6) [p <sub>1,2</sub> ]	19 (70,4) [p <sub>1,2</sub> ]
– неонатальне церебральне збудження	0 (0)	0 (0)	5 (15,2)	2 (7,4)
– ПГІУ ЦНС*	9 (64,3) [p <sub>3,4</sub> ]	18 (66,7) [p <sub>3,4</sub> ]	3 (9,1) [p <sub>1,2</sub> ]	0 (0) [p <sub>1,2</sub> ]
Некротизуючий ентероколіт	4 (28,6) [p <sub>3,4</sub> ]	3 (11,1)	2 (6,1) [p <sub>1</sub> ]	0 (0) [p <sub>1</sub> ]
Вади серця (ВОВ, ДМПП/ ДМШП)*	1 (7,1)	2 (7,4)	7 (21,2)	5 (18,5)
Ателектаз легень	1 (7,1)	0 (0)	1 (3,0)	0 (0)
Інші захворювання (БЛД, гідронефроз, ГХН, сепсис)*	3 (21,4) [p <sub>2,4</sub> ]	0 (0) [p <sub>1</sub> ]	2 (6,1)	0 (0) [p <sub>1</sub> ]
Неонатальна жовтяниця	13 (92,9) [p <sub>2,3,4</sub> ]	9 (33,3) [p <sub>1,3</sub> ]	21 (63,6) [p <sub>1,2</sub> ]	13 (48,1) [p <sub>1</sub> ]

Примітки: \*ПГІУ ЦНС — перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи; ВОВ — відкрите овальне вікно, ДМПП/ДМШП — дефект міжпередсердної/міжшлункової перетинки, БЛД — бронхолегенева дисплазія, ГХН — гемолітична хвороба новонароджених; [p<sub>1,2,3,4</sub>] — достовірні відмінності показників між відповідними групами 1,2,3,4 (p<0,05).

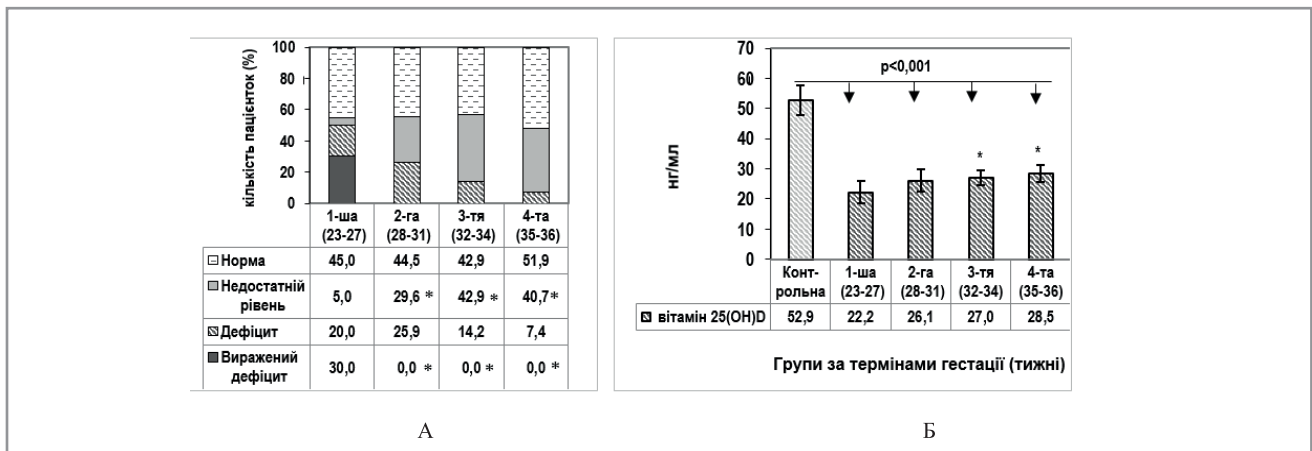
(4 (28,6%)), гіпербілірубінемії (13 (92,9%)) та захворювань, пов'язаних із дихальною недостатністю та інфекційним ураженням (БЛД, сепсис — 3 (21,4%)). Серед перинатальних уражень ЦНС, відзначених у більшості новонароджених 3 та 4-ї груп відповідно у 28 (84,8%) і 21 (77,8%) випадках, найчастіше реєструвалася неонатальна церебральна депресія у 20 (60,6%) і 19 (70,4%) випадках і неонатальне церебральне збудження у 5 (15,2%) і 2 (7,4%) випадках. Вроджені вади розвитку новонароджених були представлені вадами серця (15 (14,8%) випадків) у вигляді дефекту міжпередсердної і/або міжшлункової перетинки (7 (6,9%) випадків) та відкритого овального вікна (8 (7,9%) випадків).

Для пошуку нових діагностичних і прогностичних маркерів розвитку ускладнень перинатального періоду в матері і недоношеного плода на тлі ПРПО досліджено рівні вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів (β-дефензинів 2) у сироватці крові пацієнток груп дослідження. Встановлено суттєве зниження (p<0,001) цих показників в обстежених вагітних із ПРПО відносно жінок контрольної групи. Так, середній вміст вітаміну 25(ОН)D у крові вагітних із ПРПО був зниженим удвічі (26,3±0,9 пг/мл проти 52,9±2,4 пг/мл), а рівень

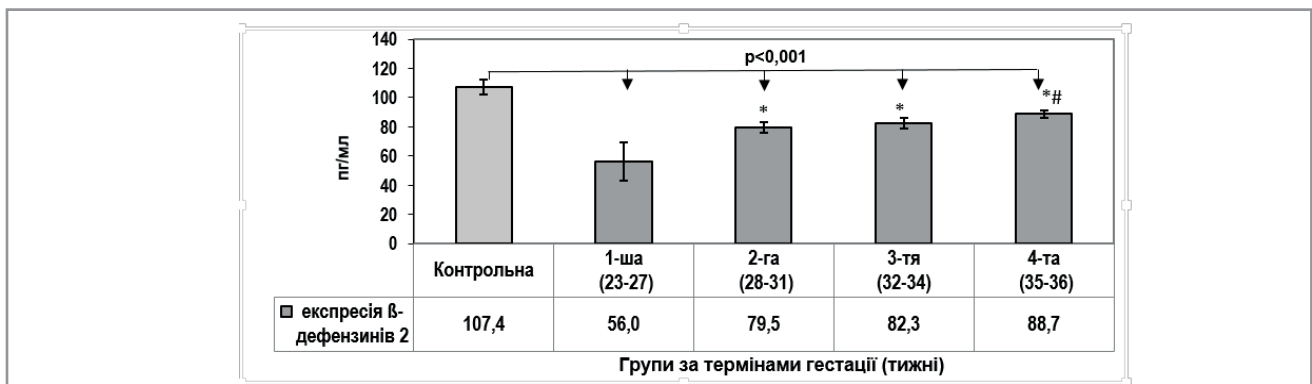
експресії β-дефензинів 2 — в 1,4 раза порівняно з контрольною групою (78,4±1,8 пг/мл проти 107,4±2,6 пг/мл).

Порівняльний аналіз вмісту вітаміну 25(ОН)D у крові вагітних із ПРПО при різних термінах гестації показав дефіцит вітаміну (<20 нг/мл) у 50,0% вагітних із термінами гестації 23–27 тижнів, у тому числі виражений — у 30,0% (<10 нг/мл), що достовірно відрізнялося від показників інших гестаційних груп (рис. 1А).

За результатами кореляційного аналізу підтверджено, що рівень вітаміну 25(ОН)D у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, прямо асоціюється з гестаційним віком дитини (r=+0,22; p<0,05) і відповідними оцінками її стану: масою тіла при народженні (r=+0,22; p<0,05), оцінками за шкалою Апгар на 1 і 5-й хвилині (r=+0,23/+0,20; p<0,05), а також зі старшим віком матері (r=+0,19; p<0,05). Проте невираженість (слабкість) зазначених кореляційних зв'язків вмісту вітаміну D у крові матері та відсутність достовірних асоціацій з іншими неонатальними характеристиками знижує доцільність застосування цього показника як прогностичного маркера розвитку перинатальних ускладнень у матері і недоношених новонароджених на тлі ПРПО.



**Рис. 1.** Розподіл вмісту вітаміну 25(OH)D за ступенем дефіциту (А) і його середні рівні (М, 95% ДІ) (Б) у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, у різні терміни гестації: \* — достовірні відмінності показників порівняно з 1-ю групою ( $p < 0,05$ );  $p < 0,001$  — достовірні відмінності показників порівняно з контрольною групою



**Рис. 2.** Середні рівні (М, 95 % ДІ) експресії  $\beta$ -дефензинів 2 у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, у різні терміни гестації: \* — достовірні відмінності показників порівняно з 1-ю групою ( $p < 0,001$ ); # — достовірні відмінності показників порівняно з 2-ю групою ( $p < 0,05$ )

У дослідженні експресії  $\beta$ -дефензинів 2 у крові вагітних із ПРПО при різних термінах гестації виявлено прямий взаємозв'язок помірної сили між цими показниками ( $r = +0,54$ ;  $p < 0,001$ ). Найнижчий рівень експресії  $\beta$ -дефензинів 2 визначено при терміні гестації 23–27 тижнів —  $56,0 \pm 6,6$  пг/мл, що в 1,4–1,6 раза нижче за показники інших гестаційних груп ( $p < 0,001$ ), (рис. 2).

За даними кореляційного аналізу встановлено достовірні асоціації рівня експресії  $\beta$ -дефензинів 2 у крові матері як із показниками перебігу вагітності і перинатального періоду, так і з окремими характеристиками стану новонароджених дітей. Так, зі зниженим рівнем експресії  $\beta$ -дефензинів 2 у крові матері на момент ПРПО достовірно асоціюється ускладнений перебіг вагітності з передчасним відшаруванням плаценти ( $r = -0,19$ ;  $p < 0,05$ ) і розвитком хоріоамніоніту ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ), збільшенням частоти НРДС ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,01$ ), ВШК ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,001$ ), ПГІУ ЦНС ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,001$ ), некротизуючого ентероколіту ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,01$ ).

Важливим є встановлення достовірного кореляційного зв'язку помірної сили між зни-

женим рівнем експресії  $\beta$ -дефензинів 2 і перинатальними втратами ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,001$ ). Так, середній рівень експресії  $\beta$ -дефензинів 2 у крові матерів мертвонароджених дорівнював  $42,4 \pm 11,2$  пг/мл, що було в 1,9 раза нижче за показники жінок контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Враховуючи тісну залежність перинатальних втрат від термінів гестації, за допомогою багатофакторного логістичного регресійного аналізу встановлено, що саме низький рівень експресії  $\beta$ -дефензинів 2 у крові матері при ПРПО достовірно підвищує ризик перинатальної загибелі плода (ВШ: 1,06; 95% ДІ: 1,02–1,11;  $p = 0,007$ ). Це створює підстави для визначення додаткових критеріїв оцінки ризиків несприятливого перебігу вагітності і перинатальних наслідків при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО.

## Висновки

Перебіг недоношеної вагітності, ускладнений ПРПО, обумовлює високу частоту перинатальних втрат — мертвонародженість становить 73,4% при однаковій кількості випадків



антенатальної та інтранатальної загибелі плода. У групах екстремально (23–27 тижнів гестації) та глибоко (28–31 тиждень) недоношених дітей відзначено високу частоту розладів дихання, ПГІУ ЦНС і ВШК. Достовірною зв'язку між станом новонароджених дітей і тривалістю БП не виявлено, що можна пояснити адекватною тактикою ведення вагітних на тлі ПРПО. Визначено суттєве зниження ( $p < 0,001$ ) рівнів вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів

( $\beta$ -дефензинів 2) у сироватці крові в обстежених вагітних з ПРПО порівняно з показниками в жінок контрольної групи. За даними кореляційного аналізу встановлено достовірні асоціації рівня експресії  $\beta$ -дефензинів 2 у крові матері як із показниками перебігу вагітності і перинатального періоду, так і з окремими характеристиками стану новонароджених.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. ACOG. (2020). Practice Bulletin, Number 217. Prelabor Rupture of Membranes. Obstetrics & Gynecology. 135 (3): e80-e97. doi: 10.1097/AOG.0000000000003700.
2. Enjamo M, Deribew A, Semagn S, Mareg M. (2022). Determinants of Premature Rupture of Membrane (PROM) Among Pregnant Women in Southern Ethiopia: A Case-Control Study. International journal of women's health. 14: 455–466. doi: 10.2147/IJWH.S352348.
3. Hryshchenko OV, Korovai SV, Lakhno IV. (2021). Patohenetychne obgruntuvannya metodiv profilaktyky peredchasnykh polohiv. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 7: 21–29. [Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лакно ІВ. (2021). Патогенетичне обґрунтування методів профілактики передчасних пологів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 7: 21–29]. doi: 10.26565/2617-409X-2021-7-03.
4. Kayem G, Girard G. (2015). Gestion anténatale du risque d'infection amnio-choriale en cas de rupture prématurée des membranes avant 37 semaines d'aménorrhée. Archives de Pédiatrie. 22 (10): 1056–1063. doi: 10.1016/j.arcped.2015.03.025.
5. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J et al. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet. 388 (10063): 3027–3035.
6. Madar H. (2018). Prise en charge thérapeutique (hors anti-biothérapie) de la rupture prématurée des membranes avant terme. RPC rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. 46 (12): 1029–1042. doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.020.
7. Reddy KM, Ravula SR, Palakollu S, Betha K. (2022). Prevalence of preterm birth and perinatal outcome: A rural tertiary teaching hospital-based study. Journal of Family Medicine and Primary Care. 11 (7): 3909–3914. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1440\_21.
8. Ronzoni S, Cobo T, D'Souza R, Asztalos E, O'Rinn SE, Cao X, Herranz A, Melamed N, Ferrero S, Barrett J, Aldecoa V, Palacio M. (2022). Individualized treatment of preterm premature rupture of membranes to prolong the latency period, reduce the rate of preterm birth, and improve neonatal outcomes. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 227 (2): 296.e1-296.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2022.02.037.
9. Son GH, Lee JJ, Kim Y, Lee KY. (2021). The Role of Antimicrobial Peptides in Preterm Birth. International journal of molecular sciences. 22 (16): 8905. doi: 10.3390/ijms22168905.
10. Walani SR. (2020). Global burden of preterm birth. Int J Gynecol Obstet. 150: 31–33. doi: 10.1002/ijgo.13195.
11. Zhou S, Mei L, Zhou W, Yang Y, Zhang X, Mu X, Quan Q, Wang Lan. (2022). Clinical Factors and Perinatal Outcomes Associated With Short Latency Period in Twin Pregnancies With Preterm Premature Rupture of Membranes Before 34 Weeks: A Retrospective Study. Frontiers in Medicine. 9: 1–8. doi: 10.3389/fmed.2022.839240.

## Відомості про авторів:

**Дубоссарська Юліанна Олександрівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-4040-227X>.

**Пузієв Євген Олександрович** — заочний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ, лікар акушер-гінеколог КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-2608-1892>.  
Стаття надійшла до редакції 11.05.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.

УДК 618.17-008.8-053.6:616-037

**В.О. Диннік<sup>1</sup>, О.О. Диннік<sup>2</sup>, С.В. Новохатська<sup>1</sup>, А.Є. Дружиніна<sup>1</sup>**  
**Фактори ризику формування ускладненого перебігу**  
**олігоменореї в дівчат-підлітків**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 29-34; doi 10.15574/PP.2022.91.29

**For citation:** Dynnik VO, Dynnik OO, Novokhatska SV, Druzhinina AE. (2022). Risk factors for the development of complicated oligomenorrhea in adolescent girls. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 29-34. doi 10.15574/PP.2022.91.29.

**Мета** — виявити значущі прогностичні критерії розвитку ускладненого перебігу олігоменореї.

**Матеріали та методи.** Проведено клініко-гормональне обстеження 64 дівчат-підлітків з олігоменореєю 12–18 років. Вивчено: статевий, фізичний розвиток із визначенням індексу маси тіла, параметри гормонального фону, статус вітаміну D, ліпідний спектр і стан вуглеводного обміну.

**Результати.** Шляхом визначення інформативних клініко-анамнестичних ознак, гормональних показників і статусу вітаміну D виділено найбільш інформативні з них щодо формування метаболічних ускладнень перебігу олігоменореї. Найбільшу загальну інформативність мали такі клінічні параметри, які можуть свідчити про ускладнений перебіг олігоменореї з порушеннями з боку вуглеводного обміну: макросомія при народженні; вік матері від 35 років на момент народження обстеженої пацієнтки; у дівчини — вік менархе до 11 років, наявність коморбідної патології, особливо з боку серцево-судинних розладів, раннє менархе і дефіцит маси тіла. Із гормональних показників найбільшу прогностичну значущість мали високі рівні лютеїнізуючого гормону, тестостерону, загального холестерину, низькі — естрадіолу. Клініко-анамнестичними та гормональними показниками, які можуть свідчити про формування ускладнень із боку порушень ліпідного спектра, виявилися: відхилення в обидва боки маси тіла при народженні, високий вміст у сироватці крові пролактину, кортизолу, нормативний показник фолікулостимулюючого гормону і помірне зниження рівня вітаміну D.

**Висновки.** Виявлено значущі фактори ризику формування метаболічних ускладнень у дівчат з олігоменореєю; а це дає змогу своєчасно спрогнозувати перебіг олігоменореї в більшості хворих вже на ранніх етапах формування зазначеної патології, визначитися стосовно терапії і лікувально-профілактичних заходів у подальшому.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** перебіг олігоменореї, пубертат, ліпідний, вуглеводний профілі, вітамін D, прогноз.

**Risk factors for the development of complicated oligomenorrhea in adolescent girls**

**V.O. Dynnik<sup>1</sup>, O.O. Dynnik<sup>2</sup>, S.V. Novokhatska<sup>1</sup>, A.E. Druzhinina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SI «Institute of Health Care of Children and Adolescents of the NAMS of Ukraine», Kharkiv<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

**The purpose** — to identify significant prognostic criteria for the development of a complicated course of oligomenorrhea.

**Materials and methods.** A clinical and hormonal examination of 64 adolescent girls with oligomenorrhea aged 12–18 was carried out. The following were determined: physical with determination of body mass index, sexual development, parameters of the hormonal background, vitamin D status, lipid spectrum and the state of carbohydrate metabolism.

**Results.** The most informative signs regarding the formation of metabolic complications of the course of oligomenorrhea were selected by determining the informative clinical and anamnestic signs, hormonal indicators and the status of vitamin D. The following clinical parameters, which may indicate a complicated course of oligomenorrhea with disturbances in carbohydrate metabolism, had the greatest overall informativeness: macrosomia at birth; the mother's age is more than 35 years at the time of our patient's birth; in a girl, the age of menarche is up to 11 years, the presence of comorbid pathology (especially cardiovascular disorders) and body weight deficiency. The greatest prognostic significance from the hormonal parameters had high levels of luteinizing hormone, testosterone, total cholesterol, and low estradiol. The clinical, anamnestic and hormonal indicators that may indicate the formation of complications from lipid spectrum disorders were found. It was: deviation of the body weight at birth in both sides, high serum levels of prolactin, cortisol, normative follicle-stimulating hormone, and a moderate decrease in the level of vitamin D.

**Conclusions.** Significant risk factors for the formation of metabolic complications in girls with oligomenorrhea have been identified. Using them makes it possible to timely determine the prognosis of the course of oligomenorrhea in the majority of patients already at the early stages of the formation of this pathology, to decide on therapy and the implementation of therapeutic and preventive measures in the future.

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 SI «Institute of Health Care of Children and Adolescents of the NAMS of Ukraine». The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** the course of oligomenorrhea, puberty, lipid, carbohydrate profiles, vitamin D, prognosis.

Порушення пубертатного періоду пов'язані з підвищеним ризиком пізніших репродуктивних, кардіометаболічних захворювань і навіть скорочення тривалості життя [16,17].

Існують публікації, які свідчать, що олігоменорея (ОМ) є предиктором формування ме-

таболічного синдрому, інсулінорезистентності (ІР), цукрового діабету 2-го типу, синдрому полікістозних яєчників і згодом спричиняє безплідність [7,15].

У репродуктивному віці поширеність серцево-судинної патології в жінок не дуже вели-

ка. Проте саме в підлітковому і ранньому репродуктивному віці формуються фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань. До них належать артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ІР, цукровий діабет тощо [12,14]. Саме в періоді пубертату набуває великого значення виділення дівчат із розладами в ліпідному і/або вуглеводному спектрах, оскільки виявлення саме в цьому віці може бути основою заходів щодо профілактики виникнення в майбутньому серцево-судинної патології, формування синдрому полікістозних яєчників.

Підлітки з метаболічним ризиком повинні спостерігатися з інтенсивним консультуванням і призначенням лікувальної терапії для вирішення як поточних проблем, так і запобігання супутнім захворюванням у майбутньому [9,11].

Порушення менструальної функції за типом ОМ у періоді пубертату може відбуватися як за рахунок «функціонального» нерегулярного менструального циклу, що є наслідком незрілої осі «гіпоталамус-гіпофіз-яєчники», несформованості позитивного зворотного зв'язку естрогенів і гонадотропінів, так і ендокринних порушень, які можуть дебютувати саме в цей віковий період. У літературі є свідчення, що метаболічні ускладнення можуть формуватися в дівчат з ОМ і фізіологічними параметрами індексу маси тіла (ІМТ) [2].

З огляду на поліморфізм клінічних проявів і патогенетичне різноманіття ОМ, можливість розвитку порушень із боку як вуглеводного, так і ліпідного обмінів, тобто формування несприятливого перебігу, для призначення своєчасної терапії вже на ранніх етапах лікування, важливим, на нашу думку, є визначення прогностичної значущості вихідних клініко-анамнестичних, гормональних ознак стосовно ризику появи зсувів у ліпідному та вуглеводному спектрах.

Ускладненням перебігом ОМ вважаємо наявність порушень із боку вуглеводного (формування ІР) і ліпідного спектрів (збільшення атерогенних фракцій). Нами розподілено дівчат-підлітків з ОМ на тих, у кого є ендокринно-метаболічні порушення (зсуви у ліпідному та вуглеводному обмінах) — ендокринно-метаболічна ОМ, і тих, хто їх не має — так звана, «функціональна» ОМ.

Факторами, що спричиняють розвиток у дівчаток ОМ, можуть бути будь-які впливи, починаючи з антенатального періоду, що призводять до розладу адаптаційних механізмів і порушень процесів саморегуляції дитячого організму [1]. Це вказує на необхідність оцінювання функціо-

нування репродуктивної системи враховувати і спадкові фактори.

**Мета** дослідження — виявити значущі прогностичні критерії розвитку ускладненого перебігу ОМ.

### Матеріали та методи дослідження

Здійснено комплексне обстеження 64 дівчат-підлітків віком 12–18 років з ОМ. Визначено рівень фізичного і статевого розвитку, вік появи менархе, обчислено ІМТ. У всіх дівчат вивчено анамнез життя та хвороби, наявність супутньої (мультиморбідної) патології, особливості перебігу вагітності і пологів у матерів цих дівчат. Оцінку гормонального статусу виконано на підставі визначення рівнів гонадотропних (лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів та пролактину) і стероїдних (естрадіолу, тестостерону, кортизолу) гормонів, вітаміну D — (25(ОН)D), який є точною мірою стану вітаміну D в організмі, у сироватці крові в ранкові години натщесерце методом імуноферментного аналізу на фотометрі «Rayto RT 2100C» за допомогою стандартних комерційних наборів фірми «Бест Діагностик» (Київ), відповідно до інструкції із застосування комерційних наборів реактивів. Показники ліпідного спектра крові — загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначено фотометричним методом на фотометрі загальнопризначення з використанням наборів фірми «Cormay Multi». Розрахунок рівня в крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), обчислено за формулами W.T. Friedewald [4]:

$$\begin{aligned} \text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} &= \\ &= \text{ЗХ} - (0,45 \times \text{ТГ}) - \text{ХС ЛПВЩ}; \\ \text{ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)} &= \text{ТГ} / 2,2. \end{aligned}$$

Під час розрахунку інтегрального показника індексу атерогенності (ІА) використано формулу А.М. Клімова [10]:

$$\text{ІА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}.$$

Стан вуглеводного обміну проаналізовано на підставі рівня глікемії (натще), концентрації імунореактивного інсуліну (ІРІ) у венозній крові імуноферментним методом (Rayto RT 2100C) з використанням комерційних наборів реагентів фірми «DRG Instruments GmbH».

(Німеччина). Для розрахунку ІР застосовано математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment — НОМА) з визначенням індексу НОМА-ІР, який розраховано за формулою:

$$\text{НОМА} = (G_0 \times \text{Ins}_0) / 22,5,$$

де  $G_0$  — рівень глюкози плазми крові натще, ммоль/л;

$\text{Ins}_0$  — вміст ІРІ в сироватці крові натще, мкОД/мл.

Наявність ІР у хворих діагностовано за умови рівня НОМА, вищого за 3,5 ум. од.

Усіх дівчат оглянуто суміжними фахівцями: педіатром, ендокринологом, невропатологом, отоларингологом, окулістом. Для визначення інформативних ознак під час розроблення алгоритму прогнозу використано імовірний непараметричний метод статистичного дослідження, заснований на порівнянні частот (імовірностей) розподілу ознак двох станів, виявленні диференційно-прогностичної інформативності ознак і обчисленні прогностичних коефіцієнтів (ПК). Для ранжування ознак за їхньою інформативністю використано інформативну міру Кульбака [13]:

$$ПК = 10 \lg \frac{P(x_y^i / A_1)}{P(x_y^i / A_2)},$$

де  $A_1$  — група хворих дітей без метаболічних ускладнень;

$A_2$  — група хворих дітей з метаболічними ускладненнями,

$P(x_y^i / A_1)$  — імовірність наявності ознаки при ОМ без метаболічних ускладнень;

$P(x_y^i / A_2)$  — імовірність наявності тієї ж ознаки при ОМ з метаболічними ускладненнями.

$$I_j = 10 \lg \frac{P(x_y^i / A_1)}{P(x_y^i / A_2)} \times 0,5 [P(x_y^i / A_1) - P(x_y^i / A_2)],$$

де  $I_j$  — величина загальної інформативності ознаки.

У випадку, якщо  $I_j < 0,3$ , результат є статистично недостовірним.

Щодо інших ця математична процедура не потребує методів багатовимірної статистики та придатна за будь-якої форми розподілу ознак. Порівняно з іншими методами процедура Вальда відносно проста й близька до лікарського мислення у своїй логічній основі.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини щодо застосування в біології та медицині, відповідних законів України. Протокол дослідження ухвалено Комітетом з біоетики та деонтології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (протокол № 6 від 05.09.2022). Інформовану письмову згоду для участі в клінічному дослідженні отримано від усіх пацієнтів та їхніх батьків або опікунів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Оцінювання факторів ризику формування порушень вуглеводного і ліпідного статусу у хворих із різною патологією стає провідним як у розробленні профілактичних програм, так і у визначенні тактики й інтенсивності клінічного втручання.

Для адекватної первинної профілактики метаболічних ускладнень необхідним є своєчасне виявлення груп ризику.

Для прийняття різного роду рішень слід зіставити багато важливих показників. Вирішено з'ясувати такі клініко-анамнестичні та гормональні ознаки перебігу ОМ, які при первинному обстеженні дали б змогу спрогнозувати появу порушень із боку вуглеводного та ліпідного спектрів для своєчасної діагностики і попередження прогресування ускладненого перебігу ОМ при фізіологічному ІМТ та його недостатності.

Завдяки проведеному дослідженню встановлено, що більш ніж у третини дівчат-підлітків з ОМ розвиваються метаболічні порушення. У 43,8% пацієнток перебіг ОМ ускладнений розладами ліпідного, у 31,3% — вуглеводного обмінів.

Є вказівки про пов'язані з вітаміном D зміни глюкорегуляторних факторів, які можуть спричинити гіперглікемію, появу ІР [5,6]. Він є важливим регулятором багатьох метаболічних процесів в організмі, у тому числі обміну ліпідів [8,18].

У результаті застосування неоднорідної послідовності обчислювальної процедури розпізнання Вальда та визначення ПК у дівчат з ОМ виділено такі статистично значущі параметри для вирішення питання стосовно ускладненого та неускладненого перебігу ОМ (табл. 1).

Найбільшу загальну інформативність мали клінічні параметри, які можуть свідчити про ускладнений перебіг ОМ із порушеннями з бо-



Таблиця 1

## Клініко-анамнестичні та гормональні коефіцієнти прогнозування ризику формування інсулінорезистентності

Ознака	Градації ознак	ПК	Загальна інформативність
Вік матері, роки	до 20	-0,30	0,35
	>35	6,69	
Маса тіла при народженні, г	>4000	9,57	1,2
	<2500	3,55	
Мультиморбідна патологія	шлунково-кишкові захворювання	-6,32	1,14
	ендокринна патологія	-3,31	
	серцево-судинні порушення	3,68	
ІМТ	дефіцит	2,82	0,44
	фізіологічний	-1,37	
Вік менархе, роки	≤ 11	6,41	0,31
	12-15	-0,19	
	> 15	0,39	
Лютетінізуючий гормон, мМО/мл	>90 перц	3,29	1,14
	нормативні	-3,24	
	< 10 перц	-1,48	
Естрадіол, нмоль/мл	>90 перц	-1,29	0,34
	нормативні	0,93	
	< 10 перц	2,54	
Тестостерон, нмоль/мл	>90 перц	12,04	3,8
	нормативні	-3,16	
Загальний холестерин, мМО/мл	>5,2	4,23	0,73
	≤ 5,2	1,55	

ку вуглеводного обміну: макросомія при народженні; вік матері від 35 років на момент народження обстеженої пацієнтки; у дівчини — вік менархе до 11 років, наявність коморбідної патології, особливо з боку серцево-судинних розладів, раннє менархе і дефіцит маси тіла. Із гормональних показників найбільшу прогностичну значущість мали високі рівні лютетінізуючого гормону, тестостерону, загального холестерину, низькі — естрадіолу.

Виявлення та подальше спостереження дівчаток із раннім або пізнім менархе та ОМ у підлітковому віці має сприяти первинній профілактиці порушення глюкози натще, цукрового діабету 2-го типу та синдрому гіперінсулінемії-інсулінорезистентності в молодому дорослому віці. Така профілактика в цьому віці здатна попередити прогресування патологічних станів у майбутньому. Раннє менархе також асоціюється з підвищеним ризиком порушень репродуктивного здоров'я, психологічними проблемами, а також зі збільшенням випадків раку молочної залози [3,19].

Клініко-анамнестичні та гормональні показники, що можуть свідчити про формування ускладнень із боку порушень ліпідного спектра, наведено в таблиці 2; ними виявилися: відхи-

лення в обидва боки маси тіла при народженні, високий вміст у сироватці крові пролактину, кортизолу, нормативний показник фолікулостимулюючого гормону і помірне зниження рівня вітаміну D.

Прогнозування ускладненого та неускладненого перебігу ОМ у дівчат-підлітків засновано на сумуванні прогностичних коефіцієнтів. При допустимому відсотку помилок у 5% ( $p < 0,05$ ) досягнення прогностичного порогу (+13) і більше дає змогу прийняти рішення щодо позитивного прогнозу, а (-13) і менше — до умовно негативного прогнозу.

Пороговий коефіцієнт зі знаком «+» свідчить про можливість формування ускладненого перебігу ОМ, а зі знаком «-» — про перебіг ОМ без ускладнень із боку ендокринно-метаболічних порушень. Якщо в процесі додавання прогностичних коефіцієнтів жодний з порогів не досягається, то робиться висновок — «невизначена відповідь». При цьому слід продовжити обстеження дівчат для отримання додаткової інформації.

Перевірку ефективності застосування прогностичних таблиць щодо діагностики ускладненого перебігу ОМ у дівчат-підлітків здійснено на контрольній вибірці у 14 хворих на ОМ.

Таблиця 2

## Клініко-анамнестичні і гормональні коефіцієнти прогнозування ризику формування дисліпідемії

Ознака	Градації ознак	ПК	Загальна інформативність
Маса тіла при народженні, г	>4000	5,92	0,63
	<2500	5,92	
Фолікулостимулюючий гормон, мМО/мл	>90 перц	-2,43	0,44
	нормативні	1,22	
	<10 перц.	-3,68	
Пролактин, мМО/л	>90 перц	6,13	0,54
	нормативні	-0,77	
Кортизол, нмоль/мл	>90 перц	8,13	0,97
	нормативні	-1,08	
Вітамін D, нг/мл	<20	0,11	0,84
	20-30	2,11	
	>30	-5,67	

Результати перевірки розробленої системи дали 72,5% правильних, 16,5% помилкових і 11% невпевнених відповідей, що свідчить про надійність розроблених прогностичних таблиць.

Також використано ще один статистичний метод обробки даних — методику розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ). Важливо, що результатом застосування ВШ є визначення не тільки статистичної значущості зв'язку між фактором і результатом, але і її кількісна оцінка. Тобто з'ясовано частоту несприятливого перебігу ОМ за наявності впливу деяких факторів. Кожний фактор обчислено окремо.

Виявлено, що шансовими перевагами щодо формування ускладненого перебігу ОМ є раннє менархе (ВШ: 1,63; 95% ДІ: 1,72–28,09), відхилення маси тіла при народженні — мікросомія (ВШ: 6,95; 95% ДІ: 1,33–7,49); макросомія (ВШ: 3,36; 95% ДІ: 1,54–21,28), вік матері від 35 років на момент народження обстеженої дівчинки (ВШ: 1,29; 95% ДІ: 1,29–5,72), наявність мультиморбідної патології (ВШ: 6,0; 95% ДІ: 1,43–25,19) і такі гормональні показники, як лютеїнізуючий гормон — високі його значення (ВШ: 4,72; 95% ДІ: 1,10–20,20), високі рівні тестостерону (ВШ: 3,64; 95% ДІ: 1,12–11,79), дефіцит вітаміну D (ВШ: 1,31; 95% ДІ: 1,07–1,60).

Особливої уваги заслуговують пацієнтки групи ризику щодо імовірності формування ускладненого перебігу ОМ. Вони потребують ретельного моніторингу стану вуглеводного та ліпідного спектрів, що дасть змогу своєчасно діагностувати перші ознаки метаболічних змін та призначити адекватну терапію, а також знизити імовірність розвитку серйозної патології в майбутньому.

## Висновки

Виявлено значущі фактори ризику формування метаболічних ускладнень; а це є ефективним інструментом первинної профілактики зазначених порушень. Визначено загальну інформативність для клініко-лабораторних показників щодо подальшого перебігу та очікуваних наслідків ОМ («фізіологічний» перебіг, або формування ендокринно-метаболічних порушень).

Доведено, що для розрахунку індивідуального прогнозу перебігу ОМ велику значущість мають: вік матері на момент народження дитини, вік менархе пацієнтки, наявність у неї дефіциту маси тіла, коморбідної патології, особливо з боку серцево-судинних розладів, концентрація лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів, пролактину, тестостерону, естрадіолу, кортизолу, вітаміну D.

Використання прогностичних формул дає змогу своєчасно спрогнозувати перебіг ОМ у більшості хворих вже на ранніх етапах формування цієї патології, визначитися стосовно терапії і лікувально-профілактичних заходів у подальшому; а це, своєю чергою, зменшить ризик виникнення метаболічних порушень і формування патологічних станів, пов'язаних із ними.

Перспективи подальших досліджень. Заплановано подальші дослідження щодо розроблення алгоритмів лікувально-профілактичних заходів із метою як попередження, так і лікування метаболічних ускладнень, які супроводжують різні порушення менструальної функції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## References/Література

1. Arum VRS, Yuniastuti A, Kasimi OW. (2019). The Relationship of Nutritional Status, Physical Activity, Stress, and Menarche to Menstrual Disorder (Oligomenorrhea). *Public Health Perspective Journal*. URL: <https://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/phjp/article/view/18410>.
2. Aydin Y, Hassa H, Burkankulu D, Arslantas D, Sayiner D, Ozerdogan N. (2015). What is the Risk of Metabolic Syndrome in Adolescents with Normal BMI who have Polycystic Ovary Syndrome? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 28 (4): 271–274. doi: 10.1016/j.jpaga.2014.08.011.
3. Binder AM, Corvalan C, Mericq V et al. (2018). Faster ticking rate of the epigenetic clock is doi associated with faster pubertal development in girls. *Epigenetics*. 13 (1): 85–94. doi: 10.1080/15592294.2017.1414127.
4. Cohn JS, McNamara JR, Schaefer EJ. (1988). Lipoprotein cholesterol concentrations in the plasma of human subjects as measured in the fed and fasted states. *Clinical Chemistry*. 34 (12): 2456–2459. doi: 10.1093/clinchem/34.12.2456.
5. Dong C, Hu X, Tripathi AS. (2022). A brief review of vitamin D as a potential target for the regulation of blood glucose and inflammation in diabetes-associated periodontitis. *Mol Cell Biochem*. 477 (9): 1–12. doi: 10.1007/s11010-022-04445-w.
6. Garbossa SG, Folli F. (2017). Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 18 (2): 243–258. doi: 10.1007/s11154-017-9423-2.
7. Glueck CJ, Woo JG, Khoury PR, Morrison JA, Daniels SR, Wang P. (2015). Adolescent oligomenorrhea (age 14–19) tracks into the third decade of life (age 20–28) and predicts increased cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism*. 64 (4): 539–553. doi: 10.1016/j.metabol.2015.01.005.
8. Gu P et al. (2022). Effects of vitamin D deficiency on blood lipids and bone metabolism: a large cross-sectional study. *MedRxiv*. doi: 10.1101/2022.04.12.22273773.
9. He Y, Zheng D, Shang W, Wang X, Zhao S, Wei Z, Song X, Shi X, Zhu Y, Wang S, Li R, Qiao J. (2020). Prevalence of oligomenorrhea among women of childbearing age in China: A large community-based study. *Womens Health (Lond)*. 16: 1745506520928617. doi: 10.1177/1745506520928617.
10. Klimov AN, Nikulycheva NG. (1999). Lipid and lipoprotein metabolism and ego disorders. *Saint Petersburg*: 512. [Климов АН, Никуличева НГ. (1999). Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Санкт-Петербург: 512].
11. Kostopoulou E, Anagnostis P, Bosdou JK, Spiliotis BE, Goulis DG. (2020). Polycystic ovary Syndrome in Adolescents: Pitfalls in Diagnosis and Management. *Curr Obes Rep*. 9 (3): 193–203. doi: 10.1007/s13679-020-00388-9.
12. Kovalyshyn OA. (2020). Clinical aspects in women with menstrual dysfunction in puberty. *World Science*. 9: 61. doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30122020/7336.
13. Mulesa O, Snytiuk V, Herzanich S. (2020). Metod nechitkoi klasyfikatsii na osnovi poslidovnoho analizu Valda. *Automation of Technological and Business Processes*. 11 (4): 35–42. [Мулеца ОЮ, Снитюк, ВЕ, Герзанич СО. (2020). Метод нечіткої класифікації на основі послідовного аналізу Вальда. Автоматизация технологических и бизнес-процессов. 11 (4): 35–42]. doi: 10.15673/atbp.v11i4.1597.
14. Ongsupharn S, Pantasri T, Lattiwongsakorn W, Morakote N. (2018). The Association between Oligomenorrhea, Onset of Menopause and Metabolic Syndrome in Thai Postmenopausal Women. *J Menopausal Med*. 2: 100–107. doi: 10.6118/jmm.2018.24.2.100.
15. Rajiwade SR, Sagili H, Soundravally R et al. (2018). Endocrine Abnormalities in Adolescents with Menstrual Disorders. *J Obstet Gynecol India*. 68: 58–64. doi: 10.1007/s13224-017-1035-y.
16. Riaz Y, Parekh U. (2021). Oligomenorrhea. *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560575/>.
17. Roa J, Barroso A, Ruiz-Pino F et al. (2018). Metabolic regulation of female puberty via hypothalamic AMPK-kisspeptin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 115 (45): E10758–E10767. doi: 10.1073/pnas.1802053115.
18. Sadeghi R, Eidi MR, Zamani N. (2018). Association of Serum Vitamin D level and Serum lipids Profile. *International Journal of Cardiovascular Practice*. 3 (2): 30–33. doi: 10.21859/ijcp-03203.
19. Shapovalova TV, Shaketova AS. (2020). Profilaktika raka molochnoy zhelezy. *Aktualnyie nauchnyie issledovaniya v sovremennom mire*. 9–5 (65): 113–116. [Шаповалова ТВ, Шакетова АШ. (2020). Профилактика рака молочной железы. Актуальные научные исследования в современном мире. 9–5 (65): 113–116].

## Відомості про авторів:

**Диннік Вікторія Олександрівна** — д.мед.н., заст. директора з наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Адреса: м Харків, пр. Ювілейний 52-а; тел.: (0572) 62-70-71. <https://orcid.org/0000-0002-7692-1856>.

**Диннік Олександра Олександрівна** — к.мед.н., асистент каф. акушерства та гінекології №1 Харківського НМУ.

Адреса: м. Харків, вул. Малиновська, 4. <https://orcid.org/0000-0002-2410-2760>.

**Новохатська Світлана Володимирівна** — аспірант ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Адреса: м Харків, пр. Ювілейний 52-а. <https://orcid.org/0000-0003-1623-973X>.

**Дружиніна Альона Євгенівна** — аспірант ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Адреса: м Харків, пр. Ювілейний 52-а. <https://orcid.org/0000-0002-6699-7865>.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.

УДК 616-071.1+303.687+616-039.3+616.2-002.1+616-036.21+613.95

**З.Р. Кочерга, Р.З. Ган, І.С. Недоступ, В.Г. Глов'як, Б.Н. Ткач, І.В. Котів**

## **Значення контент-аналізу та вербально-комунікативного методу дослідження у вивченні особливостей перебігу гострої респіраторної хвороби novel COVID-19 у дітей**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 35-40; doi 10.15574/PP.2022.91.35

**For citation:** Kocherga ZR, Gan RZ, Nedostup IS, Glovyak VG, Tkach BN, Kotiv IV. (2022). Value of content analysis and verbal-communicative research method in studying the features of the course of acute respiratory disease novel COVID-19 in children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 35-40. doi 10.15574/PP.2022.91.35.

**Мета** — вивчити особливості перебігу COVID-19 за даними контент-аналізу і вербально-комунікативного методу в дітей з інфекцією SARS-CoV-2.

**Матеріали та методи.** Вивчення особливостей перебігу COVID-19 у дітей проведено за допомогою двох методів: контент-аналізу 54 медичних карт стаціонарного хворого та вербально-комунікативного методу шляхом анкетування 53 пацієнтів, із подальшою порівняльною оцінкою цих методів. Інфекцію SARS-CoV-2 діагностовано експрес-методом із набором для тестування «TESTSEALABS». Верифікацію інфекції SARS-CoV-2 здійснено шляхом детекції PHK SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції. Дані обох методів включали вік, стать, епідеміологічний анамнез, скарги, оцінку загального стану, клінічні прояви, форми перебігу захворювання тощо.

**Результати.** Порівняльна оцінка двох методів дослідження показала, що вербально-комунікативний метод порівняно з контент-аналізом дав змогу детальніше вивчити особливості перебігу хвороби в дітей. Зокрема, виявлено, що гарячка в більшості хворих була ремітуючою (значно підвищувалася на вечір), тривалістю понад 5 діб і більше. Діти грудного віку найчастіше мали легеневі прояви: кашель, утруднене носове дихання, задишку в спокої, гарячку, переривчасте ссання груді або відмову від неї, плач, неспокій; у поодиноких випадках — фебрильні судоми. У ранньому та дошкільному віці, крім легневих проявів, виявлено еквівалент аносмії/агевзії — «погана їжа»; високу частоту гастроінтестинальних (біль у животі, нудота, блювання, ацетонурія) і шкірних проявів (ковідний хейліт, ін'єктовані склери, папуло-везикулярне висипання, ковідні пальці). У молодшому і старшому шкільному віці відмічено легший перебіг захворювання. У старшому шкільному віці також найчастіше спостерігалися головний біль, скелетно-м'язовий біль / ломота, біль у горлі, хриплість голосу, аносмія/агевзія, — що нагадувало перебіг COVID-19 у дорослих.

**Висновки.** Порівняльна оцінка контент-аналізу і вербально-комунікативного методу підтвердила, що в медичній практиці для поглибленого вивчення особливостей перебігу COVID-19 ці два методи слід застосовувати в поєднанні як такі, що доповнюють і уточнюють один одного.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Комітетом з етики вищезгаданої установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** контент-аналіз, вербально-комунікативний метод, COVID-19, особливості перебігу, діти.

### **Value of content analysis and verbal-communicative research method in studying the features of the course of acute respiratory disease novel COVID-19 in children**

**Z.R. Kocherga, R.Z. Gan, I.S. Nedostup, V.G. Glovyak, B.N. Tkach, I.V. Kotiv**

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

**The purpose** — to study the peculiarities of the course of COVID-19 according to data of content analysis and the verbal-communicative method among children with SARS-CoV-2 infection.

**Materials and methods.** The study of features of the course of COVID-19 among children was carried out using two methods: content analysis of 54 medical records of inpatients and a verbal-communicative method by surveying 53 patients with further subsequent comparative evaluation of these methods. SARS-CoV-2 infection was diagnosed by an express method with the TESTSEALABS testing kit. Verification of SARS-CoV-2 infection was carried out by detection of SARS-CoV-2 RNA by PCR. The data of both methods included age, sex, epidemiological history, complaints, assessment of the general condition, clinical manifestations, forms of the course of the disease, etc.

**Results.** A comparative assessment of the two research methods showed that the verbal-communicative method, in comparison with the content analysis, made it possible to study in detail the features of the course of disease among children. In particular, the study found that the fever in most patients was remitting (significantly increased in the evening), lasting more than 5 days or more. Infants most often had pulmonary manifestations: cough, difficult breathing through the nose, shortness of breath at rest, fever, intermittent sucking of the breast or refusal of it, crying, restlessness; in isolated cases — febrile convulsions. In early and preschool age, in addition to pulmonary manifestations, the equivalent of anosmia/ageusia — «bad food» was detected; high frequency of gastrointestinal (abdominal pain, nausea, vomiting, acetonuria) and skin manifestations (covid cheilitis, injected sclera, papulo-vesicular rash, covid fingers). A milder course of the disease took place in junior



and senior school age. In high school age, headache, musculoskeletal pain/ache, sore throat, hoarseness of voice, anosmia, ageusia were the most often noted — which resembled the course of COVID-19 in adults.

**Conclusions.** A comparative assessment of content analysis and the verbal communicative method confirmed that in medical practice, for the in-depth study of features of the course of COVID-19, these two methods should be used in combination as complementary and mutually clarifying.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** content analysis, verbal communication method, COVID-19, features of the course, children.

## Вступ

Пандемія COVID-19 поставила перед світовою медичною спільнотою значну кількість нових складних і неочікуваних завдань, які слід успішно вирішувати. Вивчення клінічних проявів інфекції SARS-CoV-2 показало, що вони зумовлені не тільки безпосереднім вірусним ушкодженням клітин-мішеней, але й універсальними механізмами реагування на запалення з розвитком тромбоваскуліту, цитокинового шторму та мультисистемного запального синдрому [13]. Доведено, що патофізіологічний механізм тромбоутворення полягає в гіперактивації тромбоцитів, ендотеліоцитів, системи компліменту та проявляється прискоренням патологічного фібринолізу, маркером якого є підвищений рівень Д-димеру [10]. Крім того, виокремлено лабораторні маркери, які вказують на розвиток цитокинового шторму: цитопенія, підвищений рівень трансаміназ, креатиніну, С-реактивного білка, порушення системи згортання крові по типу системної інтраваскулярної коагулопатії, зростання вмісту IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF тощо. Встановлено, що при цьому підвищення рівня IL-6 є більш значним порівняно з рівнем феритину [11]. Клінічні спостереження показали, що в деяких пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 після «світлого проміжку» розвивається друга хвиля симптомів. На основі цього Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запровадила діагностичні критерії [9] так званого мультисистемного запального синдрому в дітей (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — MIS-C) віком 0–18 років, асоційованого з COVID-19. У подальшому Американський коледж з ревматології (American College of Rheumatology) конкретизував ці критерії, розширивши вік пацієнтів до 21 року, та уточнив характер лихоманки ( $t > 38,00$  C, її тривалість не менше 3 діб). Тому прийнято вважати, що на розвиток MIS-C вказують ураження двох і більше систем (серцево-судинної, центральної не-

рвової, сечостатевої, органів дихання, шлунково-кишкового тракту) і гематологічні прояви за умови виключення інших діагнозів. Також враховано такі лабораторні ознаки інфекційного процесу SARS-CoV-2, як швидкість осідання еритроцитів, прокальцитонін, фібриноген, феритин, лактатдегідрогеназа, нейтропенія, лімфопенія, альбумінопенія тощо. У разі дитячої смерті про можливість розвитку MIS-C слід думати, якщо цей випадок пов'язаний з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 [6]. Проведений вченими аналіз захворюваності засвідчив, що в минулому в структурі гострих респіраторних інфекцій завжди присутні коронавіруси. Проте в результаті медико-генетичних досліджень виявили, що SARS-CoV-2 може бути рекомбінантним коронавірусом невідомого походження [1]. Результати досліджень норвезького вірусолога Birger Sorensen та великобританського Angus Dalglish показали [2], що шипоподібний або спайк-білок SARS-CoV-2 має 6 вставок із 5 характерними ознаками цілеспрямованої маніпуляції. Це дає окремим вченим підстави вважати, що SARS-CoV-2, можливо, є штучно модифікованим вірусом. Експерти ВООЗ у своєму звіті розглянули декілька версій його походження. Але Китай організував масштабну «зачистку» свідчень щодо пандемії COVID-19 і небезуспішно протистояв цілому світу в наукових дискусіях на цю тему. Аналіз захворюваності, проведений китайськими вченими [3,5], виявив, що частка дітей серед захворілих із підтвердженням COVID-19 становить не більше 11%. У роботах вітчизняних вчених [4] показано, що у 84% госпіталізованих дітей (на відміну від дорослих) відмічався середньотяжкий перебіг захворювання. При цьому сприйнятливості до COVID-19 мали діти всіх вікових груп, а необхідність у проведенні інтенсивної терапії частіше виникала в підлітковому віці. Відмічено, що одним з основних факторів, пов'язаних із безсимптомним перебігом COVID-19 у дітей, є вікові особливості їхнього організму, зокрема, зни-

жена експресія гена ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2; angiotensin-converting enzyme — ACE2). Встановлено, що в дітей рецептори ACE2 представлені не тільки в альвеолярних клітинах легеневої тканини, слизовій ротової порожнини, нирках, але й значно частіше — в ентероцитах тонкої кишки, що зумовлює в даному віці маніфестацію COVID-19 саме ентеральними проявами [8]. Відповідно до останніх даних ВООЗ, інфекцію SARS-CoV-2 на початок 2022 року зафіксовано в понад 200 країнах світу. Встановлено, що найтяжчий перебіг і найвищий рівень летальності спостерігаються серед людей похилого віку [7]. При цьому дані щодо епідеміологічних особливостей та клінічних проявів COVID-19 у дітей залишаються обмеженими.

**Мета** дослідження — вивчити особливості перебігу COVID-19 за даними контент-аналізу та вербально-комунікативного методу в дітей з інфекцією SARS-CoV-2.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчення особливостей перебігу коронавірусної хвороби SARS-Cov-2 у дітей проведено за допомогою двох методів: контент-аналізу та вербально-комунікативного методу з їх подальшою порівняльною оцінкою. Контент-аналіз (англ. *content* — зміст, і грец. *analysis* — розкладання) сформувався в середині XX ст. як міждисциплінарний метод вивчення документації та дослідження її специфіки і відмінностей [12]. Він базується на принципі повторюваності певних елементів у документах. Збір первинної вербальної інформації в медицині може також проводитися вербально-комунікативними методами дослідження [14], зокрема анкетуванням, яке є одним із вагомих способів отримання нових уточнених даних/знань під час проведення дослідницької роботи. Тому на першому етапі здійснено ретроспективний контент-аналіз 54 медичних карт стаціонарного хворого (МКСХ) із наступним електронно-паперовим збереженням даних. А на другому етапі застосовано вербально-комунікативний метод дослідження, під час якого збір інформації проведено в реальному часі серед 53 амбулаторних і стаціонарних хворих шляхом анкетування. На момент госпіталізації до стаціонару виконано діагностування інфекції SARS-CoV-2 за допомогою експрес-тесту на виявлення антигену вірусу COVID-19 із набором для тестування «TESTSEALABS» (виробник «Hang-

zhou Testsea Biotechnology Co», LTD). Цей тест базується на швидкому імунохроматографічному аналізі, який дає змогу якісно виявляти антиген вірусу COVID-19 у зразках мазків із носоглотки. Верифікацію проведено як у стаціонарних, так і в амбулаторних хворих шляхом детекції РНК SARS-CoV-2 у мазках із носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у сертифікованих лабораторних центрах. Дані контент-аналізу та вербально-комунікативного методу включали вік, стать, епідеміологічний анамнез, скарги, оцінку загального стану, клінічні прояви, форми перебігу захворювання тощо. Обстеження і лікування пацієнтів виконано згідно з Протоколами Міністерства охорони здоров'я України про «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» і внесених до них змін у подальшому. Після інтерпретації та аналізу отриманих результатів здійснено порівняльну оцінку даних контент-аналізу МКСХ з вербально-комунікативними даними анкет.

**Критерії залучення:** хворі на гостру респіраторну хворобу COVID-19.

**Критерії вилучення:** хворі без верифікації COVID-19 шляхом ПЛР.

Оцінку вірогідності відмінностей середніх величин здійснено за t-критерієм Стьюдента. Відмінності між двома методами прийнято вірогідними при  $p < 0,05$ . Статистичну обробку отриманих даних проведено з використанням програми «Microsoft Office Excel».

Дослідження проведено з дотриманням Закону України про персональні дані (пацієнтам гарантовано деперсоніфікацію результатів обстеження), а також відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Комітетом з етики вищевказаної установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення гендерних особливостей за даними контент-аналізу та вербально-комунікативного методу показало (табл. 1), що на гостру респіраторну хворобу COVID-19 хлопчики хворіли в 1,5 та 1,4 раза частіше за дівчаток (відповідно 59,3% проти 40,7% і 58,5% проти 41,5%;  $p < 0,05$ ). При цьому сприйнятливість до інфекції відмічалася серед усіх вікових груп.

Оцінювання епіданамнезу (табл. 2) методом контент-аналізу встановило, що дже-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віковими періодами та статтю (%)

Віковий період	Контент-аналіз (n=54)		Вербально-комунікативний метод (n=53)	
	хлопчики	дівчатка	хлопчики	дівчатка
Грудний	25,9	7,4	5,7	1,8
Ранній (1–3 роки)	7,4	11,1	13,2	5,7
Дошкільний (4–6 років)	3,8	7,4	7,5	3,8
Молодший шкільний (7–11 років)	7,4	3,8	5,7	5,7
Старший шкільний (12–17 років)	14,8	11,1	26,4	24,5
Усього	59,3	40,7	58,5	41,5
	p<0,05*		p<0,05**	

Примітки: \* — вірогідність між хлопчиками і дівчатками (контент-аналіз); \*\* — вірогідність між хлопчиками і дівчатками (вербально-комунікативний метод).

рело інфекції найчастіше було невідомим (55,6%;  $p<0,001$ ) або ним могли бути члени родини (44,4%). Схожі, але більш уточнені дані, мав вербально-комунікативний метод: найчастіше джерело інфекції було невідомим (28,3%); найрідше — ним були члени родини (9,4%), а також члени сім'ї (батько — 26,4%; мати — 18,9%; інші діти — 17%).

Ретроспективне вивчення 54 МКСХ (контент-аналіз) виявило, що найчастішими скаргами в дітей (табл. 2) були загальна слабкість/в'ялість (81,5%), сухий кашель (70,4%), гіпертермія (55,6%), утруднене дихання (51,9%), нежить (29,6%), головний біль (25,9%), аносмія/агевзія (18,5%) та її еквівалент — «погана їжа». Саме так діти раннього та дошкільного віку пояснювали відмову від раніше улюблених страв. З меншою частотою відмічалися болі в животі (14,8%), нудота (11,1%), блювання (11,1%), ацетонурія в дітей раннього віку (7,4%;  $p<0,001$ ), короткочасні (до 5 разів на день) рідкі випорожнення (11,1%), біль у горлі (11,1%), скелетно-м'язовий біль (11,1%) тощо. Найчастішими клінічними проявами контент-аналізу були легеневі (70,4%;  $p<0,05$ ), значно рідше — гастроінтестинальні (29,6%). На момент госпіталізації до стаціонару загальний стан пацієнтів був оцінений як тяжкий у 18,5% хворих, середньотяжкий — у 81,5% ( $p<0,001$ ).

Вербально-комунікативний метод дослідження (табл. 2), проведений серед 53 пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2, показав, що найчастіше хворі також висловлювали скарги на загальну слабкість/в'ялість (79,3%), гарячку (69,8%), сухий кашель (60,4%), скелетно-м'язовий біль (49,1%;  $p<0,001$ ), головний біль (47,2%;  $p<0,01$ ), утруднене дихання (41,5%), біль у горлі (35,8%;  $p<0,001$ ), охриплість го-

лосу (26,4%;  $p<0,001$ ). Окрім легеневих проявів, у дітей доволі часто відмічалися гастроінтестинальні, серед яких були біль у животі (28,3%;  $p<0,01$ ), часті (до 5 разів на добу) протягом декількох діб) рідкі випорожнення (22,6%;  $p<0,001$ ), нудота (17%), декількаразове блювання (15,1%). У дітей шкільного віку спостерігалися аносмія/агевзія (22,6%), а в дітей раннього та дошкільного віку — їх еквівалент — «погана їжа» (17%). Відмічалися також ін'єктованість склер — «очі, залиті кров'ю» (11,3%;  $p<0,01$ ), ковідний хейліт (7,6%;  $p<0,01$ ), ковідне папуло-везикулярне висипання (3,8%;  $p<0,01$ ), у поодиноких випадках — ковідні пальці (1,9%;  $p<0,001$ ). Захворювання мало легкий перебіг у 34% хворих ( $p<0,001$ ); середньотяжкий — у 43,4%; тяжкий — у 22,6% хворих. Серед клінічних проявів були легеневі (54,7%), скелетно-м'язові (49,1%;  $p<0,001$ ), гастроінтестинальні (45,3%;  $p<0,05$ ), шкірні (11,3%;  $p<0,001$ ).

Порівняльна оцінка двох методів дослідження показала, що вербально-комунікативний метод порівняно з контент-аналізом дав змогу детальніше вивчити особливості перебігу хвороби в дітей. Зокрема, дослідження виявило, що гарячка в більшості хворих була ремітуючою (значно підвищувалася на вечір), тривалістю понад 5 діб і більше. Діти грудного віку найчастіше мали легеневі прояви: кашель, утруднене носове дихання, задишку в спокої, гарячку, переривчасте ссання груді або відмова від неї, плач, неспокій; у поодиноких випадках — фебрильні судоми. У ранньому та дошкільному віці, окрім легеневих проявів, виявлялися такі: еквівалент аносмії/агевзії — «погана їжа»; висока частота гастроінтестинальних (біль у животі, нудота, блювання, ацетонурія) та шкірних проявів (ковідний хейліт,

Таблиця 2

## Клінічна характеристика коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей (%)

Дані опитування, симптоми та клінічні прояви	Контент-аналіз (n=54)	Вербально-комунікативний метод (n=53)
Епіданамнез/джерело інфекції:		
батько	—	26,4
мати	—	18,9
інші діти	—	17
члени родини	44,4	9,4
невідоме	56,6 (p<0,001*)	28,3
Гіпертермія/гарячка	55,6	69,8
Кашель	70,4	60,4
Утруднене дихання	51,9	41,5
Нежить	29,6	20,8
Відчуття стиснення у грудях	14,8	18,9
Аносмія/агевзія	18,5	22,6
Еквівалент аносмії/агевзії — «погана їжа»	14,8	17
Біль у горлі	11,1	35,8 (p<0,001**)
Охриплість голосу	7,4	26,4 (p<0,001**)
Головний біль	25,9	47,2 (p<0,01**)
Скелетно-м'язовий біль / ломота в тілі	11,1	49,1 (p<0,001**)
Біль у животі	14,8	28,3 (p<0,01**)
Нудота	11,1	17
Декількаразове блювання	11,1	15,1
Запах ацетону з рота / ацетонурія	7,4 (p<0,001*)	—
Рідкі випорожнення	11,1	22,6 (p<0,001**)
Ін'єковані склери	5,6	11,3
Ковідний хейліт	3,7	7,6
Ковідні пальці	—	1,9
Папуло-везикулярне висипання	1,8	3,8
Загальна слабкість/в'ялість	81,5	79,3
Сонливість	14,8	20,8
Фебрильні судоми (до 1 року)	3,7	—
<b>Клінічні прояви COVID-19</b>		
Легеневі	70,4 (p<0,05*)	54,7
Гастроінтестинальні	29,6	45,3 (p<0,05**)
Скелетно-м'язові	14,8	49,1 (p<0,001**)
Шкірні	1,8	11,3 (p<0,001**)
<b>Перебіг захворювання</b>		
Легкий	—	34 (p<0,001**)
Середньої тяжкості	81,5 (p<0,001*)	43,4
Тяжкий	18,5	22,6

Примітки: \* - вірогідність між 1 і 2-м методами; \*\* — вірогідність між 2 і 1-м методами.

ін'єковані склери, папуло-везикулярне висипання, ковідні пальці). У молодшому і старшому шкільному віці відмічався легший перебіг захворювання. Також у старшому шкільному віці найчастіше зустрічалися головний біль, скелетно-м'язовий біль / ломота, біль у горлі, охриплість голосу, аносмія/агевзія, — що нагадувало перебіг COVID-19 у дорослих.

Особливості перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дітей за даними контент-аналізу та вербально-комунікативного методу наведено в таблиці 2.

Отже, контент-аналіз дає змогу об'єктивно вивчати клініко-анамнестичні дані МКСХ. При цьому лікар у своїй щоденній практи-

ці повинен дотримуватися певного хронометражу. Тоді як при вербально-комунікативному методі для збору клініко-анамнестичних даних часові рамки значно ширші. Саме це допомагає виявляти особливості клінічного перебігу, а в подальшому — прискорювати діагностику COVID-19 під час наступних хвиль пандемії.

## Висновки

Контент-аналіз і вербально-комунікативний метод показали, що серед обстежених пацієнтів в 1,5 та 1,4 раза частіше хворіли хлопчики порівняно з дівчатками (p<0,05), що мог-



ло вказувати на гендерні особливості перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дітей.

Контент-аналіз встановив, що найчастішими клінічними проявами COVID-19 у дітей були легеневі (70,4%;  $p < 0,05$ ), значно рідше — гастроінтестинальні (29,6%). На аносмію/агевзію скаржилися діти шкільного віку (14,8%), тоді як у дітей раннього та дошкільного віку спостерігався їх еквівалент — «погана їжа» (18,5%).

Вербально-комунікативний метод показав, що в дітей, окрім легеневих (54,7%) і гастроінтестинальних проявів (45,3%;  $p < 0,05$ ), доволі часто відмічалися скелетно-м'язовий (49,1%;  $p < 0,001$ ), головний біль (47,2%;  $p < 0,01$ ),

біль у горлі (35,8%;  $p < 0,001$ ), охриплість голосу (26,4%;  $p < 0,001$ ), ін'єкція склер (11,3%;  $p < 0,00$ ), ковідний хейліт (7,6%;  $p < 0,01$ ), папуло-везикулярне висипання (3,8%;  $p < 0,01$ ), у поодиноких випадках — ковідні пальці (1,9%;  $p < 0,001$ ).

Порівняльна оцінка контент-аналізу і вербально-комунікативного методу підтвердила, що в медичній практиці для поглибленого вивчення особливостей перебігу COVID-19 ці два методи слід застосовувати в поєднанні як такі, що доповнюють та уточнюють один одного.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Becker RC. (2020, Oct). COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. J Thromb Thrombolysis. 50 (3): 499–511. doi: 10.1007/s11239-020-02230-4. PMID: 23700024; PMCID: PMC7373848.
- Brodin P. (2020). Why is Covid-19 so mild in children? Acta Paediatr. 109 (6): 1082–1083. doi: 10.1111/apa.15271.
- ECDC. (2020). European Centre for Disease Prevention and control. Rapid Risk Assessment. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children — 15 May 2020. ECDC: Stockholm: 1–18. URL: <https://www.ecdc.europa.eu>.
- Henderson NA, Canna SW, Friedman KG et al. (2020). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hiperinflammation in COVID-19. Version 2. Arthritis Rheumatol. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art41616>.
- Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB et al. (2020). Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. J. Allergy Clin. Immunol. 146 (1): 203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
- Khodak LA, Ohienko VI, Bilokonova LA, Deineka NG. (2020). Features of the new coronavirus infection Covid-19 in children. Infectious diseases. 4 (10): 41–45. [Ходак ЛА, Огієнко ВІ, Білоконова ЛА, Дейнека НГ. (2020). Особливості нової коронавірусної інфекції Covid-19 у дітей. Інфекційні хвороби. 4 (10): 41–45]. doi: 10.11603/1681-2727.2020.4.11895.
- Lu X, Zhang L, Du H et al. (2020). SARS-CoV-2 infection in children. New England Jour. of Medicine. 382 (17): 1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- McGonagle D, Sharita K, O'Regan A, Bridgewood Ch. (2020). The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome — Like Diseases. Pub.Med.gov. 19 (6): 102–537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
- Oshlyanska OA, Okhotnikova OM, Zakharchuk OV, Rusak SO. (2021). Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: a new disease or a syndrome? On the example of a clinical case. Ukrainian Journal of Rheumatology. 2 (84): 1–10. [Ошлянська ОА, Охотнікова ОМ, Захарчук ОВ, Русак СО. (2021) Мультисистемний запальний синдром, асоційований з інфекцією SARS-CoV-2, у дітей: нова хвороба чи синдром? На прикладі клінічного випадку. Український ревматологічний журнал. 2 (84): 1–10]. doi: 10.32471/rheumatology2707-6970.84.16528.
- Pidru4niki. (2022). Educational materials online. Content analysis as an expert diagnostic procedure. [Pidru4niki. (2022). Навчальні матеріали онлайн. Контент-аналіз як експертно-діагностична процедура]. URL: <https://pidru4niki.com>.
- Shchelkanov MYu, Polova AYU, Dedkov VG et al. (2020). History of study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). Infection and immunity. 10 (2): 221–246. [Щелканов МЮ, Полова АЮ, Дедков ВГ и др. (2020). История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 10 (2): 221–246]. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
- Sorensen B, Dalglish A, Susrud A. (2020, Jul 1). The Evidence which Suggests that is No Naturally Evolved Virus. A reconstructed Historical Aetiology of the SARS-CoV-2 Spike. Diovacc-19 in QRB. Immunor and St. George University of London. The Evidence No Nat. Oslo and London: 1–8. URL: <https://minervanett.no>.
- Weblib. (2022). General characteristics of verbal and communicative research methods. 2016–2022. [Weblib. (2022). Загальна характеристика вербально-комунікативних методів дослідження. 2016–2022] URL: <http://weblib.pp.ua/verbalno-kommunikativnyie-metodyi-16049.html>.
- World Health Organization. (2022, Feb 8). Coronavirus Diseases (COVID-19): Situation Reports - WHO. URL: <https://www.who.int/disease/situ>.

## Відомості про авторів:

**Кочерга Зоряна Ростиславівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

<https://orcid.org/0000-0000-0964-8463>.

**Ган Роман Зіновійович** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

<https://orcid.org/0000-0002-7601-3065>.

**Недоступ Ірина Степанівна** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

<https://orcid.org/0000-0002-8984-3650>.

**Глов'як Віталій Григорович** — асистент каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

<https://orcid.org/0000-0002-6599-0127>.

**Ткач Богдана Несторівна** — асистент каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

<https://orcid.org/0000-0002-8062-6489>.

**Котів Ірина Василівна** — асистент каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

<https://orcid.org/0000-0002-9982-1225>.

Стаття надійшла до редакції 18.05.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.

УДК 616.34-008.13/.15-085.246.1-036.8-053.2

М.О. Семен<sup>1</sup>, О.Л. Личковська<sup>1</sup>, В.Д. Семен<sup>2</sup>, А.Й. Малахова<sup>3</sup>

## Ефективність застосування пробіотиків у дітей з синдромом подразненого кишечника: питання оптимальної тривалості лікування

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна<sup>2</sup>КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», м. Львів, Україна<sup>3</sup>ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 41-47; doi 10.15574/PP.2022.91.41

**For citation:** Semen MO, Lychkovska OL, Semen VD, Malakhova AJ. (2022). Efficiency of probiotics in children with irritable bowel syndrome: optimal duration of the treatment. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 41-47. doi 10.15574/PP.2022.91.41.

З позицій біопсихосоціальної моделі медицини, синдром подразненого кишечника (СПК) є гетерогенним розладом, оскільки на його формування впливають численні фактори в різних комбінаціях. Однак при будь-яких клінічних варіантів СПК до схем лікування входять пробіотики, що діють на метаболічну та імунну активність, бактеріальну колонізацію кишечника та його моторику.

**Мета** — вивчити ефективність застосування пробіотиків, що містять лактобактерії (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938), при різних варіантах СПК у дітей; визначити оптимальну тривалість курсу лікування.

**Матеріали та методи.** До дослідження залучено 114 дітей віком 6–12 років із діагнозом СПК, встановленим відповідно до Римських критеріїв IV. Інтенсивність клінічних проявів до початку лікування та в динаміці оцінено з використанням чотирибальної шкали Лайкєрта. Визначення концентрації фекального кальпротектину проведено за допомогою комерційних лабораторних наборів «Ridascreen» («R-Biopharm AG», Німеччина) методом імуноферментного аналізу. Для статистичної обробки отриманих даних використано програмне забезпечення «Microsoft Excel 2016» і «GraphPad Prism 5».

**Результати.** Наше дослідження підтверджує гетерогенність СПК у дітей не лише за клінічним варіантом, але й за фактором, що спровокував дебют розладу. Стресасоційований СПК характеризується вищою частотою та інтенсивністю астеновегетативного синдрому ( $p=0.0003$ ). При постінфекційному варіанті СПК натомість більш виражене субклінічне запалення слизової оболонки кишки, про що свідчать вищі показники фекального кальпротектину ( $p=0.0003$ ). При контролі через 10 діб і 1 місяць на тлі достовірного зниження інтенсивності клінічних проявів або повного їх зникнення рівень фекального кальпротектину все ж залишався підвищеним.

**Висновки.** Ефективність застосування лактобактерій при всіх клінічних варіантах СПК у дітей підтверджується позитивною динамікою клінічних проявів і концентрації фекального кальпротектину. Оптимальна тривалість курсу пробіотикотерапії має становити не менше 1–3 місяці, навіть за відсутності клінічних симптомів.

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:** синдром подразненого кишечника, діти, біопсихосоціальна модель медицини, фекальний кальпротектин, лактобактерії.

### Efficiency of probiotics in children with irritable bowel syndrome: optimal duration of the treatment

M.O. Semen<sup>1</sup>, O.L. Lychkovska<sup>1</sup>, V.D. Semen<sup>2</sup>, A.J. Malakhova<sup>3</sup><sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine<sup>2</sup>Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OHMATDYT», Ukraine<sup>3</sup>Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine, Lviv

Following the biopsychosocial model of medicine, irritable bowel syndrome (IBS) is a heterogeneous disorder, which is caused by multiple factors in different combinations. However, in most clinical cases probiotics are included in the treatment of IBS due to their influence on intestinal bacterial colonization, and immune, metabolic and motoric activity of the gut.

**The purpose** — to evaluate the efficiency of probiotics (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938) in children with IBS and to determine the optimal duration of the treatment.

**Materials and methods.** We examined 108 children aged 6–12 years with a verified diagnosis of IBS, according to Rome criteria IV. Assessment of the main clinical symptoms was obtained by 4-point Likert scale. Enzyme immunoassay RIDASCREEN Calprotectin (R-Biopharm AG, Germany) was used for the quantitative determination of calprotectin in stool samples. Data were processed using Microsoft Excel 2016 and analysed with GraphPad (Prism 5.0).

**Results.** Our study revealed the heterogeneity of IBS in children not only according to clinical subtype, but also due to the trigger factor of the disorder. Patients with stress-related IBS were characterized by the higher level of asthenic syndrome and autonomic dysfunction ( $p=0.0003$ ). In contrast, children with post-infectious IBS had higher concentration of fecal calprotectin, which is a result of low-grade intestinal inflammation ( $p=0.0003$ ). After 10 days and 1 month since the beginning of treatment, we have observed a significant decrease in the severity of clinical syndromes, but the level of fecal calprotectin remained elevated.

**Conclusions.** The efficiency of probiotics was confirmed by positive dynamics of clinical signs and the level of fecal calprotectin in children with various clinical subtypes of IBS. Even in the absence of any symptoms, the optimal duration of the use of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in children with IBS should be 1–3 months.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, children, biopsychosocial model of medicine, fecal calprotectin, *Lactobacillus*.

## Вступ

Синдром подразненого кишечника (СПК) — це функціональний гастроінтестинальний розлад, який відповідно до Римських критеріїв IV діагностують за наявності рекурентного абдомінального болю, пов'язаного з актом дефекації, а також порушень частоти і/або консистенції випорожнень [20]. Для остаточної верифікації діагнозу вищенаведені скарги повинні утримуватись як мінімум один раз на тиждень упродовж трьох місяців із початком клінічної картини протягом останніх шести місяців [20]. Залежно від домінуючого типу випорожнень, який визначають за допомогою Бристольської шкали форми калу, СПК класифікують на чотири субтипи: СПК з переважанням закріпів (СПК-С), СПК з переважанням проносів (СПК-Д), СПК з чергуванням закріпів і проносів (СПК-М) та некласифікований варіант (СПК-У) [10]. Поширеність СПК серед дитячого населення значно варіює залежно від регіону та етнічної групи і становить від 3,5% до 22,6% [8]. СПК, як і інші функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР), часто супроводжуються психоемоційними порушеннями, які значно погіршують якість життя дітей та їхніх сімей, що збільшує кількість звернень по медичну допомогу та створює суттєве навантаження на систему охорони здоров'я [14].

Відповідно до біопсихосоціальної моделі медицини, СПК є гетерогенним розладом, оскільки на його формування впливають численні фактори в різних комбінаціях [3]. На сьогодні зрозуміло, що основою виникнення СПК є порушення двосторонніх взаємодій на осі «кишечник — центральна нервова система». Вісцеральна гіперчутливість, розлади моторики, дисфункція автономної нервової системи, субклінічне запалення з порушенням бар'єрної функції кишечника, зміни якісного та кількісного складу мікробіому є ключовими ланками в патофізіології розладу [8]. Незважаючи на значну кількість проведених наукових досліджень, деякі питання щодо вкладу окремих факторів ризику у виникнення СПК як у дорослих, так і в дітей все ж залишаються невирішеними.

Встановлення діагнозу СПК відбувається на основі клінічних симптомів відповідно до Римських критеріїв IV, проте діагностичний пошук лікаря передбачає виключення органічної патології, що потребує низки лабораторно-інструментальних досліджень. Одним із найбільших поширених та інформативних методів є визначення концентрації фекального кальпротек-

тину з метою виявлення запального процесу в кишечнику [19]. Кальпротектин, що належить до групи S-100 протеїнів, здатний зв'язувати кальцій та цинк та вперше був виділений із нейтрофілів периферичної крові [18]. Основна кількість кальпротектину в організмі знаходиться в цитозолі нейтрофілів, у менших концентраціях він міститься в макрофагах і моноцитах [1,18]. Кальпротектин бере участь у біохімічних процесах, що забезпечують диференціацію клітин, імунну регуляцію, апоптоз та запальну реакцію, і належить до групи гострофазових білків [18,19]. Зокрема, виявлення кальпротектину в калі є наслідком міграції нейтрофілів у слизову оболонку кишечника як відповідь на інфекцію і/або запальний процес [1]. На сьогодні визначення фекального кальпротектину широко застосовується в педіатричній практиці як неінвазивний скринінговий метод для диференційної діагностики запальних і функціональних захворювань кишечника, а також для моніторингу стану пацієнтів під час і після проведеної терапії [5].

Підхід до лікування СПК має бути комплексним, симптоморієнтованим та включати, крім дієтичної корекції та фармакологічних засобів, психоедукацію дітей та батьків, психотерапевтичні втручання, релаксаційні методики тощо [8]. Гетерогенність цього розладу є однією з причин низької ефективності терапії [3]. Однак при будь-якому клінічному варіанті СПК до схем лікування входять пробіотики, що діють на метаболічну та імунну активність, бактеріальну колонізацію кишечника та його моторику [9]. Сучасні наукові дані доводять вплив пробіотиків не лише на шлунково-кишковий тракт, але й на розвиток нервової системи, психоемоційний стан і настрої пацієнта, оскільки мікробіота є безпосередньо залученою у функціонування осі «центральна нервова система — кишечник» [4,9].

У літературі наведено значну кількість досліджень, які оцінювали ефективність застосування пробіотиків у дітей із ФГІР. Зокрема, Giannetti та співавт. довели позитивний ефект комбінації *Bifidobacterium infantis* M-63, *breve* M-16V, *longum* BB536, яку застосовували протягом 6 тижнів, зокрема, зменшення інтенсивності больового синдрому та поліпшення якості життя в дітей з СПК [11]. В іншому дослідженні, проведеному Kianifar та співавт., призначення *Lactobacillus GG* дітям із СПК упродовж 4 тижнів знизило кількість епізодів абдомінального болю та поліп-

шило показники функціональної шкали [13]. Jadresin та співавт. виявили ефективність застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 протягом 12 тижнів у разі лікування функціонального абдомінального болю в дітей, зокрема, суттєве зменшення інтенсивності болювого синдрому під час терапії, що утримувалося ще впродовж місяця після завершення курсу [12]. Раніше нами також проведено дослідження впливу пробіотики, що містив *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, у комплексному лікуванні СПК у дітей. Відзначено, що його застосування впродовж одного місяця сприяло ранній ліквідації клінічних симптомів і нормалізації вмісту основних фекальних маркерів запалення [17]. Проте на сьогодні немає чітких рекомендацій щодо тривалості курсу пробіотикотерапії в дітей з СПК.

**Мета** дослідження — вивчити ефективність застосування пробіотиків, що містять лактобактерії (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938), при різних варіантах СПК у дітей; визначити оптимальну тривалість курсу лікування.

### Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 114 дітей — пацієнтів Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» з діагнозом СПК, встановленим відповідно до Римських критеріїв IV [20], віком від 6 років до 12 років, серед них було 56 (51,85%) дівчаток і 52 (48,15%) хлопчики. До участі в дослідженні залучено дітей без супутньої патології. Батьками пацієнтів підписано інформовані згоди щодо участі в дослідженні, ухвалені комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 7 від 26.10.2020). Не завершили участь у дослідженні 6 дітей: четверо — через відмову батьків з'явитися на повторний огляд, в однієї діагностовано хворобу Крона, ще в однієї — целиацію. У 48 (44,5%) пацієнтів визначено СПК із закрепами, у 24 (22,2%) — СПК з проносами, а у 36 (33,3%) — СПК з чергуванням закрепів і проносів. Обстеження дітей включало клініко-анамнестичну оцінку їхнього стану, загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові та ультразвукове дослідження внутрішніх органів, копрологічне дослідження калу, виключення гельмінтозів, посів калу, скринінг целиації (за показаннями), визначення фекального кальпротектину. У разі наявності хоча б одного з «тривожних» симптомів дитину

виключали із групи дослідження та проводили додаткові обстеження.

Усім пацієнтам призначено протокольную симптоморієнтовану терапію залежно від клінічного варіанта розладу (спазмолітики, регулятори моторики, ентеросептики, ентеросорбенти, піногасники, пребіотики тощо), тривалість лікування становила 7–10 діб. Також із першої доби дітям призначено пробіотик, який містив лактобактерії *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Препарат приймали по 1 таблетці (100 млн життєздатних бактерій) 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі, упродовж 3 місяців. Отже, з 7–10-ї доби діти фактично отримували монотерапію пробіотиком і лише епізодично, «на вимогу», симптоматичну терапію в разі повернення клінічних симптомів. У жодному випадку не отримано повідомлень про побічні ефекти, пов'язані із застосуванням *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Ефективність лікування оцінено за динамікою болювого, диспептичного та астеновегетативного синдромів із використанням чотирибальної шкали Лайкерта до початку лікування, через 10 діб, 1 місяць та 3 місяці: 0 балів — симптому немає; 1 бал — симптом виражений слабо, не впливає на звичайну активність пацієнта; 2 бали — симптом виражений помірно, впливає на повсякденну активність пацієнта; 3 бали — симптом значно виражений, ускладнює звичну життєдіяльність дитини [16].

**Дослідження фекального кальпротектину.** Визначення концентрації фекального кальпротектину проведено за допомогою комерційних лабораторних наборів «Ridascreen» («R-Biopharm AG», Німеччина) методом імуноферментного аналізу. Забір зразків калу здійснено чотири рази: на момент госпіталізації пацієнта до стаціонару до початку лікування, через 10 діб, через 1 місяць і через 3 місяці. Підвищеним прийнято показник кальпротектину понад 50 мкг/г калу. Концентрацію кальпротектину вище 200 мкг/г калу визначено показанням для подальшого діагностичного пошуку. Дослідження зроблено на базі ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (директор — професор, д.мед.н. Гнатейко О.З.).

**Статистичні методи.** Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Excel 2016» і «GraphPad Prism 5» загальноприйнятими методами математичної статистики. Кількісні змінні представлені за допомогою середнього значення і стандартного відхилення (показники, що характеризують групу пацієнтів),



Характеристика обстежених пацієнтів із синдромом подразненого кишечника, Mean±SD

Показник	Дослідна група (n=108)
Хлопчики, абс. (%)	52 (51,85%)
Дівчатка, абс. (%)	56 (48,15%)
Вік, років, mean±SD	8,6±1,9
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м²	16,2±2,0
Клінічний варіант СПК, абс. (%):	
— з переважанням закрепів	48 (44,5%)
— з переважанням проносів	24 (22,2%)
— чергуванням закрепів/проносів	36 (33,3%)
Середня тривалість СПК, років	2,2±1,1
Дебют захворювання, абс. (%):	
— стрес	48 (44,4%)
— після кишкової інфекції	60 (55,6%)

Примітка: n — кількість обстежених дітей.

за допомогою середнього значення і стандартного відхилення похибки середнього (клінічні прояви, оцінені за шкалою Лайкерта), а також за медіаною і 25 та 75 процентилями (фекальний кальпротектин). Якісні змінні відображено за допомогою відсотків. Для параметричних змінних вірогідність різниці між середніми величинами у вибірках визначено за допомогою параметричного тесту Стюдента (для порівняння між групами) та за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA (для порівняння в динаміці). Для непараметричних змінних вірогідність різниці між медіанами у вибірках виявлено за допомогою непараметричного тесту Манна—Уїтні (для порівняння між групами) і за допомогою тесту Крускала—Уолліса (для порівняння в динаміці). За рівень статистичної значущості прийнято значення  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 108 дітей з СПК віком від 6 до 12 років, 51,85% дівчаток і 48,15% хлопчиків. Середня тривалість розладу на час діагностики

становила  $2,2 \pm 1,1$  року. Оцінено анамнез і виявлено, що провокуючим фактором дебюту розладу в 48 (44,4%) пацієнтів був стрес (позначено нами як стресасоційований СПК). Перенесений стрес батьки переважно пов'язували з проблемами в сім'ї, труднощами в школі та конфліктами з однолітками. У 46 (42,6%) пацієнтів діагностовано постінфекційний СПК, при якому провокуючим фактором була перенесена кишкова інфекція. Також до цієї групи залучено 14 (13%) дітей, батьки яких пов'язували появу симптомів із призначенням антибактеріальної терапії, що не вкладались у критерії діагностики антибіотикасоційованої діареї, але відповідали Римським критеріям IV СПК (табл. 1).

Больовий абдомінальний синдром, порушення частоти і/або консистенції випорожнень спостерігали у всіх пацієнтів. Найчастішою (74,1%) локалізацією болю була параумбілікарна ділянка; рідше — права (6,5%) й ліва (11,1%) клубові ділянки; 8,3% дітей скаржилися на біль у нижніх відділах живота без чіткої локалізації. Усі пацієнти зазначали про тимчасове полегшення чи навіть про повне зникнення болю після дефекації і/або відходження газів. Диспептичні прояви у вигляді метеоризму, відчуття тиску та бурчання в животі мали 72,2% дітей. Достовірної різниці між інтенсивністю больового та диспептичного синдромів, оцінених за чотирибальною шкалою Лайкерта, не виявлено ні залежно від домінуючого типу випорожнень, ні від провокуючого фактора СПК. Астеновегетативний синдром проявлявся постійним відчуттям втоми (68,5%), головним болем (44,4%), розладами сну (32,4%), дратівливістю (23,1%), емоційною лабільністю (20,37%). Поширеність та інтенсивність астеновегетативного синдрому суттєво переважала в дітей із стресасоційованим СПК

Динаміка вираженості клінічних проявів, оцінених за чотирибальною шкалою Лайкерта, у дітей із постінфекційним та стресасоційованим синдромом подразненого кишечника, до та під час лікування,  $M \pm SE(M)$

Клінічні прояви	До лікування	Через 10 діб	Через 1 місяць	Через 3 місяці
<b>Постінфекційний СПК</b>				
Больовий синдром	2,45±0,08	1,55±0,08***	1,05±0,09***	0,55±0,07***
Диспептичний синдром	2,55±0,08	1,57±0,07***	1,15±0,06***	0,63±0,06***
Астеновегетативний синдром	1,42±0,08	1,23±0,07***	0,95±0,08***	0,53±0,06***
<b>Стресасоційований СПК</b>				
Больовий синдром	2,36±0,09	1,54±0,08***	1,04±0,08***	0,75±0,10***
Диспептичний синдром	2,42±0,09	1,69±0,08***	1,31±0,08***	0,85±0,07***
Астеновегетативний синдром	2,19±0,10###	1,81±0,07***#	1,31±0,07***#	0,81±0,08***#

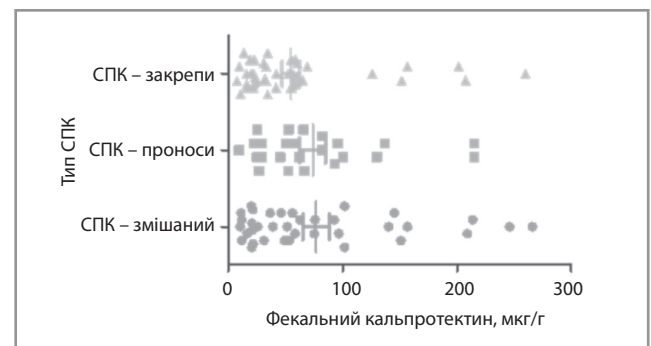
Примітки: \*\*\* — достовірність різниці між показниками в динаміці; # — достовірність різниці між показниками під час порівняння між групами (постінфекційний та стресасоційований СПК).

( $p \leq 0,0001$ ), (табл. 2). Залежності клінічних проявів та їх тяжкості від домінуючого типу випорожнень не виявлено.

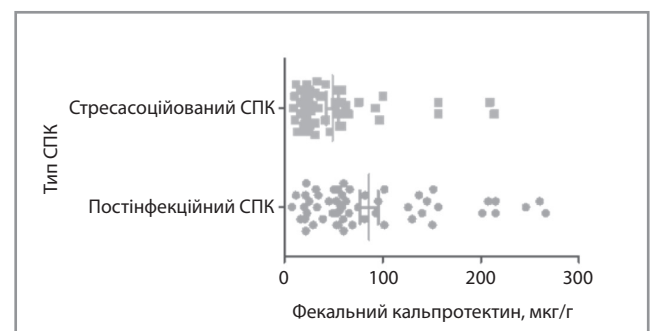
Через 3 місяці після початку лікування 44,4% дітей були практично безсимптомними. Слід зазначити, що в пацієнтів зі стресасоційованим СПК позитивна динаміка була менш вираженою впродовж усього часу спостереження, а при контролі через 3 місяці тяжкість диспептичного та астеновегетативного синдромів у цій групі була достовірно вищою порівняно з постінфекційним СПК.

Рівень фекального кальпротектину в дітей із СПК був вищим від нормативного значення і становив за медіаною 52,0 мкг/г калу (22,9; 78,7). Отримані результати відповідають літературним даним, зокрема Y.J. Choi та співавт. також відзначили підвищення кальпротектину в пацієнтів порівняно з контролем ( $83,5 \pm 164,7$  мкг/г калу проти  $17,8 \pm 10,9$  мкг/г калу) [5]. Також дослідження R.J. Shulman та співавт. показало вищий показник фекального кальпротектину в групі дітей із СПК порівняно з контрольною ( $65,5 \pm 75,4$  мкг/г калу проти  $43,2 \pm 39,4$  мкг/г калу) [21]. Однак у 9 дітей нами виявлено концентрацію кальпротектину  $\geq 200$  мкг/г калу, що розцінювалось як показання до подальших діагностичних досліджень. У 7 випадках прийнято рішення про необхідність проведення ендоскопічного обстеження кишечника з біопсією, в 1 дитини діагностовано хворобу Крона. У 6 пацієнтів за результатами колоноскопії та гістологічного дослідження біоптату не виявлено патологічних змін, що дало змогу верифікувати діагноз СПК. Ще в 1 дитини з помірно підвищеним рівнем кальпротектину діагностовано целиацію.

Аналіз концентрації фекального кальпротектину залежно від домінуючого типу випорожнень за допомогою дисперсійного аналізу (непараметричного тесту Крускала–Уолліса) не показав достовірних відмінностей між трьома групами (рис. 1). Проте суттєву різницю рівня кальпротектину відмічено при порівнянні груп дітей із переважанням проносів і закрепів



**Рис. 1.** Розподіл показників фекального кальпротектину в дітей із синдромом подразненого кишечника залежно від домінуючого типу випорожнень (клінічного субтипу розладу)



**Рис. 2.** Розподіл показників фекального кальпротектину залежно від провокуючого фактора у виникненні розладу

( $60,6$  (29,3; 94,9) мкг/г калу проти  $34,5$  (22,1; 59,6) мкг/г калу), ( $p=0,03$ ). Такі результати можна пояснити тим, що саме СПК з домінуванням проносів частіше виникає внаслідок субклінічного запалення в кишечнику [7]. Дослідження Choi та співавт., проведене серед дітей віком 4–16 років із СПК, показало достовірно вищий рівень кальпротектину в групі із переважанням проносів порівняно з іншими клінічними варіантами розладу [5].

Також проаналізовано концентрацію фекального кальпротектину залежно від домінуючого провокуючого фактора у виникненні СПК. Як показано на рисунку 2, рівень кальпротектину в дітей із постінфекційним СПК був практично вдвічі вищим, ніж у пацієнтів зі стресасоційованим розладом (по медіані  $60,0$  (35,6; 129,0) мкг/г калу проти  $31,2$  (21,1; 58,7) мкг/г калу), ( $p=0,0003$ ). Подібні дані, наведені в досліджен-

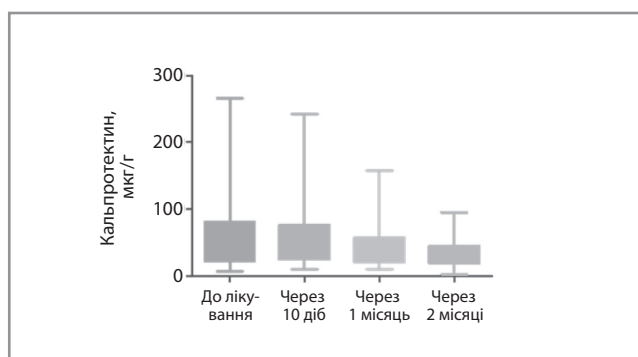
Таблиця 3

**Динаміка вираженості клінічних проявів синдрому подразненого кишечника, оцінених за чотирибальною шкалою Лайкерта, у дітей до та під час лікування,  $M \pm SE$  (M)**

Клінічні прояви	До лікування	Через 10 дб	Через 1 місяць	Через 3 місяці
Больовий синдром	$2,41 \pm 0,06$	$1,55 \pm 0,06^{***}$	$1,05 \pm 0,06^{***}$	$0,64 \pm 0,06^{***}$
Диспептичний синдром	$2,49 \pm 0,06$	$1,62 \pm 0,05^{***}$	$1,22 \pm 0,05^{***}$	$0,73 \pm 0,05^{***}$
Астеновегетативний синдром	$1,76 \pm 0,07$	$1,49 \pm 0,06^{***}$	$1,11 \pm 0,06^{***}$	$0,66 \pm 0,05^{***}$

Примітка: \*\*\* — достовірність різниці між показниками в динаміці.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



**Рис. 3.** Динаміка рівня фекального кальпротектину в дітей із синдромом подразненого кишечника до та під час лікування

ні David та співавт., в якому порівнювали показники фекального кальпротектину за допомогою напівкількісних тестів, показують, що в дорослих пацієнтів із постінфекційним СПК частіше виявлявся позитивний результат, аніж у хворих із непостінфекційним варіантом розладу [6]. На сьогодні постінфекційний СПК патогенетично асоціюється з персистуючим пошкодженням слизової оболонки, гіперплазією ентерохромафінних клітин і підвищеною проникністю стінки кишечника [2]. Для пацієнтів із постінфекційним варіантом розладу характерними є менша частота й вираженість психоемоційних порушень, кращий прогноз щодо лікування та якості життя [15]. Отже, зважаючи на гетерогенність СПК, під час планування терапії важливо акцентувати увагу на провокуючий фактор у виникненні розладу.

Для вивчення ефективності застосування пробіотиків, що містять лактобактерії, при СПК та визначення оптимальної тривалості курсу лікування нами проаналізовано динаміку клінічних проявів і рівня фекального кальпротектину впродовж 3 місяців із контролем через 10 діб, 1 місяць і 3 місяці від початку терапії. У всіх пацієнтів інтенсивність больового, диспептичного та астеновегетативного синдромів, оцінена за чотирибальною шкалою Лайкерта, вірогідно відрізнялася від вихідного рівня вже через 10 діб ( $p \leq 0,0001$ ). Через 3 місяці практично безсимптомними були 44,4% пацієнтів, у решти клініки була епізодичною (переважно після порушення дієти), слабовираженою та не впливала на їхню повсякденну активність.

Як зазначалося вище, нами виявлено відмінності в динаміці клінічних проявів на тлі лікування залежно від провокуючого фактора у виникненні СПК (табл. 2). У загальному діти з постінфекційним СПК показали кращу відповідь

на терапію, ніж пацієнти зі стресасоційованим варіантом розладу. Зокрема, достовірну різницю виявлено під час оцінювання диспептичного синдрому через 3 місяці ( $p=0,04$ ). Цікаві результати отримано при порівнянні динаміки астеновегетативного синдрому, вже через 10 діб діти з постінфекційним СПК відзначали суттєво нижчу інтенсивність скарг ( $p=0,03$ ). Ще більшу різницю знайдено при його оцінюванні через 1 місяць ( $p=0,03$ ) і через 3 місяці ( $p=0,01$ ), (табл. 2). Подібні результати щодо динаміки постінфекційного СПК отримали Lee та співавт. у дорослих пацієнтів [15].

Проаналізовано зміни концентрацій фекального кальпротектину до та на тлі проведеного лікування. Незважаючи на тенденцію до його зниження під час кожного наступного визначення, достовірну відмінність від вихідного рівня виявлено лише через 3 місяці (52,0 мкг/г калу (22,9; 78,7) проти 29,4 мкг/г калу (19,7; 44,5)), ( $p < 0,0001$ ), (рис. 3). За результатами аналізу динаміки фекального кальпротектину в підгрупах залежно від клінічного варіанту СПК або провокуючого фактора достовірної різниці не виявлено.

Отже, наші дослідження підтверджують гетерогенність СПК у дітей не лише за клінічним варіантом, але й за фактором, що спровокував дебют розладу. При постінфекційному варіанті СПК більш виражене субклінічне запалення слизової оболонки кишки, про що свідчать вищі показники фекального кальпротектину. Натомість при СПК, спровокованому стресом, вищою є поширеність і вираженість психоемоційних розладів. Це важливо враховувати під час планування індивідуалізованої терапії. Зокрема, діти з постінфекційним СПК потребують тривалішого застосування пробіотиків. Пацієнтам зі стресасоційованим варіантом розладу доцільно включати до комплексного лікування СПК психотерапію (сімейне консультування, релаксацийні методики, когнітивно-поведінкову терапію) і психофармакотерапію.

## Висновки

Динаміка клінічних проявів і концентрації фекального кальпротектину свідчить про ефективність застосування лактобактерій при всіх клінічних варіантах СПК у дітей. Однак при контролі через 10 діб та 1 місяць на тлі достовірного зниження інтенсивності клінічних проявів або повного їх зникнення, рівень фекального кальпротектину все ж залишався підвищеним. Тому оптимальна тривалість курсу

су пробіотикотерапії має становити 1–3 місяці, навіть у разі відсутності клінічних проявів. Критерієм припинення застосування пробіотика або, навпаки, продовження курсу понад 3 місяці може слугувати рівень фекального кальпротектину.

**Подяка.** Автори висловлюють подяку німецькій компанії «R-Biopharm AG» за надання лабораторних наборів для визначення рівня фекального кальпротектину («RIDASCREEN Calprotectin»).

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Ayling RM, Kok K. (2018). Fecal Calprotectin. *Advances in clinical chemistry*. 87: 161–190. doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.005.
2. Barbara G, Cremon C, Pallotti F, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R. (2009). Postinfectious irritable bowel syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 48 (2): S95–S97. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a15e2e.
3. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. (2020). Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *The Lancet*. 396 (10263): 1664–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.
4. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, Goldman BD, Ahn M, Styner MA et al. (2018). Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biological psychiatry*. 83 (2): 148–159. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.021
5. Choi YJ, Jeong SJ. (2019). Is fecal calprotectin always normal in children with irritable bowel syndrome? *Intestinal research*. 17 (4): 546–553. doi: 10.5217/ir.2019.00009.
6. David LE, Surdea-Bлага T, Dumitrascu DL. (2015). Semi-quantitative fecal calprotectin test in postinfectious and non-postinfectious irritable bowel syndrome: cross-sectional study. *Sao Paulo medical journal*. 133 (4): 343–349. doi: 10.1590/1516-3180.2014.800081.
7. De Silva AP, Nandasiri SD, Hewavisenthi J, Manamperi A, Ariyasinghe MP, Dassanayake AS et al. (2012). Subclinical mucosal inflammation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) in a tropical setting. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 47 (6): 619–624. doi: 10.3109/00365521.2012.666672.
8. Devanarayana NM, Rajindrajith S. (2018). Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World Journal Gastroenterology*. 24 (21): 2211–2235. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2211.
9. Ding F, Karkhaneh M, Zorzela L, Jou H, Vohra S. (2019). Probiotics for paediatric functional abdominal pain disorders: A rapid review. *Paediatrics & child health*. 24 (6): 383–394. doi: 10.1093/pch/pxz036.
10. Ford A, Sperber A, Corsetti M, Camilleri M. (2020). Irritable bowel syndrome. *The Lancet*. 396 (10263): 1675–1688. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
11. Giannetti E, Maglione M, Alessandrella A, Strisciuglio C, De Giovanni D, Campanozzi A et al. (2017). A mixture of 3 Bifidobacteria decreases abdominal pain and improves the quality of life in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of clinical gastroenterology*. 51 (1): 5–10. doi: 10.1097/MCG.0000000000000528.
12. Jadrešin O, Hojsak I, Mišak Z, Kekez AJ, Trbojević T, Ivković L, Kolaček S. (2017). *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children: RCT Study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 64 (6): 925–929. doi: 10.1097/MPG.0000000000001478.
13. Kianifar H, Jafari SA, Kiani M, Ahanchian H, Ghasemi SV, Grover Z et al. (2015). Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatric patients: a randomized controlled clinical trial. *Electronic physician*. 7 (5): 1255–1260. doi: 10.14661/1255.
14. Lacy B, Patel N. (2017). Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 6 (11): 99. doi: 10.3390/jcm6110099.
15. Lee YY, Annamalai C, Rao S. (2017). Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. *Current gastroenterology reports*. 19 (11): 56. doi: 10.1007/s11894-017-0595-4.
16. Likert R. (1932). A technique for measurement of attitudes. *Archives of Psychology*. 140: 5–55.
17. Lychkovska OL, Hnateyko OZ, Yavorskiy OH, Semen KO, Kozherema KB, Semen VD, Yelisyeyeva OP. (2015). Efficacy of probiotics in treatment of paediatric patients with irritable bowel syndrome. *Modern Gastroenterology*. 5 (85): 26–32. [Личковська ОЛ, Гнатейко ОЗ, Яворський ОГ, Семен ХО, Козерема ХБ, Семен ВД, Єлісєєва ОП. (2015). Ефективність застосування пробіотиків у лікуванні синдрому подразненого кишечника у дітей. *Сучасна гастроентерологія*. 5 (85): 26–32].
18. Pathirana W, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. (2018). Faecal Calprotectin. *The Clinical biochemist. Reviews*. 39 (3): 77–90.
19. Ricciuto A, Griffiths AM. (2019). Clinical value of fecal calprotectin. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 56 (5): 307–320. doi: 10.1080/10408363.2019.1619159.
20. Schmulson MJ, Drossman DA. (2017). What Is New in Rome IV. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 23 (2): 151–163. doi: 10.5056/jnm16214.
21. Shulman RJ, Eakin MN, Czyzewski DI, Jarrett M, Ou CN. (2008). Increased gastrointestinal permeability and gut inflammation in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome. *The Journal of pediatrics*. 153 (5): 646–650. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.062.

## Відомості про авторів:

**Семен Марта Олегівна** — аспірант каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-8464-7412>.

**Личковська Олена Львівна** — д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-8464-7412>.

**Семен Вікторія Дмитрівна** — керівник клініки дітей старшого віку та постковідних станів КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-5090-2227>.

**Малахова Алла Йосипівна** — лікар-лаборант ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна. Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а. Стаття надійшла до редакції 14.06.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.



УДК 613.314-084+613.84+613.96

І.С. Лісецька, М.М. Рожко

## Оцінка ступеня психологічної та фізичної залежності в осіб підліткового та юнацького віку, що палять

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 48-53; doi 10.15574/PP.2022.91.48

**For citation:** Lisetska IS, Rozhko MM. (2022). Assessment of the degree of psychological and physical dependence among teenagers and young adults who smoke. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 48-53. doi 10.15574/PP.2022.91.48.

Паління залишається однією з серйозних медико-соціальних проблем сьогодення. За даними інформаційного центру з проблем алкоголю, паління і наркотиків, в Україні палять сигарети 19 млн осіб віком від 15 років (із них 34% палять щодня, 6% — час від часу), що є найвищим показником серед країн Європи. У курців розвивається залежність, яка може носити фізичний, психологічний та соціальний характер.

**Мета** — визначити поширеність шкідливої звички, ступеня фізичної та психологічної залежності серед осіб підліткового та юнацького віку.

**Матеріали та методи.** Для досягнення поставленої мети проведено опитування за допомогою спеціально розробленої анкети 136 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років. Для оцінки ступеня фізичної та психологічної залежності проведено тест Фагестрема, визначено мотивацію кинути палити, виявлено тип поведінки курця.

**Результати** дослідження показали, що ця шкідлива звичка зустрічається як серед осіб підліткового, так і серед респондентів юнацького віку. Серед усіх респондентів  $32,4 \pm 1,5\%$  визнали себе щоденними курцями. Серед опитаних курців дуже слабка нікотинова залежність відмічалася у 17,6% респондентів, слабка — у 39,1%, середня — у 23,5%, висока — у 16,2%, дуже висока — у 3,6%. За результатами оцінки типів поведінки курця встановлено, що провідним типом у респондентів є «підтримка» (42,8%); друге місце посідає тип «розслаблення» (22,5%); третє місце — тип «гра з сигаретою» (20,5%). Респонденти мають середню мотивацію кинути палити — 52,1%, високу мотивацію — 36,2%, низьку мотивацію — 11,7%.

**Висновки.** Отже, проблема паління серед осіб підліткового та юнацького віку є актуальною. Отримані результати дослідження свідчать про необхідність розроблення індивідуальних програм для цього контингенту, регулярного проведення мотиваційних бесід, а також одночасного застосування декількох різних заходів для боротьби з тютюнопалінням. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** підлітки, юнаки, тютюнопаління, психологічна залежність, фізична залежність.

### Assessment of the degree of psychological and physical dependence among teenagers and young adults who smoke

I.S. Lisetska, M.M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Smoking remains one of the serious medical and social problems of today. According to the information center on the problems of alcohol, smoking and drugs in Ukraine, 19 million people aged 15 and older smoke cigarettes (34% of them smoke daily, 6% smoke occasionally), which is the highest indicator among European countries. Smokers develop addiction, which can be physical, psychological and social in nature.

**The purpose** — to determine the prevalence of bad habits, the degree of physical and psychological dependence among teenagers and young adults.

**Materials and methods.** To achieve the goal, a survey was conducted using a specially developed questionnaire of 136 teenagers and young adults aged 15 to 24. To assess the degree of physical and psychological dependence, the Fageström test was conducted, the motivation to quit smoking, and the determination of the type of behavior of a smoker.

**Results** of the study showed that this bad habit occurs both among teenagers and among respondents of young age. Among all respondents,  $32.4 \pm 1.5\%$  declared themselves to be daily smokers. Among the surveyed smokers, 17.6% of respondents had very weak nicotine addiction, 39.1% had low, 23.5% had moderate, 16.2% had high, and 3.6% had very high. When evaluating the types of smoker's behavior, it was established that the leading type among respondents is «support» — found in 42.8%; the second place is occupied by the «relaxation» type — in 22.5%; in the third place in terms of frequency of detection is the type «playing with a cigarette», detected in 20.5%. Respondents have average motivation to quit smoking — 52.1%, high motivation — 36.2% and low motivation — 11.7%.

**Conclusions.** The conducted research showed that the problem of smoking among teenagers and young adults is relevant. The obtained results of the study indicate the need to develop individual programs for this contingent, regularly conduct motivational talks, as well as the simultaneous use of several different measures to combat tobacco smoking.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** teenagers, young adults, smoking, psychological dependence, physical dependence.

На сьогодні паління є однією з серйозних актуальних медико-соціальних проблем сучасності, доведеною причиною багатьох тяжких захворювань (онкологічних, серцево-судинних, респіраторних, стоматоло-

гічних та ін.), втрати працездатності та передчасної смерті, яким людство здатне запобігти. Виявлено прямий зв'язок шкідливої звички більш ніж із 25 захворюваннями [4,10]. За даними звіту Всесвітньої організації охорони

здоров'я (ВООЗ), від вживання тютюну щороку гине понад 5 млн людей; очікується, що до 2030 р. ця кількість зросте до 8 млн смертей щорічно [18,19].

Статистичні дані останнього десятиріччя вказують, що найпоширеніша у світі шкідлива звичка паління впевнено набула характеру епідемії та значно поширена серед чоловіків, жінок і дитячого контингенту. В Україні ситуація з палінням оцінюється експертами ВООЗ як критична, оскільки кількість осіб, що палять, становить 40% населення, з кожним роком цей показник стрімко зростає. За споживанням сигарет Україна посідає 17-те місце у світі. За даними інформаційного центру з проблем алкоголю, паління і наркотиків, в Україні палять сигарети 19 млн осіб віком від 15 років (із них 34% палять щодня, 6% — час від часу), що є найвищим показником серед країн Європи [1,8,18–20]. Викликає занепокоєння, що паління є дуже поширеним серед дітей та підлітків, адже підлітковий вік є вирішальним з точки зору формування світогляду, життєвих цінностей, ставлення до шкідливих звичок, зокрема до тютюнопаління. Відомо, що чим молодший вік початку паління — тим більш згубний вплив воно чинить на здоров'я та тим динамічніше розвивається епідемія. Крім того, у цього контингенту досить швидко виникає звикання до нікотину: кожний третій підліток віком 12–14 років і кожний другий підліток від 15 років палить сигарети, 50% старшокласників хоча б раз спробували палити сигарети потайки. Близько 80% людей віком до 18 років починають палити сигарети [7,10,13,16]. У результаті дослідження в рамках Глобальної системи контролю над тютюнопалінням (Global Tobacco Surveillance System — GTSS) встановлено, що рівень поширеності тютюнопаління серед учнів 7–9-х класів загальноосвітніх навчальних закладів України становить 16,6%. Встановлено негативні тенденції в поширеності тютюнопаління серед підлітків, зокрема, кожна третя дитина починає палити у віці до 10 років; 3,7% юних курців мають певні ознаки тютюнової залежності (переважно хлопці); половина підлітків-некурців готові запалити наступного року (переважно дівчата — 61,4%); понад 50% 15–17-річних підлітків в Україні палили електронні сигарети; 7,5% пробували системи для нагрівання тютюну [4,11,12,16].

Крім того, доказано, що сигарети є наркотиками, які викликають залежність організму від нікотину і розвиток найпоширенішого виду побутової наркоманії. Нікотин, що міститься в тютюні, належить до класу наркотичних сполук, що не викликає стану ейфорії, однак здатність чинити фізичне і психічне звикання в нього така сама, як і в інших наркотиків. Тютюнову залежність внесено до Міжнародної класифікації захворювань в категорію «Розумові та поведінкові розлади, зумовлені використанням психоактивних сполук». Встановлено, що переважним мотивом регулярного паління в підлітковому та юнацькому віці є вже сформована тією чи іншою мірою ніотинова залежність, яка досить швидко формується: ймовірність її розвитку після перших спроб паління в молодому віці дорівнює 1:3. Відомо, що ранній початок паління призводить до формування в підлітків стійкої ніотинової залежності, від якої складно позбутися в майбутньому, причому залежність від сигарет може бути фізичною, психологічною та соціальною. Крім того, розвиток тютюнової залежності пов'язаний з особливостями організму та характером курця. У сучасному суспільстві проблема паління має високу соціальну значущість і потребує міждисциплінарного рівня вирішення, де важливу роль мають відігравати психологічні засади профілактики і корекція ніотинової аддиктивної поведінки [7,9,16,17].

Отже, питання поширеності шкідливої звички паління, особливо серед осіб підліткового та юнацького віку, оцінка ступеня ніотинової та психологічної залежності залишаються актуальним, адже здоров'я підростаючого покоління є одним із вагомих показників, що визначає здоров'я нації [2,4,19].

**Мета** дослідження — визначити поширеність шкідливої звички, ступеня фізичної та психологічної залежності серед осіб підліткового та юнацького віку для розроблення та впровадження в подальшому програми профілактичних заходів.

## Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено опитування за допомогою спеціально розробленої анкети серед 136 осіб (52 осіб підліткового (від 15 до 18 років) та 84 особи юнацького (від 18 до 24 років) віку); класифікація вікової періодизації запропонована ООН 1982 року — Provisional Guidelines on Stan-

dard International Age Classifications), Анкета включала 16 питань, що стосувалися виявлення факту наявності шкідливої звички паління; виду, початку і тривалості паління; мотивації до початку та відмови паління; обізнаність про шкідливість паління для здоров'я тощо. Для визначення статусу паління застосовано рекомендації проекту ENSP, відповідно до якого, щоденний курець — це особа, яка палила на щоденній основі, принаймні протягом трьох місяців, колишній курець — це особа, яка кинула палити, принаймні шість місяців тому [5]. Перед анкетуванням надано роз'яснення.

Для оцінювання ступеня фізичної та психологічної залежності проведено комплекс психологічних тестів, регламентованих наказом Міністерства охорони здоров'я України № 601 від 03.08.2012: тест Фагестрема (визначення ступеня фізичної залежності від нікотину), форма оцінки паління — мотивація кинути палити, визначення типу поведінки курця (застосовано валідизовану анкету Д. Хорна) [1,14].

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», де матеріали групувалися за контингентом вивчення (розрахунок відносних і середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частина завдань розроблення даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» і «Statistica 12.0», зокрема програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення [3,6].

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказів Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009, № 616 від 03.08.2012. Протокол проведення клініко-лабораторних досліджень ухвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021).

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведеного дослідження показали, що ця шкідлива звичка зустрічається

як серед осіб підліткового, так і серед респондентів юнацького віку. Серед усіх респондентів 32,4±1,5% визнають себе щоденними курцями. Встановлено, що рівень поширеності паління підвищується зі збільшенням віку анкетованих. Так, поширеність паління серед підлітків становить 26,3±1,8%, тоді як серед осіб юнацького віку цей показник збільшується і становить 38,5±2,4%. Привертає увагу, що серед близького оточення в родині у 42,8±2,6% респондентів є щоденні курці зі значним стажем, це, своєю чергою, може підвищувати ризик пасивного паління.

Серед опитаних респондентів більшість курців зазначають, що палять традиційні сигарети — 49,7±1,9%, про використання сучасних (альтернативних) видів паління вказують 41,9±2,2%, а також 8,4±0,6% палять кальян. Аналіз відповідей показує, що в підлітковому віці респонденти надають перевагу сучасним видам паління — 58,4±2,1%, що в 1,4 раза більше, ніж традиційним сигаретам, — відповідно 41,6% ( $p<0,01$ ). У юнацькому віці респонденти надають перевагу традиційним сигаретам — 62,2±2,4%, що в 1,6 раза більше, ніж сучасним видам паління — 37,8±1,7% ( $p<0,05$ ). Цю тенденцію можна пояснити тим, що підлітки швидше за інших хочуть використовувати нові технології, тим самим швидше розвивається залежність від альтернативних видів паління, легше піддаються рекламним маніпуляціям виробників, які зазначають про нешкідливість такого типу паління, а також мода на нові гаджети [15]. Крім того, 8,4±0,8% вказують, що змінювали вид паління: серед них 75,3±2,5% перейшли з традиційних сигарет на альтернативні види паління та, навпаки, 24,7±1,3% з альтернативних видів паління перейшли на традиційні сигарет.

Середній вік початку паління становить 13,2±0,5 року, що є негативним фактором впливу на формування здоров'я цього контингенту, а також швидкого виникнення звикання, формування стійкої залежності від нікотину та підвищення частоти паління осіб працездатного віку в майбутньому [13]. Крім того, вік початку паління приходить на навчання в середніх класах ліцею, саме тоді, коли підлітки повною мірою ще не можуть оцінити ризику, пов'язаного з палінням. Аналіз відповідей показує, що 13,4±0,9% почали палити до 12 років, 56,7±3,1% — від 12 до 15 років, 25,1±1,2% — від 15 до 18 років, 4,8±0,4% — від 18 років. Отримані результати

опитування свідчать про необхідність проведення регулярних профілактичних заходів, починаючи саме з середніх класів навчальних закладів.

Установлено, що в середньому респонденти палять 7,8 сигарети на добу. Причому в підлітковому віці переважно палять до 5 сигарет на добу 75,7±2,8% опитаних, а в юнацькому віці переважно палять від 10 до 15 сигарет на добу 63,8±2,2% опитаних. Слід зазначити, що серед опитаних жоден не відмічає про паління 20 та більше сигарет на добу. Крім того, значна кількість респондентів вказує, що з часом кількість викурених сигарет на добу збільшується — 62,9±2,5%. Привертає увагу те, що більшість опитаних-курців відчують у різній мірі та типу залежність від сигарет — 68,6±3,4%.

Серед причин, що спонукали почати палити, були такі відповіді: відчуття новизни — 24,5±1,2%, стресові ситуації — 28,8±1,4%, приклади в родині — 26,7±1,3%, вплив компанії — 16,3±0,8%, інші — 3,7±0,2%. Причому в підлітковому віці домінуючі позиції займає причина відчуття новизни та приклади в родині, а в юнацькому віці — стресові ситуації та вплив компанії.

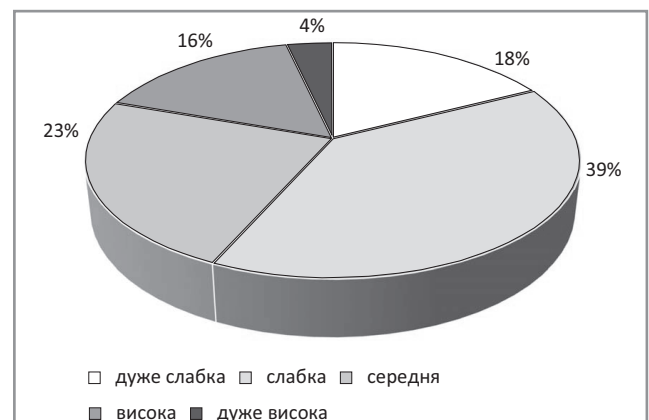
Практично всі (98,7±2,9%) респонденти вказують, що усвідомлюють про негативні наслідки паління для організму. Мають бажання позбутися шкідливої звички паління 76,9±2,8% опитаних. Однак не всі з них мають бажання позбутися шкідливої звички найближчим часом: пізніше планують припинити палити 17,3±0,9%; не знають, чи мають бажання позбутися шкідливої звички, 5,8±0,3% респондентів. Зазвичай невдалі спроби або небажання позбутися шкідливої звички зафіксовані серед осіб юнацького віку та пов'язані з наявністю сформованої тютюнової залежності. Крім того, під час проведення бесіди-лекції про шкідливість паління більшість респондентів, що палять, відмічають необхідність застосування одночасно декількох різних заходів для боротьби з тютюнопалінням.

Крім того, у дослідженні визначено переважний тип поведінки курця та оцінено ступінь фізичної нікотинної залежності серед учасників дослідження, оскільки це дає змогу виявити та зрозуміти причини паління, а також розробити індивідуальні програми для відмови від паління, що вкрай

важливо для отримання успіху в боротьбі зі шкідливою звичкою.

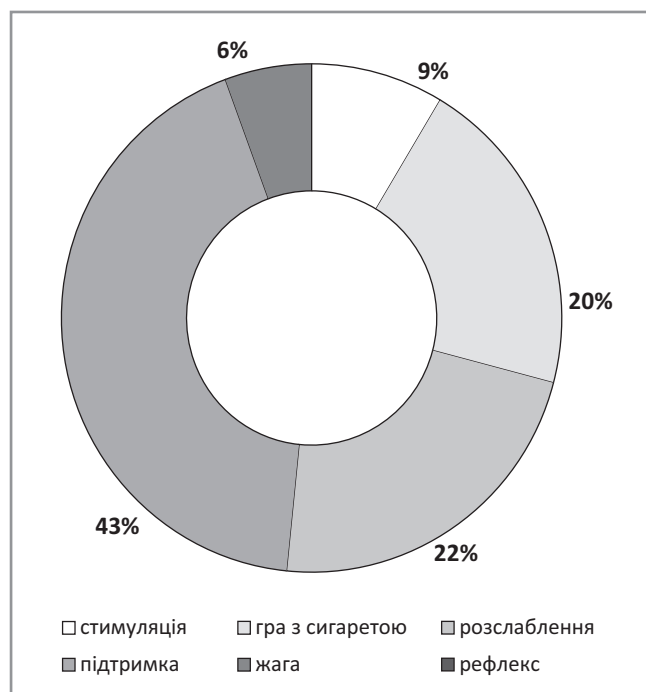
Для оцінювання ступеня фізичної залежності від нікотину використано тест Фагерстрема, який визначає зв'язок між індивідуальним балом і тяжкістю прояву абстинентного синдрому, тобто чим вищий бал, тим сильніше буде проявлятися абстиненція та тим тяжче буде припинити палити без сторонньої допомоги [14]. Серед опитаних постійних курців дуже слабка нікотинна залежність встановлено в 17,6% респондентів, слабка — у 39,1%, середня — у 23,5%, висока — у 16,2%, дуже висока — у 3,6% (рис. 1). Для осіб підліткового та юнацького віку, що палять, отриманий результат — висока та дуже висока нікотинна залежність — став несподіванкою. Цей факт викликає занепокоєння і потребує індивідуального підходу, залучення спеціалістів, щоб допомогти позбутися фізичної нікотинної залежності.

Відомо, що паління тютюну належить до поведінкових характеристик людини. У кожного курця незалежно від виду паління є власні, притаманні тільки йому особливості поведінки. Поведінка курця — це комплексна характеристика індивідуальних особливостей поведінки людини, яка палить, наприклад, причини паління, характер паління тощо. Для визначення типу поведінки курця використано анкету Д. Хорна. На основі анкети виділяють шість типів поведінки курця: «стимуляція», «гра з сигаретою», «розслаблення», «підтримка», «жага», «рефлекс». Тип поведінки курця має змішаний характер, але опитування за анкетой Д. Хорна дає змогу виділити домінуючий тип поведінки курця, визначити ситуації, пов'язані з палінням [1,14].



**Рис. 1.** Розподіл нікотинної залежності серед осіб підліткового та юнацького віку, що палять (%)





**Рис. 2.** Розподіл осіб підліткового та юнацького віку, що палять, за типом поведінки курця (%)

За результатами оцінки типів поведінки курця встановлено, що провідним типом у більшості респондентів є «підтримка» (42,8%); друге місце посідає тип «розслаблення» (22,5%); третє місце — тип «гра з сигаретою» (20,5%). Тип «стимуляція» виявлено в 8,6%. Слід зазначити, що такий тип поведінки курця має високий ступінь психологічної залежності від нікотину. Тип «жага» зумовлений фізичною залежністю від тютюну, частота виявлення становить 5,6%. Людина запалює, коли знижується концентрація нікотину в крові. Тип «рефлекс» серед респондентів не виявлено (рис. 2).

Вивчаючи мотивацію кинути палити, встановлено, що переважно респонденти мають середню мотивацію кинути палити — 52,1%, високу мотивацію — 36,2%, а низьку мотивацію кинути — 11,7%.

## Висновки

Проведене дослідження свідчить, що проблема паління серед осіб підліткового

та юнацького віку є актуальною. Поширеність шкідливої звички серед опитаних становить  $32,4 \pm 1,5\%$ , що є несприятливою прогностичною ознакою з точки зору формування та збереження здоров'я цього контингенту. Простежується тенденція до зростання вживання сучасних (альтернативних) видів паління, яка простежується на тлі зниження рівня паління традиційних сигарет серед підлітків. Насторожує факт виявлення типу «жага» у 5,6%, який зумовлений фізичною залежністю від тютюну, а також встановлення у 11,7% низької мотивації кинути палити. Отримані результати дослідження свідчать про необхідність розроблення індивідуальних програм для осіб підліткового та юнацького віку, що палять, регулярного проведення мотиваційних бесід про шкідливість паління та необхідності полишити шкідливу звичку, а також одночасного застосування декількох різних заходів для боротьби з тютюнопалінням. Крім того, у профілактичну роботу з паління обов'язково необхідно включити заходи з підвищення мотивації осіб підліткового та юнацького віку щодо здорового способу життя та цінностей здоров'я.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у науковому підході до розроблення та впровадження в подальшому програми профілактичних заходів для формування стійкої мотивації відмови паління, збереження і зміцнення здоров'я серед осіб підліткового та юнацького віку.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Комплексне морфофункціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0121U109242.

## References/Література

- Chaban HS, Krynytska IYA. (2017). Determining the type of smoker's behavior in visitors to the clinic of Zalishchyk Central District Municipal Hospital. Nursing. 2: 54–57. [Чабан ХС, Криницька ІЯ. (2017). Визначення типу поведінки курця у відвідувачів поліклініки заліщицької центральної районної комунальної лікарні. Медсестринство. 2: 54–57].
- Chaplyak AP, Romanov OP, Nagy BYa. (2018). Problems of tobacco prevention among adolescents. Economics and health law. 2 (8): 142–143. [Чапляк АП, Романів ОП, Надь БЯ. (2018). Проблеми профілактики тютюнопаління серед підлітків. Економіка і право охорони здоров'я. 2 (8): 142–143].

3. Decik OZ. (2011). Methodical approaches to generalization of scientific research results. *Galician Medical Bulletin*. 18 (2): 5–8. [Децик ОЗ. (2011). Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень. *Галицький лікарський вісник*. 18 (2): 5–8].
4. Dobryanskaya OV. (2018). Smoking e-cigarettes as a risk factor for the health of modern adolescents. *Child health*. 5 (13): 456–461. [Добрянська ОВ. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров'я сучасних підлітків. *Здоров'я ребенка*. 5 (13): 456–461].
5. ENSP. (2015). A guide to the treatment of tobacco dependence instead of a guide to smoking cessation. European Network for Smoking Prevention and Tobacco Use. II edition: 195. [ENSP. (2015). Посібник з лікування тютюнової залежності замість посібника з припинення тютюнопаління. Європейська мережа з профілактики куріння та вживання тютюну. II видання: 195]. URL: [http://tobaccocontrol.org.ua/uploads/elfinder/news/ttdg\\_ua\\_otto.pdf](http://tobaccocontrol.org.ua/uploads/elfinder/news/ttdg_ua_otto.pdf).
6. Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. (2007). *Biostatistics: A Guide to Design, Biostatistics. Analysis and Discovery*. Amsterdam, etc.: Elsevier Academic Press: 502.
7. Ilchenko SI, Fialkovskaya JSC, Ivanus SG. (2015). To the problem of prevalence and prevention of smoking among adolescents in secondary schools. *Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology*. 1: 36–38. [Ільченко СІ, Фіалковська АО, Іванусь СГ. (2015). До проблеми розповсюдженості та профілактики тютюнокуріння серед підлітків середніх загальноосвітніх шкіл. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 1: 36–38].
8. Korolyova ND, Chorna VV, Humeniuk NI, Angelska VYU, Khlestova SS. (2019). Prevalence of smoking among medical students. *Environment and Health*. 3: 28–30. [Корольова НД, Чорна ВВ, Гуменюк НІ, Ангельська ВЮ, Хлестова СС. (2019). Поширеність паління серед студентів-медиків. *Environment and Health*. 3: 28–30].
9. Kramchenkova V, Fomenko K. (2016). Psychodiagnostics of smoking cessation. *Scientific Bulletin of MNU named after V.O. Sukhomlinsky*. Psychological sciences. 1 (16): 105–111. [Крамченкова В, Фоменко К. (2016). Психодіагностика відмови від паління. *Науковий вісник МНУ імені В.О. Сухомлинського*. Психологічні науки. 1 (16): 105–111].
10. Krivenko LS, Tishchenko OV, Lepilina KM. (2020). Influence of alternative smoking methods on the features of objective and subjective indicators of oral health. *Problems of continuing medical education and science*. 2 (38): 20–23. [Кривенко ЛС, Тіщенко ОВ, Лепіліна КМ. (2020). Вплив альтернативних методів паління на особливості об'єктивних та суб'єктивних показників здоров'я ротової порожнини. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2 (38): 20–23].
11. Latina GO, Zaikina GL, Zavadskaya MM. (2014). The problem of smoking among modern adolescents. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 3.1 (110): 193–196. [Латіна ГО, Заїкіна ГЛ, Завадська ММ. (2014). Проблема тютюнопаління серед сучасних підлітків. *Вісник проблем біології і медицини*. 3.1 (110): 193–196]. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2014\\_3%281%29\\_\\_42](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2014_3%281%29__42).
12. McMillen RC, Gottlieb MA, Shaefer RM. (2015). Trends in electronic cigarette use among U. S. Adults: Use is increasing in both smokers and nonsmokers. *Nicotine & Tobacco Research*. 10 (17): 1195–1202.
13. Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG. (2019). Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019. *N Engl J Med*. 381: 1490–1491.
14. Ministry of Health of Ukraine. (2012). On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care when stopping the use of tobacco products. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated August 3, 2012 No. 601: 9–44. [МОЗ України. (2012). Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів. Наказ МОЗ України від 3.08.2012 р. № 601: 9–44].
15. Moiseenko RO, Dudina OO, Goyda NG. (2017). Analysis of the incidence and prevalence of diseases in children in Ukraine for the period 2011–2015. *Sovremennaya pediatriya*. 2 (82): 17–27. [Моїсеєнко РО, Дудіна ОО, Гойда НГ. (2017). Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011–2015 роки. *Современная педиатрия*. 2 (82): 17–27].
16. Picas OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 1 (126): 48–52. [Пікас ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. *Вісник проблем біології і медицини*. 1 (126): 48–52].
17. Professional assistance in smoking cessation. (2019). A short guide for health professionals. Kyiv: 27. [Професійна допомога у припиненні тютюнокуріння. (2019). *Короткий посібник для медичних працівників*. Київ: 27].
18. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). *Clinical dentistry*. 2: 27–33. [Щерба ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2: 27–33].
19. Tabachnikov SI, Ritkis IS, Vasilieva AY, Gurkova OV. (2013). Prevalence of smoking and tobacco dependence in different countries. New approaches to prevention, psychotherapy and correction. *Modern drugs and technologies*. 7 (103): 35–41. [Табачников СІ, Риткіс ІС, Васильєва АЮ, Гуркова ОВ. (2013). Поширеність тютюнопаління та тютюнової залежності у різних країнах світу. Нові підходи до профілактики, психотерапії та корекції. *Сучасні препарати та технології*. 7 (103): 35–41].
20. WHO. (2022). Prevalence of tobacco smoking. Global Health Observatory (GHO) data. URL: <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.

#### Відомості про авторів:

**Лісецька Ірина Сергіївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.

**Рожко Микола Михайлович** — д.мед.н., проф. каф. стоматології ПО Івано-Франківського НМУ, Заслужений діяч науки і техніки України/Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6876-2533>.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.

УДК 616.514-036.11-02-092]-053.2

Н.В. Банадига<sup>1,2</sup>, А.А. Наконечна<sup>3,4</sup>

## Сучасні погляди на етіопатогенетичні механізми гострої кропив'янки в дітей

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна<sup>2</sup>КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня», Україна<sup>3</sup>Університет Ліверпуля, Велика Британія<sup>4</sup>Шпиталь Університету Шеффілда, Велика Британія

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 54-60; doi 10.15574/PP.2022.91.54

**For citation:** Banadyha NV, Nakonechna AA. (2022). Modern views on etiopathogenetic mechanisms of acute urticaria in children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 54-60. doi 10.15574/PP.2022.91.54.

**Мета** — проаналізувати сучасні підходи до розуміння механізмів виникнення та етіологічних факторів гострої кропив'янки в дітей.

Гостра кропив'янка залишається поширеною патологією в структурі невідкладних станів. Саме тому існує необхідність єдиного підходу до розуміння механізмів її виникнення, а також ведення таких пацієнтів. Наведені результати сучасних досліджень щодо трактування причин появи гострої кропив'янки в дитячому віці. Ідентифікація етіологічного фактора не завжди завершується успіхом, тригери або ризик-фактори можна підтвердити лише в 21–55% випадків. Однак ця обставина не зменшує інтерес до проблеми. Беручи до уваги те, що механізми виникнення кропив'янки можуть бути імунними або неімунними, наведені їхні клінічні особливості перебігу, з деталізацією можливих етіологічних факторів. Значна увага приділена механізмам дегрануляції опасистих клітин, яка може бути обумовлена імунними впливами (IgE, активація системи комплементу, імунні комплекси); прямим впливом окремих хімічних чи фізичних факторів на опасисті клітини без розвитку реакції гіперчутливості (гістаміноліберация); або нестабільністю мембран опасистих клітин (вроджені дефекти). Автори виділяють вагомі причини серед медикаментів і харчових продуктів, які володіють виразною гістаміноліберуючою здатністю, що допомагає практичному лікарю розуміти механізми виникнення кропив'янки. З огляду на дитячий вік інтерес багатьох дослідників викликає роль інфекційних збудників у патогенезі кропив'янки. Загальновідомо про високий рівень поширеності гострої інфекційної патології в дітей, а також вищий інфекційний індекс саме в дітей перших років життя. За результатами чисельних публікацій встановлений очевидний зв'язок із вірусними, бактеріальними інфекціями більш ніж у 80% дітей із гострою кропив'янкою. Складним для клініциста нерідко є те, що при гострих вірусних інфекціях можливі висипання на шкірі, які слід диференціювати з кропив'янкою. Доцільно пригадати, що клінічно кропив'янкою може маніфестувати велика кількість захворювань: соматичних, онкологічних, аутоімунних, що потребує виваженої диференціації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, етіологія, патогенетичні механізми, гостра кропив'янка.

### Modern views on etiopathogenetic mechanisms of acute urticaria in children

N.V. Banadyha<sup>1,2</sup>, A.A. Nakonechna<sup>3,4</sup><sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine<sup>2</sup>CNE «Ternopil Communal City Children's Hospital», Ukraine<sup>3</sup>University of Liverpool, United Kingdom<sup>4</sup>Clinical Immunology and Allergy Clinic Sheffield University Hospital Herries Rd, United Kingdom

**The purpose** — to analyze modern approaches to understanding the mechanisms of occurrence and etiological factors of acute urticaria in children.

Acute urticaria remains a common pathology in the structure of emergency conditions. That is why there is a need for a unified approach to understanding the mechanisms of its occurrence, as well as the management of such patients. The results of modern research on the interpretation of the causes of the appearance of acute urticaria in childhood are given. Identification of an etiological factor is not always successful; triggers or risk factors can be confirmed only in 21–55% of cases. However, this fact does not diminish the interest in the problem. Taking into account the fact that the mechanisms of urticaria can be immune or non-immune, their clinical features are given, detailing possible etiological factors. Considerable attention is paid to the mechanisms of mast cell degranulation, which can be caused by immune effects (IgE, activation of the complement system, immune complexes); direct influence of certain chemical or physical factors on fat cells without the development of a hypersensitivity reaction (histamine release); or instability of mast cell membranes (congenital defects). The authors highlight good reasons among medicines and food products that have a pronounced histamine-releasing ability, which helps the practicing doctor in understanding the mechanisms of urticaria. Given the children's age, many researchers are interested in the role of infectious agents in the pathogenesis of urticaria. It is generally known about the high prevalence of acute infectious pathology in children, as well as the higher infectious index especially in children of the first years of life. According to the results of numerous publications, an obvious connection with viral and bacterial infections has been established in more than 80% of children with acute urticaria. It is often difficult for the clinician that acute viral infections can cause rashes on the skin, which must be differentiated from urticaria. It is appropriate to recall that clinically, urticaria can be manifested by a large number of diseases: somatic, oncological, autoimmune, which requires careful differentiation.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, etiology, pathogenetic mechanisms, acute urticaria.

### Вступ

Проблема кропив'янки (К) торкається щоденної роботи лікарів практично усіх спеціальностей; з однаковою частотою зустрічається в дорослих та дітей, однак у дитячому віці має особливості клінічного перебігу [14]. Частіше зустрічається в дуже маленьких дітей,

часто пов'язана з інфекціями; серед дорослого населення переважають жінки (близько 60%), тоді як у дітей ця гендерна різниця менш виражена [20]. Кропив'янка — це патологія, що характеризується розвитком пухирів (кропив'янки), ангіоневротичного набряку або обох. За тривалістю перебігу визначають гостру К

(до 6 тижнів) і хронічну (понад 6 тижнів). За підрахунками, 12–22% населення в цілому страждають принаймні на один підтип кропив'янки протягом життя, але лише незначна частка (за оцінками 7,6–16%) має гостру К, оскільки вона зазвичай проходить самостійно та зникає спонтанно [21]. Встановлено, що майже у 50% хворих К поєднується з ангіоедемою (зазвичай уражує обличчя та губи, кінцівки і/або статеві органи), у 40% відмічається лише К, а у 10% — лише ангіоедема [18,27]. Звертає на себе увагу те, що в 50% пацієнтів вона персистує у віці до 1 року, у 25% випадків триває 20 і більше років [10,13]. Така тривалість К вирізняє її як складну проблему не лише з медичних аспектів.

Водночас К — це гострий стан, що потребує кваліфікованого підходу до діагностики і лікування та здебільшого не вимагає консультації лікаря-алерголога. Аналізуючи доступні дані медичної літератури [5,21,22,24,27] і вітчизняний досвід [2,19], переконуємося, що, попри достатню обізнаність медиків із проблемою К, існують певні складності. Особливо це стосується встановлення причинних факторів, появи повторних епізодів, коли диференційний діагноз має бути виваженим, а оцінка клінічних проявів — адекватною. Безумовно, що як і для лікаря, так і для батьків важливим є встановлення причини появи/рецидиву К, щоб запобігти повторним проявам.

Ідентифікація етіологічного фактора не завжди завершується успіхом, тригери або ризик-фактори можна підтвердити лише в 21–55% випадків [12,15,20]. Однак ця обставина не зменшує інтерес до проблеми. З огляду на різні механізми виникнення К залежно від причинного фактора, існує потреба пригадати їх, щоб систематизувати клінічні аспекти ведення К. Попри єдині підходи в класифікації щодо гострої і хронічної К, для практичного лікаря виникають питання про існування рецидивної форми, а з цим набуває особливого значення ідентифікація провідних факторів К. Це зумовлено тим, що нерідко клінічна картина спостерігається повторно впродовж тривалого часу, водночас використані усі необхідні методи дослідження. Вищенаведене позначається на самопочутті дитини, впливає на її активність, тривожить батьків, а тому лікар покликаний не лише надати необхідну допомогу, але й застосувати можливі профілактичні засоби, щоб забезпечити належну якість життя хворого.

**Мета** дослідження — проаналізувати сучасні підходи до розуміння механізмів виникнення та етіологічних факторів К в дітей.

Кропив'янка — поліетіологічне захворювання, що проявляється раптовим дифузним висипанням на шкірі і слизовими пухирями, які представлені обмеженим набряком шкіри і/або підшкірним набряком різної локалізації та розмірів. Провідним симптомом К є поява власне пухирів і свербіжу. Однак пухирі можуть супроводжувати й інші захворювання, що акцентує увагу на важливості диференціації. Цей процес полегшить правильне трактування висипання. Пухир (*urticaria*) — це первинний, не порожнинний елемент, щільної консистенції, овальної кільцеподібної або неправильної форми зі злегка підвищенням над рівнем шкіри, блідо-рожевого кольору, супроводжується свербіжем. Стосовно саме К, то слід брати до уваги, що пухирі виникають раптово, швидко; утримуються короткочасно (від 30 хвилин до 24 годин); мають тенденцію до периферичного росту і злиття; характерним є швидке і безслідне зникнення. Слід зазначити, що першочергово пухирі мають рожево-червоний колір (що свідчить про розширення судин дерми), а далі бліднуть (унаслідок стиснення екссудатом кровоносних судин), і пухир набуває порцелянового кольору з рожево-червоною облямівкою по периферії. Ангіоедема при К теж має характерні ознаки [27]:

- раптовий, виражений еритематозний або глибокий набряк кольору шкіри в нижній частині дерми та підшкірної клітковини або слизових оболонок;

- поколювання, печіння, стягнення, іноді біль, а не свербіж;

- роздільна здатність повільніша, ніж у пухирців (може тривати до 72 годин).

Які ж механізми виникнення К на сьогодні встановлені? Це — імунні (IgE-залежні, IgE-незалежні) та неімунні механізми. Зокрема, IgE-опосередковані алергічні реакції негайного типу (І типу) часто включають К. Кропив'янка, спричинена алергічною IgE-залежною реакцією, зазвичай виникає протягом декількох хвилин — двох годин після контакту з певним алергеном: ліки, харчові продукти та харчові добавки, укуси комах, латекс і препарати крові (табл. 1). Найпоширенішими агентами є ліки та харчові продукти (наприклад, молоко, яйця, арахіс, горіхи, риба, молюски). Укуси комах або контакт з іншими алергенами (наприклад, шерстю тварин) також можуть



**Провідні механізми розвитку та причинні фактори гострої кропив'янки**

Таблиця 1

Механізми розвитку кропив'янки	
Ig E-залежні	Не-Ig E-залежні
Інгаляційні алергени Контактні алергени (слина тварин, сири продукти) Харчові алергени Отрута комах Ліки Паразитарні інфекції Латекс	Вірусні інфекції Аутоімунні захворювання Бактеріальні інфекції Кріоглобулінемія Грибкові інфекції Лімфома Васкуліт Ліки

призвести до гострої К і/або ангіоневротичного набряку.

Ліки здатні викликати К через IgE-залежну алергічну реакцію (притаманне представникам бета-лактамних антибіотиків) або через пряму дегрануляцію опасистих клітин (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), аспірин, опіоїди, ванкоміцин). Загалом, ліки, як повідомляється [20], є причиною гострої К у 9,2–27% випадків, антибіотики, НПЗП та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту найчастіше пов'язані саме з появою К (часто IgE-незалежний механізм). Вірусні інфекції та радіоконтрастні барвники викликають гостру К через механізми, не пов'язані з IgE.

Аналізуючи результати чисельних досліджень [7,9,12,16] та позиції гайдлайнів [4,5,20,24,27], ключову роль у механізмі К відіграють опасисті клітини. Під дією різних факторів опасисті клітини та базофіли виділяють медіатори запалення, що призводять до появи клінічних симптомів захворювання. Гістамін та інші медіатори, такі як фактор активації тромбоцитів, цитокіни, зумовлюють активацію сенсорних нервів, вазодилатацію, пропотівання плазми та залучають у зону уртикарного ураження ефektorні клітини (нейтрофіли з або без еозинофілів, базофіли, макрофаги, Т-лімфоцити без ознак некрозу стінки судин як ознаки васкуліту). Ключовим із них є гістамін, дія якого зумовлює виникнення обмеженої еритеми, пов'язаної з місцевим розширенням капілярів і артеріол з утворенням пухиря внаслідок збільшення проникності судин шкіри. Гістамін і простагландин D<sub>2</sub> активують С-волокна, які секретують нейропептиди, що спричиняють додаткову вазодилатацію і дегрануляцію опасистих клітин. При цьому розглядають такі механізми виникнення К:

- 1) дегрануляція опасистих клітин;
- 2) підвищене надходження екзогенного гістаміну або його попередників з їжею;
- 3) підвищена кількість ендogenous гістаміну;

4) вплив медіаторів периферійної нервової системи (ацетилхолін, норадреналін);

5) вплив інших факторів.

Водночас дегрануляція опасистих клітин може бути обумовлена імунними впливами (IgE, активація системи комплементу, імунні комплекси); прямим впливом окремих хімічних або фізичних факторів на опасисті клітини без розвитку реакції гіперчутливості (гістаміноліберация); або нестабільністю мембран опасистих клітин (вроджені дефекти). Стосовно високого рівня ендogenous гістаміну, то він може бути зумовлений зниженням властивостей крові (зниження швидкості зв'язування і руйнування гістаміну) та порушенням в мікробіомі дитини, коли умовно-патогенна флора спричиняє високу декарбоксилізуючу активність і сприяє утворенню гістаміну, тираміну.

Найчастішою причиною К є дегрануляція опасистих клітин, у гранулах яких міститься велика кількість біологічно активних речовин (гістамін, катепсін G). Серед частих причин дегрануляції — фіксація на мембрані IgE і надалі реакція фіксованого IgE з антигеном чи анти-IgE-антитілом (за зразком алергічної реакції I типу). Розвиток К характеризується тим, що у відповідь на дію тригера з активованої опасистої клітини вивільняються гістамін, цитокіни, простагландини та лейкотрієни, які активують сенсорну іннервацію, спричиняють вазодилатацію, просочування плазми в ділянки висипання та притягують у зону запалення відповідні запальні клітини [1,12].

Виникнення К і свербіжу шкіри може бути спричинене потужним надходженням гістаміну з їжею або накопиченням ендogenous гістаміну при деяких захворюваннях травної системи. Схожу вазоактивну дію та здатність викликати дегрануляцію опасистих клітин має ацетилхолін, що виділяється в значній кількості при подразненні парасимпатичної нервової системи [10]. Дегрануляція опасистих клітин нерідко є неімунозалежною і може виникати внаслідок фіксації медикаментів або харчових продуктів на їхній мембрані з подальшим вивільненням медіаторів алергії без розвитку реакції гіперчутливості (табл. 2).

Побутує думка, що серед медикаментів частіше викликають К антибіотики. Це не зовсім відповідає дійсності, а перелік лікарських засобів, здатних викликати появу пухирів, є досить представницьким. У цілому, приблизно в 40–59% випадків [1] К дійсно провокують лікарські засоби. Однак механізми виникнення

можуть бути різними: імунними та неімунними. Тобто можливий розвиток гіперчутливості (алергічні реакції I–IV типів) або неімунних варіантів розвитку з безпосередньою дегрануляцією опасистих клітин, або потужним виділенням лейкотрієнів з їхніми вазопаралітичними властивостями. У тих випадках, коли батьки вказували на імовірний зв'язок із застосуванням антибіотиків, ситуація досить складна. Це реакція на молекулу антибактеріальної дії? Реакція на застосований наповнювач? Для того, щоб впевнено обґрунтувати цей зв'язок, слід підтвердити або спростувати IgE-залежну К. Антибіотики, які найчастіше спричиняють IgE-опосередковану К, включають бета-лактами (пеніциліни та цефалоспори-ни), хоча причинними можуть бути антибіотики практично всіх класів [3,18]. Кропив'янка, спричинена алергічною реакцією, зазвичай виникає протягом декількох хвилин — двох годин після контакту з алергеном. Здебільшого в таких випадках алергію на ліки підтверджують тестуванням і в наступному провокаційними тестами з причинним або альтернативним лікарським засобом. Дані медичної літератури свідчать, що рецидиви К в разі повторного застосування антибіотика можливі в поодиноких випадках [1]. Це вказує на те, що частіше зустрічається К, в основі якої лежать неімунні реакції гіперчутливості на лікарські засоби, а також на харчові продукти, гострі/хронічні інфекції [9]. Водночас це потребує ретельного аналізу в кожному конкретному випадку. Слід зазначити, що К внаслідок розвитку імунної реакції при-таманна пацієнтам, яким вводили препарати крові, вакцини, білкові препарати [15]. Інші медикаменти, що мають конформаційну схожість із молекулами імуноглобулінів, компонентами системи комплементу, здатні фіксуватися на мембрані опасистих клітин і викликати їхню дегрануляцію.

Нерідко в практиці зустрічається К внаслідок застосування НПЗП. У доступних джерелах медичної літератури йдеться про імунні (IgE-залежні) та неімунні механізми К в разі їх застосування. Зокрема, алергічні реакції на НПЗП представлені від К/ангіоедеми до анафілаксії, що загрожує життю. Ці реакції викликаються одним НПЗП або рідко більш ніж одним агентом зі схожою молекулярною структурою. Пацієнти з алергічними реакціями на НПЗП мали принаймні один попередній контакт із відповідним препаратом, який, імовірно, підвищує їхню

Таблиця 2  
**Перелік медикаментів і харчових продуктів, що володіють гістаміноліберуючою здатністю**

Медикаменти	Харчові продукти
Папаверин сульфаніаміди антибіотики (ванкоміцин, тетрациклін) нестероїдні протизапальні препарати J-, Br-вмісні препарати поліміксин антикоагулянти рентгенконтрастні речовини вітаміни групи В міорелаксанти опіати, кодеїн, морфін новокаїнамід ізоніазид хінін	Суниця квашені і мариновані продукти кава, какао, шоколад цитрусові копченості консерви капуста редька горіхи гриби мед, продукти бджільництва риба і морепродукти (раки, креветки, краби, омари, ікра)

чутливість і призводить до появи симптомів у разі повторного впливу того самого препарату. Вважається, що ці реакції опосередковані IgE, а алергеном є метаболіт лікарського засобу, зв'язаний з білком-носієм. У США більшість цих реакцій пов'язані з ібупрофеном [1], хоча вони можуть виникнути з будь-яким НПЗП. Можливий інший механізм К у разі застосування НПЗП у деяких осіб, імовірно, через порушення метаболізму арахідонової кислоти. А саме, деякі НПЗП блокують циклооксигеназний цикл, переключають метаболізм на ліпооксигеназний з вивільненням великої кількості лейкотрієнів, з наступним вазопаралітичним ефектом [23]. Ця форма реакції на НПЗП є неімунною. Неімунна К може спостерігатися в разі застосування будь-якого засобу (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену), який пригнічує циклооксигеназу-1, і рідко виникає внаслідок застосування лікарських засобів, які є дуже слабкими інгібіторами циклооксигенази-1. Такі пацієнти з неімунним механізмом К зазвичай добре переносять ацетамінофен і селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Підвищений інтерес завжди викликав зв'язок К із харчовими продуктами. І це небезпідставно, оскільки тут можливі імунні та неімунні механізми К, хоча більшість дослідників вважає суттєве переважання неімунних механізмів [2,18,19]. Слід пам'ятати, що продукти харчування за своїм складом можуть спонукати до появи К, але при цьому імунологічна реакція не виникає. Окрім відомих потужних гістамінолібераторів (табл. 2), відома велика кількість продуктів (полуниця, виноград, яблука, суниця, абрикоси, персики, вишні, слива, томати, картопля, огірки, банани, зелений горошок) містить

саліцилати, які обумовлюють вивільнення в організмі лейкотрієнів, а далі — маніфестацію К.

Водночас продукти з високим вмістом серотоніну (какао, банани, молочний шоколад, кофеїн, ананаси) теж часто спричиняють К. Водночас багаті на гістамін продукти (квашена капуста, риба, оселедець, сирокочені ковбаси, бобові, тверді сорти сиру, шоколад, какао, лісові горіхи) здатні викликати К за неімунними механізмами (активація опасистих клітин), що особливо притаманне пацієнтам із захворюваннями травної системи, асоційованими з дисбіозом кишечника. Посилюють негативний вплив порушеного мікробіому продукти з високим вмістом крохмалю, оскільки вони активують процеси бродіння в кишечнику, унаслідок чого збільшується синтез гістаміну кишковою флорою. Принцип здорового харчування (вживання свіжоприготованої їжі) є важливим із позиції запобігання виникненню К, натомість продукти тривалого зберігання (містять харчові добавки, консерванти, стабілізатори) можуть спричинити її появу [6,14].

Особливу стурбованість викликає те, що К може дебютувати харчова алергія (8–10% випадків), і це вже потребує підтвердження IgE-залежного механізму [2,12]. Гостра К зазвичай не потребує діагностичного дослідження, окрім анамнезу для виявлення провокативних факторів. Винятком є підозра саме на гостру К внаслідок харчової алергії І типу в сенсibilізованих пацієнтів. У цьому разі алерготестування та навчання батьків пацієнтів можуть бути корисними, щоб дозволити пацієнтам уникнути повторного впливу відповідних причинних факторів [18,20]. Встановлення харчової алергії обумовлює ведення та спостереження за пацієнтом профільного фахівця (алерголога, гастроентеролога). У разі діагностування в дитини полінозу можлива поява К внаслідок вживання продуктів із перехресною алергією. За цих обставин клінічно, окрім проявів К, виникають симптоми саме полінозу (чхання, нежить, слезотеча, свербіж очей). Типовим прикладом слугує доведена алергія на пилок берези, вільхи, ліщини, що мають перехресну алергічну реакцію в разі вживання яблук, груш, персиків, вишень, слив, і клінічно маніфестує як оральний алергічний синдром. З такими пацієнтами працює лікар-алерголог, застосовуючи необхідні обстеження та проводячи специфічну імунотерапію.

Результати чисельних досліджень [8,10,17,26,27] звертають особливу увагу на роль інфекційних факторів у виникненні К саме в дитячому віці. Тут має значення не лише високий рівень інфекційної захворюваності в дітей порівняно з дорослими, але й представницька група вогнищ хронічної інфекції в дітей (табл. 3). Саме з останніми (карієс, аденоїдні вегетації, гіпертрофія мигдаликів) пов'язаний ініціюючий вплив бактерій (стрептококи, стафілококи, хламідії тощо) [10,17]. Асоціація з інфекціями дихальних шляхів можлива в дітей і дорослих, в останніх слід відрізнити роль інфекції від ролі препарату для її лікування [20]. У медичній літературі згадується про гостру К, резистентну до антигістамінних препаратів, але чутливу до азитроміцину, що була пов'язана з документально підтвердженою інфекцією *Mycoplasma pneumoniae* у дітей [1]. У значній кількості клінічних досліджень встановлений очевидний зв'язок із вірусними, бактеріальними інфекціями більш ніж у 80% дітей із гострою К [14,16,26]. Водночас за результатами різних спостережень наявні суттєві відмінності щодо частоти тих чи інших інфекційних причин виникнення К. Зокрема, в одному з досліджень [23] шляхом вірусологічного обстеження встановлено, що у  $2/3$  пацієнтів гостра К пов'язана з респіраторною вірусною інфекцією (пікорнавірус, коронавірус, респіраторно-синцитіальний вірус), а не із застосуванням лікарських засобів. Пацієнти (88 дітей) були протестовані на предмет вірусних інфекцій, а пізніше — на медикаментозну алергію з наступним провокаційним застосуванням препарату (незалежно від результатів тесту). Коли дітям згодом дали відповідний антибіотик, лише у 4 хворих була рецидивна К. Отже, у більшості К пов'язана з вірусною інфекцією або поєднанням вірусної інфекції та антибіотика, і лише 4 з 88 пацієнтів мали алергію на ліки.

Складним для клініциста нерідко є те, що при гострих вірусних інфекціях можуть виникати висипання на шкірі, які слід диференціювати з гострою К. Ідеться передусім про інфекційну екзантему, кір, ентеровірусні інфекції, вірус Епштейн—Барр тощо. У нагоді лікарю стане таке: еритематозні макулопапульозні висипання при згаданих інфекціях не супроводжуються свербіжем, нерідко пов'язані з гарячкою, утримуються декілька днів.

У медичній літературі зазначено, що клінічні прояви К можуть спостерігатися в переджо-

Таблиця 3

## Перелік інфекційних факторів, здатних викликати гостру кропив'янку

Вид	Представник
Віруси	Епштейн-Барр, герпес 6-го типу, коровірус, парвовірус В <sub>19</sub> , вірус гепатитів А, В і С, вірус Коксаки, респіраторні віруси, вірус імунodefіциту людини
Бактерії	Хламідії, кишкова паличка, мікоплазма, гелікобактер, ієрсинії, стрептококи, стафілококи
Гельмінти	Аскариди, токсокари, гострики, анкілостоми, трихінели; ехінокок, бичачий та свинячий цїп'яки, альвеокок; конячий, гігантський, печінковий сисуни
Найпростіші	Лямблїї, амеби, токсоплазми
Гриби	Дерматофіти ( <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Pityrosporum orbiculare</i> , <i>Malassezia furfur</i> ), роду <i>Candida</i>

втяжничній фазі вірусних гепатитів А, В, С; бути першими симптомами інфекції вірусу імунodefіциту людини [1,14,26] тощо. У разі хронічних вірусних інфекцій виникає алергічна реакція цитотоксичного типу, коли вірусні антигени експресуються на мембрані клітин людського організму (формуються IgM, IgG). Результати нещодавніх досліджень показали наявність асоціації між *Helicobacter pylori* та К. Зокрема, встановлено [25], що в пацієнтів, яким провели ерадикаційну терапію, вдалося досягнути стійкої ремісії К. Водночас, інфікованість *Helicobacter pylori* у дітей суттєво нижча порівняно з дорослими і становить 10–18% [11]. Ця обставина мотивує активувати такі дослідження щодо ролі гелікобактера у виникненні гострої К у дітей.

Серед імовірних етіологічних факторів К у дітей можуть бути фізичні: холод, тепло, тиск, сонячні промені, вібрація (неімунний механізм). І хоч їхня роль не є такою представницькою для дитячої популяції, однак під час спілкування з пацієнтом слід про них пам'ятати. Безпосередній фізичний контакт із низкою агентів може призвести і до імунопосередкованої К, включаючи рослинні продукти та смоли, сирі фрукти та овочі або сирі морепродукти [1]. У дітей іноді розвивається К при контакті зі слиною тварин, якщо є алергія на ці алергени.

Доцільно пам'ятати, що клінічно картиною К може маніфестувати значна кількість різноманітних захворювань. Вище згадувалося про патологію травної системи, особливо за наявності дис-

біозу кишечника. Однак при онкології, аутоімунних захворюваннях виникає активація системи комплементу, утворення анафілаксинів С3а і С5а, дегрануляція опасистих клітин, що супроводжується К. У разі ендокринопатій, захворювань, які супроводжуються дисбалансом адренергічної і холінергічної регуляції, переважний вплив останньої супроводжується виділенням ацетилхоліну та появою клінічних проявів К [9].

## Висновки

Аналіз опублікованих результатів чисельних досліджень щодо етіологічних факторів, провідних механізмів виникнення гострої К свідчить, що, попри представницьку групу можливих причин, у дітей домінують інфекційні. Існуючі напрацювання щодо ролі інфекційних агентів та механізмів виникнення (імунні чи неімунні) К у дитячому віці потребують подальшого вивчення. Доцільно активізувати дослідження щодо імовірного зв'язку гострої К із представниками групи гострих вірусних респіраторних інфекцій, які зустрічаються в дитячій популяції з найвищою частотою, мають закономірність повторюватися впродовж року, а кількість їхніх епізодів корелює зі ступенем функціональної зрілості імунної системи. Особливий клінічний інтерес викликає питання про роль інфекційних факторів і застосованої терапії, передусім антибактеріальної, їх поєднання у виникненні К.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## References/Література

1. Asero R. (2022). New-onset urticaria. URL: <https://pro.uptodatefree.ir/show/8101>.
2. Banadyha NV, Nakonechna AA. (2022). Clinical aspects of acute urticaria in children in the practice of primary and secondary medical care. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 1 (121): 11–17. [Банадыга НВ, Наконечна АА. (2022). Клінічні аспекти гострої кропив'янки в дітей у практиці лікаря первинного та вторинного рівня надання медичної допомоги. *Сучасна педіатрія. Україна*. 1 (121): 11–17]. doi: 10.15574/SP.2022.121.
3. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B et al. (2011). The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*. 127: 218. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.025.
4. Chang J, Cattelan L, Ben-Shoshan M et al. (2021). Management of Pediatric Chronic Spontaneous Urticaria: A Review of Current Evidence and Guidelines. *Journal of Asthma and Allergy*. 14: 187–199. doi: 10.2147/JAA.S249765.
5. Clinical Practice Guidelines. (2018). Urticaria. The Royal Children's Hospital Melburn. URL: <https://www.>



- rch.org.au/clinicalguide/guideline\_index/Urticaria/EurAnnACI.1764–1489.148.
6. Fiocchi A, Fierro V. (2017). Food Allergy. WAO. URL: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/food-allergy>.
  7. Fok JS, Kolkhir P, Church MK et al. (2021). Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 76 (10): 2965–2981. doi: 10.1111/all.14757.
  8. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S et al. (2016, Jan-Feb). Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 37 (1): 18–22.
  9. Jousimaa J, Salava A. (2019). Urticaria. *Children's doctor*. 3 (66): 40–42. URL: <https://d-l.com.ua/ua/archive/2019/3%2866%29/pages-40-42/kropiv-yanka->.
  10. Khyts' AR. (2021). Кропив'янка u ditey: etiologiya, patohenez ta likuvannya. *Ukrayins'kyi medychnyi chasopys*. [Хиць АР. (2021). Кропив'янка у дітей: етіологія, патогенез та лікування. Український медичний часопис]. URL: <https://www.umj.com.ua/article/209711/kropiv-yanka-u-ditej-etiologya-patogeneza-ta-likuvannya>.
  11. Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ et al. (2019). Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter*. 20 (6): e12661. doi: 10.1111/hel.12661.
  12. Kudryavtseva AV, Neskorođova KA, Staubach P. (2019). Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *PAI*. 30 (1): 17–24. doi: 10.1111/pai.12967.
  13. Lavery WJ, Bernstein JA. (2019). Acute and Chronic Urticaria. *Allergy and Asthma*. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-05147-1\_9.
  14. Marques-Mejías M, Tomás-Pérez M, Vilà-Nadal G et al. (2020). Acute urticaria in the pediatric emergency department. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 124 (4): 396–397. doi: 10.1016/j.anai.2020.01.007.
  15. Mazur M, Czarnobilska M, Czarnobilska E. (2020). Prevalence and potential risk factors of urticaria in the Polish population of children and adolescents. *Adv Dermatol Allergol*. 37 (5): 785–789. doi: 10.5114/ada.2020.100489.
  16. Minasi D, Manti S, Chiera F et al. (2020). Acute urticaria in the infant. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1 (26): 49–51. doi: 10.1111/pai.13350.
  17. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. (2014). Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc*. 35: 295.
  18. Nakonechna AA, Banadyha NV. (2021). Acute Urticaria in Children: Key Issues in Clinical Practice Pediatrics. *Pediatrics*. Eastern Europe. 9: 432–442. [Наконечна АА, Банадыга НВ. (2021). Острая крапивница у детей: краевольные вопросы в клинической практике. Педиатрия. Восточная Европа. 9: 432–442]. doi: 10.34883/PI.2021.9.3.011.
  19. Nedyel's'ka SM, Yartseva DO, Kuznyetsova OD. (2020). Кропив'янка u ditey: osoblyvosti kliniky, trudnoshchi diahnozy i pidboru terapiyi. *Alerhiya u dytyny*. 25/26: 9–12. [Недельська СМ, Ярцева ДО, Кузнецова ОД. (2020). Кропив'янка у дітей: особливості клініки, труднощі діагностики і підбору терапії. Алергія у дитини. 25/26: 9–12].
  20. Nettis E, Foti C, Ambrifi M et al. (2020). Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology. *Clinical and Molecular Allergy*. URL: <https://clinicalmolecularallergy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12948-020-00123-8>.
  21. Pier J, Bingemann Th. (2020). Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatrics in Review*. 41 (6): 283–292. doi: 10.1542/pir.2019-0056.
  22. Pozo-Beltrán CF, Larenas-Linnemann D, Artech JDC. (2021). CME suggestions for pediatricians, allergists, and dermatologists, directed by an online survey on urticaria knowledge. *Allergologia et Immunopathologia*. 49 (1): 87–94. doi: 10.15586/aei.v49i1.26. eCollection 2021.
  23. Schaefer P. (2017). Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *American Family Physician*. 95 (11): 717–724.
  24. Simon RA. (2022). NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions. URL: <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-allergic>.
  25. Sugranes-Montalván A, Barreto-Suárez E et al. (2017). Relation between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *Rev. alerg. Méx*. 64 (4): 396–402. doi: 10.29262/ram.v64i4.283.
  26. Techasatien L, Phungoen P, Chaiyarit J. (2021). Etiological and predictive factors of pediatric urticaria in an emergency context. *BMC Pediatrics*. URL: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-02553-yvolum>.
  27. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M et al. (2021). The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial. *Allergy*. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15090>.

## Відомості про авторів:

**Банадыга Наталія Василівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії факультету післядипломної освіти Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>.

**Наконечна Алла Анатоліївна** — д.мед.н., проф. Університету Ліверпуля, Ліверпуль, Велика Британія; Університетський шпиталь Шеффілда, Шеффілд, Велика Британія. <https://orcid.org/0000-0002-0141-6361>.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.

УДК 616.12-009.861:616-002.77:616.9-071.1

**О.А. Ошлянська<sup>1,2</sup>, О.М. Охотнікова<sup>1</sup>, Л.В. Квашніна<sup>2</sup>****Судинні порушення у хворих на ревматичні хвороби після перенесеного COVID-19**<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 61-67; doi 10.15574/PP.2022.91.61

**For citation:** Oshlyanska OA, Okhotnikova OM, Kvashnina LV. (2022). Vascular disorders in patients with rheumatic diseases who have transferred COVID-19. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 61-67. doi 10.15574/PP.2022.91.61.

Наведено узагальнені дані щодо ролі мікроциркуляторних і макроциркуляторних порушень у патогенезі COVID-19.

Акцентовано увагу на схожості клінічних і патогенетичних рис ревматичних захворювань, COVID-19 та його ускладнень.

В огляді проаналізовано і порівняно дані оцінки основних інструментальних досліджень функціонального стану судин у хворих на ревматичні захворювання взагалі та у хворих на ревматичні захворювання після перенесеного COVID-19 (капіляроскопії та оклюзійної проби). Зроблено висновок про наявність при ревматичних хворобах ендотеліальної дисфункції та її особливості в пацієнтів із ревматичними хворобами після перенесеного COVID-19.

Зазначене наводить на думку про доцільність своєчасного виявлення вторинних порушень функціонального стану судин у пацієнтів, які є реконвалесцентами COVID-19, із ревматичними хворобами і обґрунтовує використання з цією метою оклюзійної проби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, ревматичні хвороби, COVID-19, судинні порушення.**Vascular disorders in patients with rheumatic diseases who have transferred COVID-19****O.A. Oshlyanska<sup>1,2</sup>, O.M. Okhotnikova<sup>1</sup>, L.V. Kvashnina<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv<sup>2</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The article briefly summarizes data on the role of micro- and macrocirculatory disorders in the pathogenesis of COVID-19.

Focused attention on similarities of clinical and pathogenetic features of rheumatic diseases, COVID-19 and its complications.

The review analyzed and compared the data of the assessment of the main instrumental studies of the functional state of blood vessels in patients with rheumatic diseases in general and in patients with rheumatic diseases who suffered from COVID-19 (capillaroscopy and occlusion test).

A conclusion was made about the presence of endothelial dysfunction in rheumatic diseases and its features in patients with rheumatic diseases after transmission of COVID-19.

This leads to the opinion about the expediency of timely detection of secondary disorders of the functional state of blood vessels in patients with rheumatic diseases who are convalescents of COVID-19, and justifies the use of an occlusion test for this purpose.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, rheumatic diseases, COVID-19, vascular disorders.

11 лютого 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я офіційно визнала пандемією коронавірус-викликане захворювання 2019 (COVID-19), що спалахнуло в грудні 2019 року в Китаї [25]. Катастрофічні наслідки хвороби та необхідність швидкого винайдення терапевтичних рішень призвели до поглиблення досліджень двох основних реакцій імунної системи на цей вірус: початкової вродженої імунної відповіді із залученням інтерферону I типу, спрямованої на ефективне стримування та знищення вірусу, і вторинної відповіді із залученням механізмів адаптивного імунітету, яка може спричинити цитокіновий шторм [58]. Показано, що остання реалізується шляхом активації макрофагів через рецептори до інтерферонів  $\alpha$  та  $\beta$  з продукцією ними хемоатрактантів і прозапальних цитокінів, а також презентацією спайкових антигенів вірусу Т-клітинам [58]. Останні активують В-лімфоцити, що призводить до синтезу специфічних імуноглобулінів. Проте винайдено, що водночас при COVID-19

віруси, вкриті оболонкою, здатні проникати в макрофаги через Fc-рецептори [29]. Отже, пошкодження клітин і тканин при COVID-19 відбувається як шляхом прямого руйнування вірусом, так і внаслідок неконтрольованої вторинної імунної відповіді [20].

Від початку пандемії відмічено, що діти є менш ураженою категорією. Так, уже в першому когортному дослідженні за участю 72 314 хворих на COVID-19 лише 2% випадків зареєстровані в пацієнтів віком до 19 років [9,28,57]. Припущено, що цьому можуть сприяти кілька факторів: діти подорожують рідше за дорослих, зазвичай не курять, рідше страждають на захворювання, які є фактором ризику несприятливого перебігу COVID-19 (цукровий діабет або гіпертонія) [17]. Крім того, виявлено, що верхні дихальні шляхи дітей колонізовані різними мікроорганізмами, які можуть конкурувати з коронавірусом SARS-CoV-2, а також у дітей переважає вроджена імунна відповідь, а експресія ангіотензинових рецепторів відрізняється від дорослих.

няється від дорослих [10,11,30,38]. Нарешті, припущено, що вакцинопрофілактика, більш інтенсивна в дитинстві, може забезпечити захисний ефект і проти COVID-19. Ефективність вакцинації проти керованих дитячих інфекцій щодо COVID-19 пояснюється антигеннеспецифічною імунною відповіддю, яка непередбачувана за силою внаслідок індивідуальних особливостей дозрівання імунної системи [11].

Під час аналізу клінічної картини виявлено, що основні клінічні характеристики COVID-19 (лейкопенія, тромбоцитопенія, міокардит та інтерстиціальна пневмонія) часто нагадують такі ревматичні захворювання, як системний червоний вовчак і системна склеродермія [17]. Крім того, значна частка деяких поширених ревматичних захворювань (системний ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак і хвороба Кавасакі) можуть ускладнюватися вторинним гемофагоцитарним синдромом — синдромом активації макрофагів (СМ) [43], який клінічно дуже схожий на прояви цитокінового шторму у хворих на COVID-19. Проте цитокіновий шторм, пов'язаний з COVID-19, незважаючи на певні спільні риси з СМ (високий вміст феритину, С-реактивного білка, лактатдегідрогенази, цитопенія), клінічно відрізняється зменшенням швидкості осідання еритроцитів і виразною руйнацією лімфоїдної тканини [4,15,24,36,45,61].

Другою схожістю COVID-19 із ревматичними хворобами є розвиток імунотоксичного васкуліту з оклюзією кровоносних судин, який нагадує поліартеріт, пов'язаний з гепатитом В [23]. Шкірні прояви COVID-19 також імітують ревматичні захворювання (плямисте та лівеїдне висипання, пурпура) і прояви інтерферопатій (озноблення при STING-асоційованому васкуліті, акроішемію при дефіциті аденозиндезамінази-2 тощо) [8]. Припущено, що мутації, які призводять до розвитку інфламасомних порушень при автозапальних хворобах (сімейна середземноморська лихоманка або асоційовані з кріопірином періодичні синдроми), можуть дозволити упередити тяжкі прояви COVID-19 за аналогією з туберкульозом або чумою в минулому, тоді як мутації в інших генах, таких як ген нод-лайк-рецепторів NLRC4, зумовлюють схильність до рецидивів СМ [5,18,50].

Ще однією дивовижною особливістю перебігу COVID-19, що зближувала його з ревматичними хворобами, постав розвиток Кавасакі-подібних синдромів — мультисистемного

запального синдрому в дітей (MIS-C), основним проявом якого є гіперзапалення, що має наслідком ревматичноподібну поліорганну патологію із суттєвим порушенням функції серця [49].

Наслідки гострої інфекції COVID-19 (так званий постковідний синдром) не залежать від тяжкості симптомів самого COVID-19. Їхні прояви включають не тільки втому, м'язову слабкість, тривогу або депресію, але й тяжчі ускладнення (такі як міозит, нейропатія, артропатія та різноманітні аномалії м'яких тканин), які також дуже схожі на ревматичні хвороби [55]. Деякі шкірні прояви у вигляді «обмороження» притаманні переважно пацієнтам молодшого віку після малосимптомного COVID-19 [55]. Гістопатологічні дослідження свідчать про наявність у таких випадках лімфоцитарного васкуліту з ознаками ендотеліального пошкодження, що також є аналогічним васкулопатіям при ревматичних хворобах [14].

Широко обговорювалося питання, чи зростає ризик тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнтів із ревматичними захворюваннями, які отримують імуносупресивну терапію. Аналіз даних створених реєстрів показує, що факторами ризику розвитку тяжких ускладнень COVID-19 було призначення високих доз кортикостероїдів і циклофосфаміду [41], тоді як решта протиревматичних засобів не мали вірогідного негативного впливу на його перебіг. Це пояснюється тим, що в більшості хворих на ревматичні хвороби існує певний ступінь контролю захворювання, який означає баланс між імунною дизрегуляцією (автоімунітет/автозапалення) та імуносупресією на тлі терапії [17].

Виявлені під час перших спостережень хворих на COVID-19 тромбоемболічні ураження серця і легенів, м'язові порушення, гіпербілірубінемія, випадки аваскулярного некрозу голівок стегнових кісток [2] навели науковців на думку, що патогенез порушень ендотеліальних бар'єрів, коагуляції та фібринолізу аналогічний вторинному антифосфоліпідному синдрому. Уже перші дослідження показали, що деякі автоантитіла, такі як антикардіоліпінові, антитіла до  $\beta 2$ -глікопротеїну-І та вовчаковий антикоагулянт, виявлялися у чверті пацієнтів із COVID-19. Подальші дослідження показали, що в третини хворих циркулюють і інші автоантитіла (34,5% — антинуклеарні, 6,9% — антинейтрофільні цитоплазматичні тощо) [54]. Тому подальшого дослідження потребує питання зростання ризику розвитку вторинних рев-

матичних захворювань і вторинного антифосфоліпідного синдрому внаслідок процесів антигенної мімікрії при COVID-19.

Доведено, що значним внеском у тромбогенез при COVID-19 є ендотеліальна дисфункція внаслідок ендотеліїту, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та активація тромбоцитів [1].

Даними аналізу численних описів аутопсій та біопсій показано, що ендотелій у хворих на COVID-19 унаслідок інвазії віріонів втрачає шар глікокаліксу, що поряд з активацією ангіотензинових рецепторів пригнічує тканинну активацію плазміногену, сприяє агрегації тромбоцитів, масивному вивільненню фактора Віллебранда та ініціації коагуляційного каскаду [40,53,56]. Каскадна активація коагуляції призводить до розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [34]. Водночас зруйновані ендотеліальні клітини викидають інтерлейкін-6, який знову посилює імунну відповідь навіть до розгортання симптомокомплексу цитокінового шторму [35].

Порушення коагуляції у хворих на COVID-19 призводять до гіперв'язкості крові [32], яка не тільки спричиняє нову хвилю тромбоутворення, але й викликає вторинне пошкодження ендотелію [35]. Визначальним фактором в'язкості крові є вміст фібриногену, високі рівні якого притаманні хворим на COVID-19 [6,21,42], а зростання співвідношення фібриногену до альбуміну постає провісником прогресування захворювання [6]. Зростання в'язкості крові супроводжується порушенням ламінарного потоку крові та розвитком артеріальних і венозних оклюзій [1].

Поряд із цим тромбоцити активуються через ангіотензин-II-рецептори, їхня дегрануляція спричиняє зростання їхньої агрегації до ендотелію. Активація Mas-рецепторів тромбоцитів при COVID-19 призводить до звільнення оксиду азоту та зростання розщеплення брадикініну [19]. Активація комплементу при COVID-19 є невід'ємною частиною посилення тромбоутворення на різних його етапах [31,44].

Крім того, запальні цитокіни (фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6) індукують синтез білків гострої фази печінкою, включаючи фібриноген, тим самим посилюючи гіперкоагуляцію при COVID-19 [16], а інтерлейкін-17 призводить не тільки до мікроциркуляторних порушень, але й до посилення жорсткості крупних судин [33]. Активовані прозапальними цитокінами та хемокінами нейтро-

філи і моноцити, прилипаючи до ендотеліальних клітин, вивільняють вільні радикали, які ще більше ушкоджують ендотелій [13]. Виникаючі проадгезивні та протромботичні ефекти стимулюють подальшу адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, що викликає мікротромбоз судин, закупорку капілярів і подальше порушення капілярного кровотоку. Цьому сприяє зниження антикоагуляційного потенціалу антитромбіну III і антигену протеїну S, спостережене у хворих на COVID-19 [39].

Зазначені судинні та коагуляційні порушення, що спостерігаються в дорослих пацієнтів із COVID-19, викликають занепокоєння у зв'язку з підвищеним ризиком більш раннього розвитку віддалених серцево-судинних порушень у реконвалесцентів, що обґрунтовує доцільність проведення аналогічних досліджень у дітей.

У зв'язку з виявленням значущої ролі в патофізіології COVID-19 цитокінових порушень, здатних викликати ендотеліальну дисфункцію, припущено, що всі ендотеліальні біомаркери можуть бути корисні у стратифікації ризику серцево-судинних уражень у пацієнтів із COVID-19 [59].

Сьогодні вже існують численні субклінічні предиктори серцево-судинних захворювань [7], серед яких є біохімічні маркери крові, що можуть визначити функцію ендотелію прямо або опосередковано (окислені ліпопротеїди низької щільності, рівень кріоглобулінів, антифосфоліпідних антитіл, оксиду азоту тощо) та параметри інструментальних методів оцінки функціонального стану крупних і дрібних судин. Серед них найвідомішим лабораторним маркером є оксид азоту. Виявлене значне зниження експресії ендогенної синтетази оксиду азоту при COVID-19 зменшує захисний ефект проти пошкодження органів, поряд із цим гіперактивація її індукційного ізоферменту спричиняє перекисне окислення ліпідів і апоптозу клітин [27].

Для інструментальної оцінки ендотеліальної дисфункції та жорсткості крупних судин використовується оклюзійна проба. Її основне призначення полягає в провокації постоклюзійної гіперемії та пов'язаних із нею реакцій судин. Уперше реактивна гіперемія описана в літературі німецьким патологом Юлієм Конгеймом у 1872 р. як почервоніння шкіри після зняття артеріальної оклюзії, а в 1992 р. групою Давида Целермаєра проведена кількісна оцінка реактивної гіперемії за допомогою ультразвукового вимірювання постоклюзійного приросту діаме-



тра плечової або стегнової артерії [48]. Основний параметр оклюзійної проби — це оцінка за допомогою відсоткового збільшення діаметра артерії, опосередкованого потоком — потік-опосередкована дилатація (FMD). Принцип методики полягає в тому, що після припинення кровопостачання в тканинах накопичуються метаболіти, які призводять до компенсаторного розширення судин після відновлення кровообігу. У цей час механічна деформація шару ендотеліоцитів активує калієві та хлоридні канали, G-білки, що призводить до зростання вмісту внутрішньоклітинного кальцію та секреції вазодилататорів (переважно оксиду азоту, ендотеліального гіперполяризаційного фактора, простагліну). І навпаки, зменшення напруги стимулює продукцію вазоконстриктора ендотеліну-1. Величина вазодилаторної відповіді пропорційна кількості вазодилаторів та їхньому співвідношенню з кількістю вазоконстрикторів. На величину постоклюзійної дилатації впливає одночасно ступінь тиску крові, біодоступність ендотелію для вазоактивних речовин; концентрація кальцію; кінцева зміна діаметра судини. Постоклюзійні реакції макро- та мікросудин обумовлені різними механізмами регуляції, на відміну від мікроциркуляторних порушень, вимірювання потокозалежної вазодилатації більшою мірою відображає продукцію оксиду азоту. В умовах порушень функції ендотелію рівень останнього знижується, що призводить до недостатнього розширення судин у процесі проведення оклюзійної проби. Тому FMD плечової артерії протягом реактивної гіперемії є актуальним маркером функції ендотелію та спроможний відображати функціональні здатності крупних судин.

Попередні дослідження показали, що у хворих на системний червоний вовчак та ревматоїдний артрит дорослих за оцінкою оклюзійної проби спостерігається збільшення жорсткості крупних судин, яке пропорційне віку, ступеню артеріальної гіпертензії, залежить від наявності у хворого діабету та порушень функції нирок і від застосування кортикостероїдів [48].

Деякі дослідження виявили, що за даними оклюзійної проби в дітей після хвороби Кавасакі розвивається системна ендотеліальна дисфункція, причому ці порушення мають системний характер і тривало зберігаються, незважаючи на нормалізацію даних ангіографії та відсутність аневризми коронарних артерій. У таких випадках ендотеліальна дисфункція великих артерій мо-

же бути важливою ланкою атерогенного процесу та предиктором розвитку коронароспазму [60].

У дорослих людей з хворобою Кавасакі в анамнезі в дитинстві навіть через 24 роки в середньому японські дослідники виявили аналогічні ознаки ендотеліальної дисфункції [37].

Гіперзапалення, активація комплементу, пошкодження мікросудин, виявлені в пацієнтів із MIS-C, є відомими причинами ендотеліальної дисфункції, дисфункції міокарда лівого шлуночка та серцевої недостатності. За оцінкою вимірювання розширення потоком крові діаметра плечової артерії, діти з MIS-C так само, як і після хвороби Кавасакі, мали нижчу дилатацію артерій та зниження значень деформації й розтяжності аорти, що свідчить про зростання її жорсткості [12].

У дорослих осіб, що нещодавно перехворіли на COVID-19, крім зростання жорсткості крупних судин, за даними оклюзійної проби, відмічено ще й збільшення ригідності артеріальної стінки за методом апplanationної тонометрії та об'ємної сфігмографії, а також локальної жорсткості сонних артерій і порушення вуглеводного та ліпідного обмінів [3].

Дисфункція ендотелію в дорослих, які перенесли COVID-19, зі зменшенням опосередкованого кровотоку плечової артерії у відповідь на гіперемію зберігається протягом тривалого часу. Навіть майже через рік (середній термін проведення дослідження — 327 діб після встановлення діагнозу) потік-опосередкована дилатація була значно нижчою, хоча і не залежала від ступеня тяжкості перенесеного захворювання. Зазначений показник зворотно корелював із сироватковими рівнями прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-2, фактора некрозу пухлин  $\alpha$ ), що вказувало на те, що хронічне запалення ендотелію низького ступеня може зберігатися протягом тривалого часу після одужання від COVID-19, а ендотеліальна дисфункція може зберігатися ще довше [59].

Серед інших інструментальних методів оцінки функції ендотелію можна перерахувати фотоплетизмографію, периферичну артеріальну тонометрію та лазерну доплерівську флоуметрію, які можуть розглядатися як скринінгові [47], та оцінку швидкості пульсової хвилі. Застосування тонометрії периферичних артерій з реактивною гіперемією (RH-PAT) дає змогу автоматично розрахувати індекс реактивної гіперемії периферичних судин і прогнозувати серцево-судинні події. Простими способами визна-

чення ендотеліальної дисфункції вважаються оцінка товщини інтима-меді сонної артерії (яка при нормальному стану ендотелію дорівнює не більше 0,9 мм і відображає її анатомічну структуру) та візуалізація сітківки (вимірювання центрального артеріолярного та венулярного еквівалентів, оцінка їх співвідношення).

Дисфункція дрібних судин, що називається мікроангіопатією, має важливе значення в розвитку ревматичних захворювань. Простота, безпечність і неінвазивність капіляроскопії нігтьової складки є неоціненними для виявлення мікроциркуляторних порушень у хворих на ревматичну патологію із синдромом Рейно і є високоспецифічним тестом для скринінгу розладів захворювань спектра склеродермії, моніторингу та прогнозування залучення до патологічного процесу внутрішніх органів [52]. Одне з досліджень проаналізувало результати капіляроскопії нігтьової складки у хворих на ревматичну патологію із синдромом Рейно та мікроангіопатією і довело наявність позитивних кореляцій між її показниками, рівнями вітаміну D<sub>3</sub>, білків гострої фази в сироватці крові, вільного тироксину [26].

Деякі автори (Natalello та ін., 2021), оцінюючи капіляроскопію в дорослих після COVID-19, зазначили, що кількість розширених і звивистих капілярів була вірогідно більшою, тоді як інші (Çakmak, 2021) спостерігали зменшення абсолютного капілярного числа нігтьової складки, статистично значущі відмінності в щільності капілярів, капілярні розгалуження, мікрокровови-

ливи та неоангіогенез. Проте, за даними Alberto Sulli, капіляроскопія в дітей, які перенесли COVID-19, на тлі зменшення числа капілярів не показала крововиливів і неоангіогенезу та не виявила аваскулярних зон, характерних для системної склеродермії [51].

За даними попередніх досліджень [46], які порівнювали результати капіляроскопії та оклюзійної проби у хворих на ревматичні хвороби, не виявлено суттєвих кореляцій між їхніми показниками. Оскільки у хворих на ревматичні хвороби спостерігалися суттєві зміни показників капіляроскопії, тоді як показники оклюзійної проби суттєво не відрізнялися від нормальних значень, а в пацієнтів після COVID-19, навпаки, відмічалися переважно порушення оклюзійної проби, то це дає змогу побачити потенційну можливість відокремити судинні порушення у хворих із ревматичною патологією, які перенесли COVID-19, від проявів самої ревматичної патології завдяки використанню саме оклюзійної проби. Зазначене потребує проведення відповідних досліджень.

Пандемія COVID-19 поставила низку численних питань перед лікарями світу. Особливими проблемами постали розвиток після COVID-19 патології, яка за патогенезом і клінічними проявами найбільш походить на ревматичну [22]. Основним механізмом її розвитку є порушення функціонального стану судин, які потребують подальшого вивчення в дітей.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. (2020, Jul 11). Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clinical Rheumatology*. 39: 2529–2543.
2. Alkindi F, Nokhatha SA, Alsejari K, Hip R. (2022, Mar). Arthritis and Avascular Necrosis After Severe COVID-19 Infection: A Case Report and Comprehensive Review of Literature. *EMJ*. 7 (1): 48–55. doi: 10.33590/emj/21-00261.
3. Avdeeva IV, Polezhaeva KN, Burko NV i dr. (2022). Vliyanie infektsii SARS-CoV-2 na strukturno-funktsionalnyie svoystva arteriy. University proceedings. Volga region. Medical sciences: 2. [Авдеева ИВ, Полежаева КН, Бурко НВ и др. (2022). Влияние инфекции SARS-CoV-2 на структурно-функциональные свойства артерий. University proceedings. Volga region. Medical sciences: 2]. doi: 10.21685/2072-3032-2022-2-2.
4. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E et al. (2020). COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. doi: 10.1093/ajcp/aqaa062.
5. Basatneh R, Vlahovic TC. (2020). Addressing the question of dermatologic manifestations of SARS-CoV-2 infection in the lower extremities: a closer look at the available data and its implications. *J Am Podiatr Med Assoc*. doi: 10.7547/20-074.
6. Bi X, Su Z, Yan H et al. (2020). Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial fibrinogen to albumin ratio and platelet count. *Platelets*: 1–6. doi: 10.1080/09537104.2020.1760230.
7. Bonetti Piero O, Pumper GERALYN M et al. (2004). Noninvasive Identification of Patients With Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 44: 11.
8. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M et al. (2020). Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi: 10.1111/jdv.16544.
9. Brodin P. (2020). Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. doi: 10.1111/apa.15271.

10. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I et al. (2020). The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *The Lancet Child & Adolescent Health*. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30135-8.
11. Chen J JQ, Xia X, Liu K et al. (2020). Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell*. 19 (7): e13168. doi: 10.1111/ace1.13168.
12. Çiftel M, Ateş N, Yılmaz O. (2022). Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in multisystem inflammatory syndrome in children. *European Journal of Pediatrics*. 181: 91–97.
13. Colantuoni A, Martini R, Caprari P et al. (2020). COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction *Front. Physiol.* 11: 747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.
14. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riano M et al. (2020). SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. 183: 729–737.
15. Cron RQ, Chatham WW. (2020). The rheumatologist's role in COVID-19. *J Rheumatol*. doi: 10.3899/jrheum.20033.
16. De Andrade SA, de Souza DA, Torres AL et al. (2022, Jun 3). Pathophysiology of COVID-19: Critical Role of Hemostasis *Front. Cell. Infect. Microbiol, Sec. Clinical Microbiology*. doi: 10.3389/fcimb.2022.896972.
17. Ezgi Deniz Batu, Seza Ozen. (2020). Implications of COVID-19 in pediatric rheumatology *Rheumatology International*. 40: 1193–1213. doi: 10.1007/s00296-020-04612-6.
18. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A et al. (2020). Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.093.
19. Fraga-Silva RA, Pinheiro SVB, Gonçalves ACC et al. (2008). The antithrombotic effect of angiotensin-(1–7) involves mas-mediated NO release from platelets. *Mol Med*. 14: 28–35. doi: 10.2119/2007-00073.Fraga-Silva.
20. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Viral Sin.* 35 (3): 266–271. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.
21. Han H, Yang L, Liu R et al. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 58: 1116–1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
22. Haşlak F, Yildiz M, Adrovic A et al. (2020). Childhood Rheumatic Diseases and COVID-19 Pandemic: An Intriguing Linkage and a New Horizon. *Balkan Med J*. 37: 184–188.
23. Hedrich CM. (2020). COVID-19-considerations for the paediatric rheumatologist. *Clin Immunol*. 214: 108–420. doi: 10.1016/j.clim.2020.10842.
24. Henter JL, Horne A, Arico M et al. (2007). HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for 1210 *Rheumatology International*. 40: 1193–1213. *Pediatr Blood Cancer*. 48: 124–131. doi: 10.1002/pbc.21039.
25. Huang C, Wang Y, Li X et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395: 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
26. Kapten K, Orczyk K, Smolewska E. (2021). The effect of vitamin D3 and thyroid hormones on the capillaroscopy-confirmed microangiopathy in pediatric patients with a suspicion of systemic connective tissue disease—a single-center experience with Raynaud phenomenon. *Rheumatology International*. 41: 1485–1493. doi: 10.1007/s00296-021-04919-y.
27. Lapi D, Stornaiuolo M, Sabatino L et al. (2020). The pomace extract taurisolo protects rat brain from ischemia-reperfusion injury. *Front. Cell. Neurosci*. 14: 3. doi: 10.3389/fn-cel.2020.00003.
28. Lee PI, Hu YL, Chen PY et al. (2020). Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
29. Liu L, Wei Q, Lin Q et al. (2019). Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 4 (4): e123158. doi: 10.1172/jci.insight.123158.
30. Liu Y, Yan LM, Wan L et al. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
31. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 220: 1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
32. Maier CL, Truong AD, Auld SC et al. (2020). COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet Lond*. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31209-5.
33. Marder W, Khalatbari S, Myles JD et al. (2011, Sep). Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 70 (9): 1550–1555. doi: 10.1136/ard.2010.148031.
34. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K et al. (2020). Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2: e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
35. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. (2020). The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
36. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R et al. (2020). Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. doi: 10.1111/his.14134.
37. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Yamaguchi N. (2008). Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 167: 189–196. doi: 10.1007/s00431-007-0452-9.
38. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L et al. (2019). Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA*. doi: 10.1073/pnas.19110-83116.
39. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al. (2020). Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *JTH*. 18 (7): 1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850.
40. Pober JS, Sessa WC. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 7: 803–815. doi: 10.1038/nri2171.
41. Price E, MacPhie AE, Kay BL et al. (2020, May 5). Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shield-

- ing during the COVID-19 pandemic Clinical Medicine Publish Ahead of Print. doi: 10.7861/clinmed.2020-0149.
42. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U et al. (2020). The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. doi: 10.1111/jth.14854.
  43. Ravelli A, Davi S, Minoia F et al. (2015). Macrophage activation syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 29: 927–941. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.010.
  44. Risitano AM, Mastellos DC, Huber–Lang M et al. (2020). Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 20: 343–344. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7.
  45. Rodriguez–Morales AJ, Cardona–Ospina JA, Gutierrez–Ocampo E et al. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.10162-3.
  46. Roustit M, Simmons GH, Baguet J-P, Carpentier P, Cracowski J-L. (2008, Jul). Discrepancy between simultaneous digital skin microvascular and brachial artery macrovascular post-occlusive hyperemia in systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. 35 (8): 1576–1583.
  47. Ruwald JM, Jacobs C, Scheidt S et al. (2019, Dec). Laser-based Techniques for Microcirculatory Assessment in Orthopedics and Trauma Surgery Past, Present, and Future *Annals of Surgery*. 270: 6.
  48. Sagaydachniy AA. (2018, Sep). Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.
  49. Son MBF, Friedman K. (2021, Apr). COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. URL: <https://www.upToDate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>.
  50. Sonmez HE, Karaaslan C, de Jesus AA et al. (2020). A clinical score to guide in decision making for monogenic type I. IF Nopathies. *Pediatr Res*. 87: 745–752. doi: 10.1038/s4139-0-019-0614-2.
  51. Sulli A, Gotelli E, Bica PF et al. (2022, Jan). Detailed video-capillaroscopic microvascular changes detectable in adult COVID-19 survivors. *Microvascular Research*. 142: 104361. doi: 10.1016/j.mvr.2022.104361.
  52. Tavakol ME, Alimohammad Fatemi, Karbalaie A et al. (2015). Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. Article ID 974530. doi: 10.1155/2015/974530.
  53. Urano T, Suzuki Y. (2012). Accelerated fibrinolysis and its propagation on vascular endothelial cells by secreted and retained tPA. *J Biomed Biotechnol*. 2012: 208108. doi: 10.1155/2012/208108.
  54. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H et al. (2020, Jun 24). Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19 *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009.
  55. Wahezi DM, Peskin M, Tanner T. (2021). The impact of the COVID-19 pandemic on the field of pediatric rheumatology. *Curr Opin Rheumatol*. 33: 446–452. doi: 10.1097/BOR.0000000000000814.
  56. Wright FL, Vogler TO, Moore EE et al. (2020). Fibrinolysis shutdown correlates to thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg*. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.
  57. Wu Z, McGoogan JM. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
  58. Ye Q, Wang B, Mao J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
  59. Yi–Ping Gao, Wei Zhou, Pei–Na Huang et al. (2022). Persistent Endothelial Dysfunction in Coronavirus Disease-2019 Survivors Late After Recovery. *Front. Med*. 9: 809033. doi: 10.3389/fmed.2022.809033.
  60. You–Bin Deng, Hui–Juan Xiang, Qing Chang, Chun–Lei Li. (2002). Evaluation by High-Resolution Ultrasonography of Endothelial Function in Brachial Artery After Kawasaki Disease and the Effects of Intravenous Administration of Vitamin C. *Circ J*. 66: 908–912.
  61. Zhan J, Deng R, Tang J et al. (2006). The spleen as a target in severe acute respiratory syndrome. *FASEB J*. 20: 2321–2328. doi: 10.1096/fj.06-6324com.

#### Відомості про авторів:

**Ошлянська Олена Анатоліївна** — д.мед.н., проф., професор каф. педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика, керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», гол.н.с. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>.

**Охотнікова Олена Миколаївна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. <https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>.

**Квашніна Людмила Вікторівна** — д.мед.н., проф., зав. відділенням медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0001-7826-4880>.  
Стаття надійшла до редакції 19.05.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.



УДК 616-053.2-083.2

А.М. Антошкіна, А.О. Горобець, М.М. Васюкова

## Сучасна концепція і організація лікувального харчування дітей в закладах охорони здоров'я України

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 68-72; doi 10.15574/PP.2022.91.68

**For citation:** Antoshkina AM, Horobets AO, Vasjukova MM. (2022). Modern concept and organization of medical nutrition for children in health care institutions of Ukraine. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 68-72. doi 10.15574/PP.2022.91.68.

Система дієт за групами захворювань (столи за Певзнером), розроблена ще у 1920-х роках, стала основою лікувального харчування в СРСР та близько 20 років в Україні. Відсутність ефективних схем і засобів лікування певного захворювання зумовили такий тривалий період її застосування.

**Мета** — висвітлити основні принципи сучасної концепції лікувального харчування дітей; описати аспекти методології його призначення.

В останні десятиліття змінились уявлення щодо патогенезу різної патології, були впроваджені нові дієві методи терапії, погіршилася ситуація з «хворобами цивілізації» (надлишкова вага, харчова алергія тощо). Це, з одного боку, потребувало індивідуалізації харчування пацієнтів, а з іншого — дало змогу лібералізувати лікувальне харчування.

Згідно з новою концепцією дієтичного харчування, усі пацієнти потребують раціону, адекватного за енергетичною цінністю і збалансованого за вмістом найважливіших нутрієнтів, з урахуванням стадії захворювання та індивідуальних особливостей організму (непереносимості окремих продуктів, харчових вподобань тощо). Особливість методології призначення лікувального харчування дітям полягає в урахуванні фізіологічних потреб дитини відповідно до її віку. Відповідальними особами за організацію лікувального харчування в закладах охорони здоров'я є лікар-дієтолог і сестра медична з дієтичного харчування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** лікувальне харчування, складові сучасної концепції, методологія призначення, дієтолог, медична сестра з дієтичного харчування.

### Modern concept and organization of medical nutrition for children in health care institutions of Ukraine

А.М. Antoshkina, А.О. Horobets, М.М. Vasjukova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The system of diets according to groups of diseases (Pevzner's diets), developed back in the 1920s, was the basis of medical nutrition in the USSR and for about 20 years in Ukraine. The lack of diseases effective treatment schemes and measures caused such a long period of its use.

**The aim** of present investigation is to highlight the main principles of modern concept of medical nutrition in pediatrics and to describe main aspects of methodology of its appointment.

In recent decades, ideas about the pathogenesis of various pathologies have changed, new effective methods of therapy have been introduced, and modern challenges (such as overweight or food allergies) have intensified. On the one hand, this required individualization, and on the other, it made it possible to liberalize the diet of patients. According to the new concept of dietary nutrition, all patients need a diet that is adequate in terms of energy value and balanced in terms of the composition of the most important nutrients, taking into account the stage of the disease and individual characteristics of the child's organism (intolerance of certain products, food preferences etc.). A peculiarity of the methodology of prescribing medical nutrition for children is taking into account the physiological needs of the child for his age. The persons responsible for the organization of medical nutrition in health care institutions are a nutritionist and a dietitian nurse.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** medical nutrition, modern conception components, methodology of prescription, dietitian, dietitian nurse.

У комплексі лікувальних заходів одне з провідних місць посідає харчування, саме тому кожний медичний працівник, особливо лікар, повинен бути обізнаним щодо сучасних підходів до лікувального харчування. Випускники вищих медичних закладів освіти, які працюють понад 10–15 років, добре пам'ятають традиційне для того часу уявлення про лікувальне харчування, за яким, «кожна хвороба потребувала спеціальної дієти». Пацієнтів групували за дієтами, перелік загальноприйнятих дієт або «дієтичних столів» за Певзнером включав лікувальні дієти № 1–14 і загальні дієти № 15–16. Так, за наявності в пацієнта виразкової хвороби шлунка чи дванадцятипалої кишки призначали дієту № 1 (1а, 1б), при за-

хворюваннях печінки і жовчних шляхів — дієту № 5, при захворюваннях серцево-судинної системи — дієту № 10 тощо. Кілька років тому систему лікувального харчування за Певзнером скасували, проте в науковій вітчизняній спільноті досі тривають дискусії стосовно того, чи доцільним було скасування системи, яка, на думку багатьох, ефективно працювала протягом десятиліть. Основним аргументом на користь системи харчування за Певзнером, який наводять прихильники цієї системи, є її зручність і максимальна спрощеність, адже дієту призначають виключно відповідно до діагнозу, що значно економить час і спрощує ту частину роботи лікаря, яка стосується призначення лікувального харчування. З іншого боку,

такий підхід не враховує індивідуальних особливостей організму пацієнта, толерантності до різних продуктів харчування та супутніх патологічних станів, які спостерігаються в значній частки пацієнтів. З огляду на це актуальним є питання того, якими мають бути сучасні підходи до лікувального харчування дітей, і якими принципами вони мають послуговуватися.

**Мета** огляду — висвітлити основні принципи сучасної концепції лікувального харчування дітей; описати аспекти методології його призначення.

Лікувальне харчування (дієтотерапія) — науково обґрунтована система організації харчування та диференційного використання з лікувальною метою певних харчових продуктів, їхніх комбінацій, видів кулінарної обробки. Завданнями лікувального є відновлення обміну речовин, порушеного внаслідок хвороби, поліпшення функції уражених органів, підсилення ефективності інших факторів лікування, сприяння найшвидшому одужанню пацієнта.

Фахівцем у галузі дієтології є лікар-дієтолог, посада передбачена в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ). Дієтолог — це лікар за освітою, який володіє знаннями та фаховими компетентностями в розділах здорового, профілактичного і лікувального харчування, нутриціології. Сфера їхньої діяльності включає розроблення модифікованих дієт для вирішення медичних проблем, контроль приготування і подання їжі, навчання пацієнтів правильному харчуванню, консультування лікарів інших спеціальностей. Безпосереднім помічником та організатором лікувального харчування в ЗОЗ є сестра медична з дієтичного харчування (раніше — дієтсестра). Важлива роль відводиться і медичним сестрам педіатричних відділень, бо їхнім обов'язком є виконання лікарських призначень, у тому числі з лікувального харчування [1]. Тісний зв'язок між лікарем відділення, дієтологом, сестрою медичною з дієтичного харчування та медичною сестрою в цих питаннях є запорукою правильного дієтологічного супроводу хворого в лікувальному закладі. Медичні працівники мають надавати пацієнтам рекомендації з різних аспектів харчування, спираючись на нові наукові дані [4].

Сучасний порядок організації системи лікувального харчування хворих у ЗОЗ затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 29.10.2013 № 931 [4]. У наказі сформульовано основні принципи лікувального харчування хворих:

- лікувальне харчування хворого є невід'ємною складовою лікувального процесу;
- лікувальне харчування має бути достатнім і збалансованим;
- пероральне харчування є фізіологічним і здійснюється доти, доки збережена здатність хворого ковтати чи доки відсутні медичні протипоказання щодо вживання рідини та їжі перорально;
- обов'язковою складовою догляду за хворим є забезпечення його адекватними рідинами та нутрієнтами.

За новою концепцією харчування, усі люди (здорові і хворі) потребують повноцінного здорового харчування з урахуванням індивідуальних особливостей організму, наявності тих чи інших хронічних захворювань, ступеня фізичного навантаження тощо [9].

Основні складові сучасної концепції харчування:

- відповідність енергетичної цінності раціону енерговитратам дитини;
- різноманітність і збалансованість раціону за вмістом найважливіших продуктів і нутрієнтів;
- урахування індивідуальних особливостей сприйняття пацієнтами окремих продуктів, а також індивідуальних харчових вподобань;
- адекватна кулінарна обробка продуктів і страв, що забезпечує їх високу смакову привабливість і максимально зберігає вихідну харчову цінність;
- оптимальний режим харчування;
- безпечність їжі (дотримання усіх технологічних і санітарних вимог під час приготування їжі, її транспортуванні, зберіганні та роздаванні продуктів і страв);
- забезпечення максимально можливого задоволення від споживання їжі.

Лікувальне харчування передбачає максимальну відповідність наведеним складовим. Звісно, під час лікування пацієнта відбувається їх коригування з урахуванням особливостей патогенезу і клінічного перебігу захворювання, рівня та характеру метаболічних порушень, загального стану хворого (задовільний, середньої тяжкості, тяжкий, край тяжкий), дотримання пацієнтом певного режиму рухової активності (суворий постільний, постільний, палатний, загальний) тощо. Отже, сучасна дієтотерапія потребує диференційного, індивідуального підходу до кожного хворого.

Згідно з наказом МОЗ України від 29.10.2013 № 931, дорослих пацієнтів у ЗОЗ поділяють на

Таблиця 1

**Добова потреба дитячого населення в білках, жирах, вуглеводах та енергії**  
(наказ МОЗ України від 03.09.2017 № 1073)

Вікова група*	Енергія, ккал	Білки (г)		Жири (г)	Вуглеводи (г)
		усього	тваринні		
1–3 роки	1385	53	37	44	194
4–6 років	1700	58	41	56	240
6 років (учні)	1800	60	43	58	260
7–10 років	2100	72	51	70	295
11–13 років (хлопчики)	2400	84	62	84	327
11–13 років (дівчатка)	2300	78	55	76	326
14–17 років (юнаки)	2700	93	68	92	375
14–17 років (дівчата)	2400	83	59	81	334

Примітка: \* — наказом визначено добову потребу і для дітей віком 0–12 міс.

групи за профілем харчування: загальний профіль (терапевтичні та хірургічні хворі), гастроентерологічний профіль, онкологічні хворі, вагітні та породіллі. Окремим профілем є діти, яких поділяють на п'ять вікових груп (за винятком дітей першого року життя) [4]. Новонароджених і дітей грудного віку вигодовують грудним молоком або молочними сумішами, таке харчування відрізняється від харчування дітей інших вікових груп, тому його організовують по-іншому і регламентують окремими наказами.

Методологія призначення лікувального харчування дітям передбачає низку аспектів. Першим аспектом є врахування фізіологічних потреб дитини в різні вікові періоди. Дитячий вік (від народження — до 18 років) поділяють на певні періоди, адже дитина росте й розвивається, швидкість обмінних процесів, а отже, і потреби в енергії, білках, жирах, вуглеводах та інших речовинах постійно змінюються з віком. Виділяють такі періоди дитячого віку:

- 1) період новонародженості (від народження і до 28-ї доби);
- 2) період грудного віку (від 1 місяця до 1 року);
- 3) переддошкільний вік (від 1 до 3 років);
- 4) дошкільний період (від 4 до 7 років);
- 5) молодший шкільний період (від 7 до 13 років);
- 6) старший шкільний період (від 13 до 18 років).

Необхідну добову потребу в енергії, макронутрієнтах (білках, жирах і вуглеводах), вітамінах

та мінеральних речовинах визначають передусім за віком дитини і регламентують відповідним документом [6]. Для прикладу в таблиці 1 наведено добові потреби дитячого населення в білках, жирах, вуглеводах та енергії.

Щодо лікувального харчування дітей віком від 1 до 18 років, то за вищевказаним наказом виділено п'ять вікових груп (роки): 1–3; 4–6; 7–10; 11–14; 15–17. Для кожної вікової групи визначено обсяг порції кожної страви, а добове меню забезпечує добові потреби в макро- і мікронутрієнтах та енергії. Як приклад у таблиці 2 наведено обсяг декількох страв для дітей різного віку.

Іншим аспектом методології призначення лікувального харчування є врахування харчового статусу хворого. У відділеннях для дорослих лікар має визначити харчовий статус пацієнта за індексом маси тіла (ІМТ) [7]. За значенням цього показника усіх хворих поділяють на три групи: з недостатнім харчуванням (гіпотрофією), адекватним (нормотрофією) та надлишковим харчуванням (гіпертрофією). Відповідно до харчового статусу пацієнта і профілю відділення визначено добові норми харчування на одного хворого [3–5].

Індекс маси тіла розраховують як частку від ділення маси тіла в кілограмах на квадрат довжини тіла в метрах [маса тіла (кг) / довжина тіла (м)<sup>2</sup>]. Отриманий показник дає змогу оцінити відповідність маси до довжини тіла [7].

Оцінка маси тіла в дорослих залежно від ІМТ (ВООЗ, 1997):

Таблиця 2

**Приклад обсягу декількох страв для дітей різного віку**

№ пор.	Назва страви	Вихід страви для кожної вікової групи (г)				
		вікова група (роки)				
		1–3	4–6	7–10	11–14	15–18
1.	Суп картопляний з гречаною крупою і вершковим маслом	250	250	250	400	400
2.	Риба відварна	50	50	50	100	100
3.	Каша пшенична в'язка	50	50	100	150	150

- Недостатня маса тіла:  $<18,5 \text{ кг/м}^2$ .
- Нормальний діапазон маси тіла:  $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ .
- Передожиріння:  $25\text{--}29,99 \text{ кг/м}^2$ .
- Ожиріння I класу:  $30\text{--}34,99 \text{ кг/м}^2$ .
- Ожиріння II класу:  $35\text{--}39,99 \text{ кг/м}^2$ .
- Ожиріння III класу:  $>40 \text{ кг/м}^2$ .

Цифрові значення ІМТ у дорослих є сталими і не залежать від віку й статі пацієнта. Тому для хворих із недостатнім харчуванням (ІМТ  $<18,5 \text{ кг/м}^2$ ) пропонують дієту з підвищеною енергетичною цінністю за рахунок збільшення вмісту жирів, білків і вуглеводів; для пацієнтів із нормотрофією (ІМТ  $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ ) — енергетичну цінність дієти і вміст основних поживних речовин забезпечують у фізіологічних межах; для хворих із надлишковим харчуванням (ІМТ  $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ ) калорійність знижують за рахунок коригування якісного складу вуглеводів (вилучення легкозасвоюваних вуглеводів) і зниження жирів. У меню цих груп пацієнтів одразу передбачають різну кількість хліба, цукру, масла; круп'яних і овочевих гарнірів тощо [8].

У дитячих відділеннях харчовий статус пацієнта також визначають за ІМТ [2]. Однак значення ІМТ у дітей змінюються з віком, оскільки дитина росте і розвивається. Тому в педіатрії не можна користуватися вищенаведеними цифровими значеннями індексу. Після розрахунку ІМТ лікуючий лікар або дієтолог повинен індивідуально оцінити отримані значення ІМТ відповідно до віку і статі дитини, скориставшись таблицями або графіками за одним із методів статистичної обробки даних; наприклад: якщо обрати метод стандартних відхилень, то при ІМТ в інтервалі  $M \pm 2 \text{ СВ}$  оцінюють масу тіла дитини як нормальну (нормотрофія), якщо значення ІМТ вище  $M + 2 \text{ СВ}$  — як надмірну, при ІМТ нижче  $M - 2 \text{ СВ}$  — як недостатню масу тіла. Наступним кроком за наявності дефіциту або надмірної маси тіла в дитини лікар визначає добову калорійність дієти і набір страв. Особливу увагу приділяють дітям із надмірною масою тіла, бо їх кількість постійно зростає. Їм рекомендують зменшити споживання солодких продуктів і напоїв, у тому числі соків; збільшити споживання цільнозернового хліба та пластівців (замість продуктів із рафінованого зерна); знизити вміст споживання солі [10].

Наступний аспект методології призначення лікувального харчування є індивідуалізація харчового раціону залежно від основного й супутнього діагнозів. Для кожного лікуваль-

ного раціону як дорослих, так і дітей, залежно від характеру та стадії захворювання, передбачені списки рекомендованих для введення до раціону продуктів, які мають парафармакологічні (лікувальні) властивості, а також списки заборонених продуктів або таких, які слід обмежити. Наприклад, якщо в дитини діагностували залізодефіцитну анемію, то до раціону вводять більшу кількість червоного м'яса, причому м'ясні страви поєднують в одному прийомі з продуктами, багатими на вітамін С (овочі, зелень, фрукти) для кращого засвоєння заліза.

Окрім того, важливими складовими методології призначення лікувального харчування є індивідуалізація харчового раціону відповідно до індивідуальних особливостей організму, а також дієтологічний супровід при екстремальних клінічних станах. Так, на особливу увагу заслуговують пацієнти з харчовою непереносимістю (харчова алергія, ферментопатії, токсичні реакції, психогенна непереносимість тощо). Наприклад, якщо дитина хвора на целиакию, то з харчування вилучають вироби з круп, у складі яких є глютен; якщо діагностували лактазну недостатність, то вилучають молочні продукти тощо. Щодо дієтологічного супроводу при екстремальних клінічних станах, то такий супровід є необхідним у випадках, які потребують застосування повного або часткового парентерального харчування, зондового харчування, а також спеціальних дієт.

Призначення лікувального харчування має базуватися на розумінні взаємодії елементів їжі та лікарських засобів, оскільки небажане їх сполучення може суттєво знижувати ефективність лікування, викликати побічні ефекти, спричиняти розлади травлення тощо [3].

Для оптимізації лікувального харчування в ЗОЗ рекомендовано створювати групи нутриціологічної підтримки, до складу яких входить лікар, який веде хворого відповідно до основного захворювання, лікар-дієтолог, а за потреби — інші спеціалісти, за допомогою яких лікувальне харчування буде максимально індивідуалізованим. Нутриціологічна підтримка хворих підвищує ефективність різних способів лікування, знижує ризик виникнення ускладнень і поліпшує прогноз [4].

## Висновки

Отже, якщо раніше центром уваги лікувального харчування було захворювання, то сьогодні — пацієнт/людина з певними особливостями



щодо віку, харчового статусу, харчових вподобань і переносимості певної їжі, супутніми захворюваннями, індивідуальними показниками тяжкості стану, ступеня фізичної активності і призначеної медикаментозної чи іншої терапії. Сучасна дієтотерапія потребує диференційного, індивідуального підходу до кожного хворого.

Загальне керівництво лікувальним харчуванням у ЗОЗ забезпечує керівник закладу. Відповідальними особами за організацію лікувального харчування є лікар-дієтолог і сестра медична з дієтичного харчування. На кожну страву складають картку-розкладку, у якій вказують перелік і масу продуктів, необхідних для приготування цієї страви, вміст основних харчових речовин і енергетичну цінність страви. Медична сестра з дієтичного харчування становить загальне

замовлення від ЗОЗ на продукти харчування для хворих і разом із меню-розкладкою передає їх до бухгалтерії для проведення розрахунку і виписки продуктів зі складу до харчоблоку. У стаціонарі їжу готують централізовано в харчоблоці, у разі відсутності у лікарні харчоблоку її керівник може укласти договір із закладом громадського харчування, у якого є дозвіл на приготування і постачання готових страв до медичних закладів. В обох випадках медична сестра з дієтичного харчування контролює дотримання меню, якість продуктів для приготування страв, дотримання технологічних процесів під час приготування їжі, гігієнічний стан харчоблоку, якість страв перед відправкою до відділень лікарні.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Henning M. (2009, Sep-Oct). Nursing's role in nutrition. *Comput Inform Nurs*. 27 (5): 301–306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19726924/>. doi: 10.1097/NCN.0b013e31819f7ca8.
- Isanaka S, Villamor E, Shepherd S et al. (2009). Assessing the impact of the introduction of the World Health Organization growth standards and weight-for-height z-score criterion on the response to treatment of severe acute malnutrition in children: secondary data analysis. *Pediatrics*. 123: e54–10.
- Kuzminska OV. (2017). Suchasni pidkhody do osnovnykh zasad zdorovoho ta likuvalnoho kharchuvannia. *Medychna hazeta «Zdorov'ia Ukrainy 21 storichchia»*. 21 (418): 20–21. [Кузьмінська ОВ. (2017). Сучасні підходи до основних засад здорового та лікувального харчування. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 21 (418): 20–21].
- MOZ Ukrainy. (2013). Pro udoskonalennia orhanizatsii likuvalnoho kharchuvannia ta roboty diietolohichnoi systemy v Ukraini. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 29.10.2013 No. 931* [МОЗ України. (2013). Про удосконалення організації лікувального харчування та роботи дієтологічної системи в Україні. *Наказ МОЗ України від 29.10.2013 № 931*].
- MOZ Ukrainy. (2013). Pro zatverdzhennia metodychnykh rekomendatsii dlia likariv zahalnoi praktyky — simeinoi medytyny z pryvodu konsultuvannia patsientiv shchodo osnovnykh zasad zdorovoho kharchuvannia. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 14.01.2013 No. 15*. [МОЗ України. (2013). Про затвердження методичних рекомендацій для лікарів загальної практики — сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування. *Наказ МОЗ України від 14.01.2013 № 15*].
- MOZ Ukrainy. (2017). Pro zatverdzhennia norm fiziologichnykh potreb naselennia Ukrainy v osnovnykh kharchovykh rechovynakh i enerhii. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 03.09.2017 No. 1073*. [МОЗ України. (2017). Про затвердження норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії. *Наказ МОЗ України від 03.09.2017 № 1073*].
- Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J. (2022). Malnutrition screening and assessment. *Nutrients*. 14: 12.
- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH et al. (2017, Mar 1). Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 102 (3): 709–757.
- VOOZ. (2021). Materialy VOOZ «Zdorov'ia-21: osnovy polityky dosiagnennia zdorov'ia dlia vsikh u Yevropeiskomu rehioni VOOZ». [VOOZ. (2021). Матеріали ВООЗ «Здоров'я-21: основи політики досягнення здоров'я для всіх у Європейському регіоні ВООЗ»]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345924/WHO-EURO-2021-1919-41670-59496-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Yoo H, Suneja U. (2021). Pediatric obesity nutritional guidelines. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560926/>.

## Відомості про авторів:

**Антошкіна Алла Миколаївна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О.Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-2621-8759>.

**Горобець Анастасія Олександрівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0002-7610-9278>.

**Васюкова Марина Марківна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8116-2225>.

Стаття надійшла до редакції 11.05.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.

УДК 618.11+616.346.2-053-089

**В.С. Коноплицький<sup>1</sup>, О.С. Головащенко<sup>2</sup>, С.С. Блашко<sup>2</sup>, Ю.Є. Коробко<sup>1</sup>****Клінічний випадок чотириденного перекруту тератоми яєчника та вторинного апендициту в дитини**<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна<sup>2</sup>КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 73-76; doi 10.15574/PP.2022.91.73

**For citation:** Konoplytsky VS, Golovashchenko OS, Blazhko SS, Korobko YYe. (2022). Clinical case of four-day torsion of ovarian teratoma and secondary appendicitis in a child. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 73-76. doi 10.15574/PP.2022.91.73.

Тератома (з грецької *τέρας* — потвора, *ομα* — пухлина) — пухлина, сформована з моноцитів, частим місцем локалізації якої є яєчники в представників жіночої статі, яєчка в представників чоловічої статі, крижово-куприкова ділянка в дітей, а також головний мозок. Тератома яєчника — один із видів герміногенних пухлин, яка має синоніми ембріон, «паразитуючий плід», «складна клітинна пухлина», «змішане тератогенне новоутворення», «монодермома».

**Мета** — проаналізувати клінічні симптоми та діагностично-лікувальну тактику щодо поєднаної патології апендикса і тазових органів у дівчат; звернути увагу медичного персоналу на патологію під назвою «апендикулярно-генітальний синдром».

**Клінічний випадок.** Спостерігали перекрут лівих придатків матки в дівчинки віком 11 років, що викликав дифузний серозно-гнійний перитоніт і вторинний флегмонозний апендицит. Отже, у наведеному випадку можна говорити про апендикулярно-генітальний синдром, що мав свій початок у лівих придатках матки внаслідок органічного ураження та їх перекруту. *Пацієнтка Ганна Б.*, віком 11 років, госпіталізована 25 січня 2021 року до хірургічного відділення № 1 Вінницької обласної клінічної лікарні з болем у животі, локалізованим над лоном, у правій та лівій здухвинній ділянці, які тривали протягом 4 діб. Протягом цього періоду також відмічалася підвищення температури тіла в межах субфебрильних значень, які самостійно не лікувались. До моменту госпіталізації в дівчинки жодного разу не було менструації. Пацієнтка прооперована в день госпіталізації в ургентній черзі у зв'язку з наявністю клінічних симптомів «гострого живота». Під час оперативного втручання виявлені такі знахідки: чорного кольору набряклі з підкапсульними крововиливами ліві придатки матки, у складі яких відмічено новоутворення великого розміру та гіперемізований набряклий, ін'єктований судинами апендикс, булавоподібно потовщений на верхівці.

У зв'язку з появою ускладнень у вигляді перитоніту та розвитком вторинного апендициту виконано таке оперативне лікування: тубо-варіоектомію зліва, апендектомію, санацію та дренування черевної порожнини.

**Висновки.** У разі підозри на апендикулярно-генітальний синдром необхідно після проведення доопераційних лікувально-діагностичних заходів застосовувати лапароскопічну методику замість відкритої. Саме лапароскопічна операція має перевагу перед апендиктомним доступом у правій здухвинній ділянці, оскільки під час лапароскопічного втручання є більш широке поле для обстеження порожнини малого таза за допомогою камери.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** перекрути придатків матки, гострий апендицит, апендикулярно-генітальний синдром, діти, операція, дитяча хірургія.

**Clinical case of four-day torsion of ovarian teratoma and secondary appendicitis in a child****V.S. Konoplytsky<sup>1</sup>, O.S. Golovashchenko<sup>2</sup>, S.S. Blazhko<sup>2</sup>, Y.Ye. Korobko<sup>1</sup>**<sup>1</sup>National Pirogov memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine<sup>2</sup>Municipal Non-profit Enterprise «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital Vinnytsia Regional Council», Ukraine

Teratoma (from the Greek *τέρας* — monster, *ομα* — tumor) is a tumor formed from monocytes, common location of which is the ovaries in females, testicles in males, sacrococcygeal area in children, as well as the brain. Teratoma of the ovary is one of the types of germinogenic tumors, which has synonyms of embryo, «parasitic fetus», «complex cell tumor», «mixed teratogenic neoplasm», «monodermoma».

**The aim** — to analyze the clinical symptoms and diagnostic and treatment tactics for the combined pathology of the appendix and pelvic organs in girls, to draw the attention of the medical staff to the pathology called appendicular-genital syndrome.

**Clinical case.** We observed torsion of the left uterine appendages in an 11-year-old girl, which caused diffuse serous-purulent peritonitis and secondary phlegmonous appendicitis. Thus, in this case, we can talk about the appendicular-genital syndrome, which had its origin in the left appendages of the uterus as a result of organic damage and their twisting. Patient *Hanna B.*, 11 years old, was hospitalized on January 25, 2021, in the surgical department № 1 of the Vinnytsia Regional Clinical Hospital with abdominal pain localized above the bosom, in the right and left iliac regions, which lasted for 4 days. During this period, there was also a rise in body temperature within subfebrile values. They were not treated independently. Until the moment of hospitalization, the girl had never had menstruation. The patient was operated on the day of admission to the emergency department due to the presence of the «acute abdomen» clinic. During the surgical intervention, the following findings were revealed: the left uterine appendages were black, swollen with under-capsular hemorrhages, which included a neoplasm with the dimensions and a hyperemic, swollen, injected appendix, which was mace-like thickened at the apex.

In connection with the appearance of complications in the form of peritonitis and the development of secondary appendicitis, operative treatment had the following volume. Left tubovariectomy, appendectomy, sanitation and drainage of the abdominal cavity were performed.

**Conclusions.** In case of suspicion of appendicular-genital syndrome, it is necessary to use a laparoscopic technique instead of an open one after carrying out pre-operative medical and diagnostic measures. It is laparoscopic surgery that has an advantage over appendictomous access in the right pubic region, because during laparoscopic intervention there is a wider field for examination of the pelvic cavity with the help of a camera.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** torsion of uterine appendages, acute appendicitis, appendicular-genital syndrome, children, operation, pediatric surgery.

**Вступ**

**Т**ератома (з грецької *τέρας* — потвора, *ομα* — пухлина) — пухлина, сформована з моноцитів, частим місцем локалізації якої є яєчники у представників жіночої статі, яєчка в представників чоловічої статі, крижово-куприкова ділянка в дітей, а також головний мозок. Тератома яєчника — один із видів герміногенних пухлин, яка має синоніми ембріона, «паразитуючий плід», «складна клітинна пухлина», «змішане тератогенне новоутворення», «монодермома». На сьогодні тератома, звісно, повністю не вивчена, однак її назва закріплена ще в 1961 р. на міжнародній конференції в Стокгольмі [2].

Виникнення перекруту придатків матки частіше за все виникає на тлі об'ємного процесу в придатках. Об'ємне утворення викликає їх асиметрію та зміщення центру тяжіння, що з часом виливається в перекрути придатків. Серед органічних патологій, що спричиняють перекрут придатків матки, найчастіше спостерігаються ретенційні кісти (24%), тератоїдні новоутворення (20%), цистаденоми (8%) [3].

Проблема гострого апендициту, особливо в дитячому віці, була, є і буде актуальною у зв'язку з питаннями своєчасної діагностики, адекватного лікування та можливими післяопераційними ускладненнями. Актуальність пов'язана з високою частотою патології (20–21 випадок на 10 тис. населення в Україні), частота гострого апендициту в країнах Європи та США досягає 7–12%; великою кількістю оперативних втручань порівняно з іншими нозологіями (частка оперативних втручань із приводу гострого апендициту становить до 60% усіх оперативних втручань у невідкладній хірургії); великим відсотком деструктивних апендицитів та ускладнень (за даними різних авторів становить до 26% і більше) [5].

Близько 30% випадків апендициту супроводжуються запаленням придатків, що і є апендикулярно-генітальним синдромом. Ця проблема також є надзвичайно актуальною, тому що йдеться про найчастіші захворювання в хірургії та гінекології в найбільш вразливого контингенту — неповнолітніх, яким у майбутньому належить виконати дітородну функцію. У дівчаток, які перенесли апендикулярно-генітальний синдром, частіше виявляють апоплексію яєчника, а в репродуктивному віці — ектопічну вагітність та інші порушення репродуктивної функції [1,3].

**Мета** дослідження — проаналізувати клінічні симптоми та діагностично-лікувальну такти-

ку щодо поєднаної патології апендикса і тазових органів у дівчат, звернути увагу медичного персоналу на патологію під назвою «апендикулярно-генітальний синдром».

**Клінічний випадок**

Проведено спостереження перекруту лівих придатків матки в дівчинки, що викликав дифузний серозно-гнійний перитоніт і вторинний флегмонозний апендицит. У наведеному клінічному випадку можна говорити про апендикулярно-генітальний синдром, що мав свій початок у лівих придатках матки внаслідок органічного ураження та їх перекруту.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

*Пацієнтку Ганну Б.*, віком 11 років, госпіталізовано 25 січня 2021 року до хірургічного відділення № 1 Вінницької обласної клінічної лікарні з болем у животі, що локалізувався над лоном, у правій та лівій здухвинній ділянці, який тривав протягом 4 діб. Протягом цього періоду також відмічалось підвищення температури тіла в межах субфебрильних значень. Самостійно не лікувались. До моменту госпіталізації в дівчинки жодного разу не було менструації. Місцева клінічна картина: біль у нижніх відділах живота, більше справа, де спостерігався дефанс м'язів і позитивні симптоми подразнення очеревини (симптом Щоткіна—Блумберга, симптом «сорочки», посилення болючості при дозованій перкусії за Шурінком). У загальному аналізі крові виявлено лейкоцитоз —  $10,3 \times 10^9/\text{л}$ , зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення рівня швидкості осідання еритроцитів (46 мм/год). За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та порожнини таза візуалізовано в проекції малого таза об'ємне новоутворення розміром  $62 \times 58$  мм, яке було неоднорідним за рахунок гіпо- та гіперехогенних ділянок; контур новоутворення був чітким, кровотік не простежувався. Пацієнтку прооперовано в день госпіталізації в ургентній черзі у зв'язку з наявністю клінічних симптомів «гострого живота». Під час оперативного втручання виявлено такі знахідки: чорного кольору набряклі з підкапсульними крововиливами ліві придатки матки, у складі яких відмічено новоутворення вищезазначеного розміру (рис. 1) і гіперемійований набряклий, ін'єкований судинами апендикс, булавоподібно потовщений на верхівці (рис. 2).

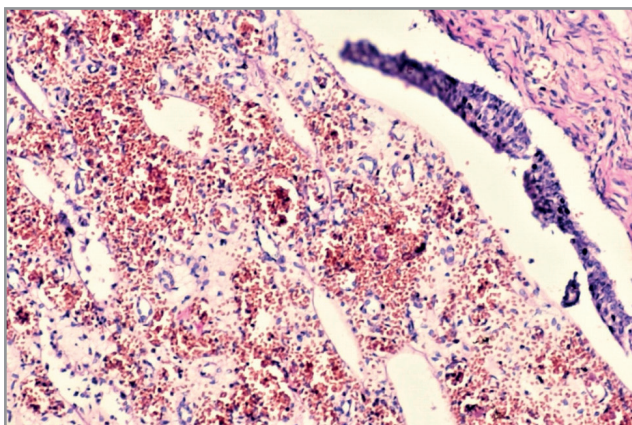




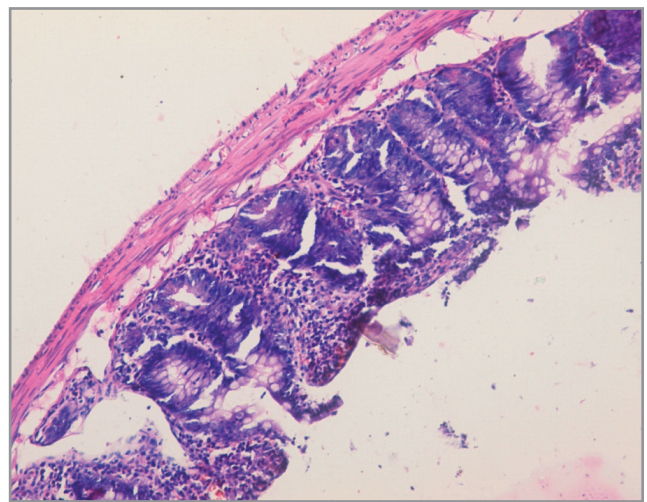
**Рис. 1.** Лівий придаток матки з новоутворенням з ознаками некрозу



**Рис. 2.** Апендикс гіперемійований набряклий, ін'єкований судинами, булавоподібно потовщений на верхівці



**Рис. 3.** Зріла тератома, у стінці якої визначається вогнище мозкової тканини, пласт багаточарового плоского нероговіючого епітелію. Поширений крововилив, геморагічний некроз унаслідок перекуту тератоми. Збільшення  $\times 100$ , забарвлення гематоксилін-еозин



**Рис. 4.** Катаральний вторинний апендицит. Збільшення  $\times 200$ , забарвлення гематоксилін-еозин

У зв'язку з появою ускладнень у вигляді перитоніту та розвитком вторинного апендициту виконано таке оперативне лікування: тубоваріоектомію зліва, апендектомію, санацію та дренування черевної порожнини.

Встановлено післяопераційний діагноз — «Об'ємне утворення лівого придатка матки, перекути лівого придатка з некрозом, вторинний флегмонозний апендицит, дифузний серозно-гнійний перитоніт».

У післяопераційному періоді призначено інфузійну терапію протягом 3 діб, антибіотикотерапію, що складалася з двох препаратів («Цефтріаксон» і «Метранідазол») загальною тривалістю курсу 7 діб, а також знеболювальну терапію. Дренаж із черевної порожнини видалено на п'яту добу.

Відповідно до гістологічного дослідження видалених препаратів встановлено остаточний діагноз — «Зріла тератома лівих придатків мат-

ки з крововиливами та ознаками некрозу, вторинний катаральний апендицит» (рис. 3 та 4).

Морфологічно в стінці апендикса виявлено набряк слизової та м'язових оболонок з точковими крововиливами без ознак перфорації.

Післяопераційний період — без ускладнень. Дитину виписано зі стаціонару на 8-му добу перебування.

При патології матки і придатків слід пам'ятати про необхідність повної ревізії органів черевної порожнини. Також потрібно звертати увагу на стан апендикса, особливо в разі його тазового розташування. На сьогодні не існує чіткого алгоритму дій щодо мало зміненого апендикса при первинному патологічному вогнищі порожнини таза. Згідно з клінічними протоколами та нашими судженнями, вважаємо необхідним видалення апендикса при катаральних змінах у стінці апендикса для попередження ускладнень у майбутньому. Прямими показаннями до ад-



## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

нексектомії на сьогодні є некроз придатків матки, злоякісні новоутворення придатків матки.

### Висновки

У разі підозри на апендикулярно-генітальний синдром слід після проведення доопераційних лікувально-діагностичних заходів застосовувати лапароскопічну методику замість

відкритої. Саме лапароскопічна операція має перевагу перед апендиктомним доступом у правій здухвинній ділянці, оскільки під час лапароскопічного втручання є більш широке поле для обстеження порожнини малого таза за допомогою камери.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Gerasimova TV, Gopchuk EN. (2017). Appendicular-genital syndrome in pediatric gynecology. Health of woman. 7(123): 11–13. [Герасимова ТВ, Гопчук ОМ (2017). Апендикулярно-генітальний синдром у дитячій гінекології. Здоров'я жінки. 7(123): 11–13]. doi: 10.15574/HW.2017.123.11.
2. Korovin SA, Dzyadchik AV, Galkina YaA, Sokolov YuYu. (2016). Laparoskopicheskie vmeshatelstva u devochek s perekrutami prida tkov matki. Rossiyskiy vestnik detsko y hirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 6 (2): 73–79. [Коровин СА, Дзядчик АВ, Галкина ЯА, Соколов ЮЮ. (2016). Лапароскопические вмешательства у девочек с перекрутами придатков матки. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 6 (2): 73–79].
3. Nazarenko LG, Nestertsova NS. (2017). Intrauterine programming of women's health as a determinant of the reproductive potential of a population. Health of woman. 8(124). 10–15. [Назаренко ЛГ, Нестерцова НС. (2017). Внутриутробное программирование здоровья женщины как детерминанта репродуктивного потенциала популяции. Здоровье женщины. 8(124). 10–15]. doi: 10.15574/HW.2017.124.10.
4. Rusak PS, Tolstanov OK, Rybalchenko VF, Stakhov VV, Voloshin YL. (2020). Problematic issues of diagnosis and treatment of acute appendicitis in children. Paediatric Surgery. Ukraine. 3(68): 28–36. [Русак ПС, Толстанов ОК, Рибальченко ВФ, Стахов ВВ, Волошин ЮЛ. (2020). Проблемні питання діагностики та лікування гострого апендициту у дітей. Хірургія дитячого віку. 3(68): 28–36]. doi: 10.15574/PS.2020.68.28.
5. Tshay VB, Brehova IS, Kotova OI, Andreeva AA, Domracheva MYa, Konovalov VN, Kovtun NM. (2015). Klinicheskiy sluchay gigant skoy teratomy yaichnika u yunoy patsientki. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2: 92. [Цхай ВБ, Брехова ИС, Котова ОИ, Андреева АА, Домрачева МЯ, Коновалов ВН, Ковтун НМ. (2015). Клинический случай гигантской тератомы яичника у юной пациентки. Сибирское медицинское обозрение. 2: 92].

### Відомості про авторів:

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

**Головащенко Олександр Сергійович** — лікар-хірург дитячий хірургічного відділення КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради». Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56.

**Блажко Сергій Сергійович** — лікар-хірург дитячий хірургічного відділення КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради». Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. <https://orcid.org/0000-0003-4891-5886>.

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

Стаття надійшла до редакції 01.06.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.

F.C. Denison, N.R. Aedla, O. Keag, K. Hor, R.M. Reynolds, A. Milne, A. Diamond

**Care of Women with Obesity in Pregnancy**

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)

Green-top Guideline No. 72

November 2018

BJOG 2018. No. 126: e64-e106

doi: 10.1111/1471-0528.15386

This is the second edition of this guideline. The first edition was published in 2010 as a joint guideline with the Centre of Maternal and Child Enquiries under the title 'Management of Women with Obesity in Pregnancy'.

**Executive summary****Prepregnancy care*****What care should be provided in the primary care setting to women of childbearing age with obesity who wish to become pregnant?***

Primary care services should ensure that all women of childbearing age have the opportunity to optimise their weight before pregnancy. Advice on weight and lifestyle should be given during preconception counselling or contraceptive consultations. Weight and BMI should be measured to encourage women to optimise their weight before pregnancy. ✓

Women of childbearing age with a BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater should receive information and advice about the risks of obesity during pregnancy and childbirth, and be supported to lose weight before conception and between pregnancies in line with National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical guideline (CG) 189. D

Women should be informed that weight loss between pregnancies reduces the risk of stillbirth, hypertensive complications and fetal macrosomia. Weight loss increases the chances of successful vaginal birth after caesarean (VBAC) section. B

***What nutritional supplements should be recommended to women with obesity who wish to become pregnant?***

Women with a BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater wishing to become pregnant should be advised to take 5 mg folic acid supplementation daily, starting at least 1 month before conception and continuing during the first trimester of pregnancy. D

Obese women are at high risk of vitamin D deficiency. However, although vitamin D supplementation may ensure that women are vitamin D replete, the evidence on whether routine vitamin D should be given to improve maternal and offspring outcomes remains uncertain. B

**Provision of antenatal care*****How and where should antenatal care be provided?***

Care of women with obesity in pregnancy can be integrated into all antenatal clinics, with clear local policies and guidelines for care available. D

***What are the facilities, equipment, and personnel required?***

All maternity units should have a documented environmental risk assessment regarding the availability of facilities to care for pregnant women with a booking BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater. ✓

This risk assessment should address the following issues:

- circulation space
- accessibility, including doorway widths and thresholds
- safe working loads of equipment and floors
- appropriate theatre gowns
- equipment storage
- transportation
- staffing levels
- availability of, and procurement process for, specific equipment, including large blood pressure cuffs, appropriately sized compression stockings and pneumatic compression devices, sit-on weighing scale, large chairs without arms, large wheelchairs, ultrasound scan couches, ward and delivery beds, mattresses, theatre trolleys, operating theatre tables and lifting and lateral transfer equipment.

Maternity units should have a central list of all facilities and equipment required to provide safe care to pregnant women with a booking BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater. The list should include details of safe working loads, product dimensions, as well as where specific equipment is located and how to access it. ✓

Women with a booking BMI 40 kg/m<sup>2</sup> for whom moving and handling are likely to prove unusually difficult should have a moving and handling risk assessment carried out in the third trimester of pregnancy to determine any requirements for labour and birth. Clear communication of manual handling requirements should occur between the labour and theatre suites when women are in early labour. D

Some women with a booking BMI less than 40 kg/m<sup>2</sup> or greater may also benefit from assessment of moving and handling requirements in the third trimester. This should be decided on an individual basis. ✓

## Measuring weight, height and BMI

*When and how often should maternal weight, height and BMI be measured?*

All pregnant women should have their weight and height measured using appropriate equipment, and their BMI calculated at the antenatal booking visit. Measurements should be recorded in the handheld notes and electronic patient information system. D

For women with obesity in pregnancy, consideration should be given to reweighing women during the third trimester to allow appropriate plans to be made for equipment and personnel required during labour and birth. ✓

*What is the acceptable gestational weight gain in obese women?*

There is a lack of consensus on optimal gestational weight gain. Until further evidence is available, a focus on a healthy diet may be more applicable than prescribed weight gain targets. ✓

## Information giving during pregnancy

*What are the clinical risks of maternal obesity to maternal and fetal health in pregnancy?*

All pregnant women with a booking BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater should be provided with accurate and accessible information about the risks associated with obesity in pregnancy and how they may be minimised. Women should be given the opportunity to discuss this information. D

*What dietetic and exercise advice should be offered in pregnancy?*

Dietetic advice by an appropriately trained professional should be provided early in the pregnancy where possible in line with NICE Public Health Guideline 27. ✓

*What is the role of anti-obesity drugs in pregnancy?*

Anti-obesity or weight loss drugs are not recommended for use in pregnancy. C

## Risk assessment during pregnancy in women with obesity

*What specific risk assessments are required for anaesthetics?*

Pregnant women with a booking BMI 40 kg/m<sup>2</sup> or greater should be referred to an obstetric anaesthetist for consideration of antenatal assessment. D

Difficulties with venous access and regional and general anaesthesia should be assessed. In addition, an anaesthetic management plan for labour and birth should be discussed and documented. D

Multidisciplinary discussion and planning should occur where significant potential difficulties are identified.

*What specific risk assessments are required for prevention of pressure sores?*

Women with a booking BMI 40 kg/m<sup>2</sup> or greater should have a documented risk assessment in the third trimester of pregnancy by an appropriately qualified professional to consider tissue viability issues. This should involve the use of a validated scale to support clinical judgement. D

## Special considerations for screening, diagnosis and management of maternal disease in women with obesity

*What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of gestational diabetes in women with obesity?*

All pregnant women with a booking BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater should be screened for gestational diabetes according to NICE or Scottish Intercollegiate Guidelines Network guidelines. B

*What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of hypertensive complications of pregnancy in women with obesity?*

An appropriate size of cuff should be used for blood pressure measurements taken at the booking visit and all subsequent antenatal consultations. The cuff size used should be documented in the medical records. C

Clinicians should be aware that women with class II obesity and greater have an increased risk of pre-eclampsia compared with those with a normal BMI. B

Women with more than one moderate risk factor (BMI of 35 kg/m<sup>2</sup> or greater, first pregnancy, maternal age of more than 40 years, family history of pre-eclampsia and multiple pregnancy) may benefit from taking 150 mg aspirin daily from 12 weeks of gestation until birth of the baby. B

Women who develop hypertensive complications should be managed according to the NICE CG107. ✓

*What special considerations are recommended for prevention, screening, diagnosis and management of venous thromboembolism in women with obesity?*

Clinicians should be aware that women with a BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater, prepregnancy or at booking, have a pre-existing risk factor for developing venous thromboembolism (VTE) during pregnancy. B

Risk assessment should be individually discussed, assessed and documented at the first antenatal visit, during pregnancy (if admitted or develop intercurrent problems), intrapartum and postpartum. Antenatal and post-birth thromboprophylaxis should be considered in accordance with the RCOG GTG No. 37a. D

Acute VTE in pregnant women with obesity should be treated according to RCOG GTG No. 37b. ✓

*What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of mental health problems in women with obesity?*

Women with BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater are at increased risk of mental health problems and should therefore be screened for these in pregnancy. D

There is insufficient evidence to recommend a specific lifestyle intervention to prevent depression and anxiety in obese pregnant women. ✓

## Antenatal screening

*What special considerations does maternal obesity have for screening for chromosomal anomalies during pregnancy?*

All women should be offered antenatal screening for chromosomal anomalies. Women should be counselled, however, that some forms of screening for chromosomal anomalies are slightly less effective with a raised BMI. B

Consider the use of transvaginal ultrasound in women in whom it is difficult to obtain nuchal translucency measurements transabdominally. ✓

*What special considerations does maternal obesity have for screening for structural anomalies during pregnancy?*

Screening and diagnostic tests for structural anomalies, despite their limitations in the obese population, should be offered. However, women should be counselled that all forms of screening for structural anomalies are more limited in obese pregnant women. C

## Fetal surveillance

*How and when should the fetus be monitored antenatally?*

As recommended by RCOG GTG No. 31, serial measurement of symphysis fundal height (SFH) is recommended at each antenatal appointment from 24 weeks of gestation as this improves the prediction of a small-for-gestational-age fetus. B

Women with a BMI greater than 35 kg/m<sup>2</sup> are more likely to have inaccurate SFH measurements and should be referred for serial assessment of fetal size using ultrasound. ✓

Where external palpation is technically difficult or impossible to assess fetal presentation, ultrasound can be considered as an alternative or complementary method. ✓

*How and when should the fetus be monitored during labour?*

In the absence of good-quality evidence, intrapartum fetal monitoring for obese women in labour should be provided in accordance with NICE CG190 recommendations. ✓

*How and when should the fetus be monitored post dates in women with obesity?*

There is a lack of definitive data to recommend routine monitoring of post dates pregnancy. However, obese pregnant women should be made aware that they are at increased risk of stillbirth. D

## Planning labour and birth

*What should be discussed with women with maternal obesity regarding labour and birth?*

Women with maternal obesity should have an informed discussion with their obstetrician and anaesthetist (if clinically indicated) about a plan for labour and birth which should be documented in their antenatal notes. ✓

Women who are multiparous and otherwise low risk can be offered choice of setting for planning their birth in midwifery-led units (MLUs), with clear referral pathways for early recourse to consultant-led units (CLUs) if complications arise. C

Active management of the third stage should be recommended to reduce the risk of postpartum haemorrhage (PPH). A

*Is maternal obesity an indication for induction of labour?*

Elective induction of labour at term in obese women may reduce the chance of caesarean birth without increasing the risk of adverse outcomes; the option of induction should be discussed with each woman on an individual basis. B

*Is maternal obesity an indication for caesarean section?*

The decision for a woman with maternal obesity to give birth by planned caesarean section should involve a multidisciplinary approach, taking into consideration the individual woman's comorbidities, antenatal complications and wishes. C

*Is macrosomia and maternal obesity an indication for induction of labour and/or caesarean section?*

Where macrosomia is suspected, induction of labour may be considered. Parents should have a discussion about the options of induction of labour and expectant management. B

*What care should women with obesity and a previous caesarean section receive?*

Women with a booking BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater should have an individualised decision for VBAC following informed discussion and consideration of all relevant clinical factors. ✓

## Care during childbirth

*Where should obese women give birth?*

Class I and II maternal obesity is not a reason in itself for advising birth within a CLU, but indicates that further consideration of birth setting may be required. D

The additional intrapartum risks of maternal obesity and the additional care that can be provided in a CLU should be discussed with the woman so that she can make an informed choice about planned place of birth. ✓

*What lines of communication are required during labour and birth in women with maternal obesity?*

The on-duty anaesthetist covering the labour ward should be informed of all women with class III obesity admitted to the labour ward for birth. This communication should be documented by the attending midwife in the notes. ✓

*What midwifery support should be available during labour to obese women?*

Women with class III obesity who are in established labour should receive continuous midwifery care, with consideration of additional measures to prevent pressure sores and monitor the fetal condition. ✓



## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Although active management of the third stage of labour is advised for all women, the increased risk of PPH in those with a BMI greater than 30 kg/m<sup>2</sup> makes this even more important. B

*What specific surgical techniques are recommended for performing caesarean section on the obese woman (including incision, closure)?*

There is a paucity of high-quality evidence to support the use of one surgical approach over another. Surgical approaches should therefore follow NICE CG132 but clinicians may decide alternative approaches are merited depending on individual circumstances. ✓

*What postoperative wound care is recommended following caesarean section in women with obesity?*

Women with class 1 obesity or greater having a caesarean section are at increased risk of wound infection and should receive prophylactic antibiotics at the time of surgery. A

Women undergoing caesarean section who have more than 2 cm subcutaneous fat should have suturing of the subcutaneous tissue space in order to reduce the risk of wound infection and wound separation. A

There is a lack of good-quality evidence to recommend the routine use of negative pressure dressing therapy, barrier retractors and insertion of subcutaneous drains to reduce the risk of wound infection in obese women requiring caesarean sections. B

### Postnatal care and follow-up after pregnancy

*How can the initiation and maintenance of breastfeeding in women with maternal obesity be optimised?*

Obesity is associated with low breastfeeding initiation and maintenance rates. Women with a booking BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater should receive appropriate specialist advice and support antenatally and postnatally regarding the benefits, initiation and maintenance of breastfeeding. ✓

*What ongoing care, including postnatal contraception advice, should be provided to women with maternal obesity following pregnancy?*

Maternal obesity should be considered when making the decision regarding the most appropriate form of postnatal contraception. ✓

*What information should be given postnatally to obese women about their long-term health risks and those of their children?*

Refer to NICE CG189. Women with class I obesity or greater at booking should continue to be offered nutritional advice following childbirth from an appropriately trained professional, with a view to weight reduction in line with NICE Public Health Guideline 27. D

Women who have been diagnosed with gestational diabetes should have postnatal follow-up in line with NICE Guideline 3. D

*What support can be given in the community to ensure minimal interpregnancy weight gain or to minimise risks of a future pregnancy?*

Women should be supported to lose weight postpartum and offered referral to weight management services where these are available. ✓

### Management of pregnancy following bariatric surgery

*What are the clinical risks of previous bariatric surgery to maternal and fetal health during pregnancy?*

A minimum waiting period of 12–18 months after bariatric surgery is recommended before attempting pregnancy to allow stabilisation of body weight and to allow the correct identification and treatment of any possible nutritional deficiencies that may not be evident during the first months. D

*How should women with previous bariatric surgery be cared for during pregnancy?*

Women with previous bariatric surgery have high-risk pregnancies and should have consultant-led antenatal care. ✓

Women with previous bariatric surgery should have nutritional surveillance and screening for deficiencies during pregnancy. D

Woman with previous bariatric surgery should be referred to a dietician for advice with regard to their specialised nutritional needs. D

## 1. Purpose and scope

Obesity is becoming increasingly prevalent in the UK population and has become one of the most commonly occurring risk factors in obstetric practice, with 21.3% of the antenatal population being obese and fewer than one-half of pregnant women (47.3%) having a body mass index (BMI) within the normal range [1]. According to World Health Organization criteria [2], adults can be classified according to BMI as shown below in Table 1.

**Classification of adults according to BMI**

Table 1

Classification	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Underweight	< 18.50
Normal range	18.50–24.99
Overweight	≥ 25.00
Preobese	25.00–29.99
Obese class I	30.00–34.99
Obese class II	35.00–39.99
Obese class III	≥ 40.00

While the majority of the recommendations within this guideline pertain to women with a BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater, some recommendations are specific to women in the higher classes of obesity only. Obese women with a BMI below a specified threshold may also benefit from recommendations in a higher BMI group, depending on individual circumstances. However, the chosen BMI cut-offs reflect careful consideration given to the balance of medical intervention versus risk, differences in local prevalence of maternal obesity and resource implications for local healthcare organisations.

The recommendations cover interventions prior to conception, and during and after pregnancy.

## 2. Introduction and background epidemiology

The prevalence of obesity in the general population in the UK has increased markedly since the early 1990s. The prevalence of obesity in pregnancy has also been seen to increase, rising from 9–10% in the early 1990s to 16–19% in the 2000s [3,4].

Pregnant women who are obese are at greater risk of a variety of pregnancy-related complications compared with women of normal BMI, including pre-eclampsia and gestational diabetes. Pregnant women who are obese are also at increased risk of caesarean birth. Maternal size can make the assessment of fetal size, presentation and external monitoring of fetal heart tracing more challenging during pregnancy. Initiation and maintenance of breastfeeding are also more difficult in the women with obesity [1,5–17]. High prepregnancy BMI is associated with a small but statistically significant increase in severe maternal morbidity or mortality, with the adjusted rate difference per 10 000 women compared with normal BMI being 24.9 (95% CI 15.7–34.6) for women with class I obesity, 35.8 (95% CI 23.1–49.5) for women with class II obesity and 61.1 (95% CI 44.8–78.9) for women with class III obesity [18]. These US data are supported by the 2015 MBRRACE-UK (Mothers and Babies: Reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries across the UK) review into maternal deaths, which reported that 30% of women who died were obese and 22% were overweight [19]. In recognition of the excess in deaths and additional risks, the Confidential Enquiry on Maternal and Child Health (CEMACH 2003–5) recommended that women with a BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or more should be seen for pre-pregnancy counselling.

## 3. Identification and assessment of evidence

This guideline was developed using standard methodology for developing RCOG Green-top Guidelines (GTGs). The Cochrane Library (including the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE] and the Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]), EMBASE, MEDLINE, and Trip were searched for relevant papers. The search was inclusive of all relevant articles published until May 2016. A top-up literature search was performed in January 2018. The databases were searched using the relevant Medical Subject Headings (MeSH) terms, including all subheadings and synonyms, and this was combined with a keyword search. Search terms included ‘obesity’, ‘bariatric surgery’, ‘anti-obesity agents’, and ‘(pregnancy or pre-pregnancy or preconception\* or preconception\* or pre-gestation\* or pre-gestation\*) adj3 (obes\* or weight or bmi)’. The search was limited to studies on humans and papers in the English language. Relevant guidelines were also searched for using the same criteria in the National Guideline Clearinghouse and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Evidence Search. Where possible, recommendations are based on available evidence. Areas lacking evidence are highlighted and annotated as ‘good practice points’. Further information about the assessment of evidence and the grading of recommendations can be found in Appendix I.

## 4. Prepregnancy care

### 4.1. What care should be provided in the primary care setting to women of childbearing age with obesity who wish to become pregnant?

Primary care services should ensure that all women of childbearing age have the opportunity to optimise their weight before pregnancy. Advice on weight and lifestyle should be given during preconception counselling or contraceptive consultations. Weight and BMI should be measured to encourage women to optimise their weight before pregnancy. ✓

Women of childbearing age with a BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater should receive information and advice about the risks of obesity during pregnancy and childbirth, and be supported to lose weight before conception and between pregnancies in line with NICE Clinical guideline (CG) 189. D

Women should be informed that weight loss between pregnancies reduces the risk of stillbirth, hypertensive complications and fetal macrosomia. Weight loss increases the chances of successful vaginal birth after caesarean (VBAC) section. B

## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Compared with women of a healthy prepregnancy BMI, pregnant women with obesity are at increased risk of miscarriage [20], gestational diabetes [16], pre-eclampsia [21], venous thromboembolism (VTE) [22,23], induced labour [24], dysfunctional or prolonged labour [25], caesarean section [26], anaesthetic complications [27–31], postpartum haemorrhage (PPH) [32], wound infections [15] and mortality [33]. Women over their ideal weight are less likely to initiate and maintain breastfeeding than women of normal weight [34].	Evidence level 2- to 2++
Infants of obese mothers are at increased risk of congenital anomalies [35], stillbirth [12,36], prematurity [8], macrosomia [9,15] and neonatal death [9,36]. Intrauterine exposure to maternal obesity is also associated with an increased risk of developing obesity and metabolic disorders in childhood [37]. Women should be supported to lose weight before conception and between pregnancies in line with NICE CG189 [38]. Please see <b>Appendix II</b> for further information on risks.	Evidence level 2++
There is evidence that in women with obesity, weight loss between pregnancies reduces the risk of stillbirth [39–42] hypertensive complications [40] and macrosomia. Weight loss also increases the chances of successful VBAC [43] in a linear manner.	Evidence level 2++

### 4.2. What nutritional supplements should be recommended to women with obesity who wish to become pregnant?

Women with a BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater wishing to become pregnant should be advised to take 5 mg folic acid supplementation daily, starting at least 1 month before conception and continuing during the first trimester of pregnancy. D

Obese women are at high risk of vitamin D deficiency. However, although vitamin D supplementation may ensure that women are vitamin D replete, the evidence on whether routine vitamin D should be given to improve maternal and offspring outcomes remains uncertain. B

In the general maternity population, a systematic review of five trials, including 7391 pregnancies (2033 with a history of a pregnancy affected by a neural tube defect (NTD) and 5358 with no history of NTDs), demonstrated that daily folic acid supplementation in doses ranging from 0.36 mg (360 micrograms) to 4 mg (4000 micrograms) a day, with and without other vitamins and minerals, before conception and up to 12 weeks of gestation, prevents the recurrence of these defects. However, there is insufficient evidence to determine whether folic acid reduces the risk of other birth defects [44].	Evidence level 1++
Women with a raised BMI are at increased risk of NTDs, with a meta-analysis of 12 observational cohort studies reporting an OR of 1.70 (95% CI 1.34–2.15) and 3.11 (95% CI 1.75–5.46) for women defined as obese and severely obese, respectively, compared with women of healthy weight [35].	Evidence level 2++
Evidence from cross-sectional data shows that compared with women with a BMI less than 27 kg/m <sup>2</sup> , women with a BMI 27 kg/m <sup>2</sup> or greater are less likely to use nutritional supplements and less likely to receive folate through their diet. In addition, they had lower serum folate levels even after controlling for folate intake [45].	Evidence level 2+
The findings from the studies above suggest that obese women should receive higher doses of folate supplementation in order to minimise the increased risk of fetal NTDs. Although there have been some studies which have suggested a link between high-dose folic acid supplementation and longer term outcomes, including asthma in the offspring [46,47] and maternal malignancy, causality has not been established and the consensus is that high-dose folic acid is safe [48]. However, there is uncertainty about whether 5 mg is the appropriate dose [49], and whether supplementation reduces the risk of NTDs to the same extent in the obese as it does in the non-obese pregnant population.	Evidence level 2-
Prepregnancy BMI is inversely associated with serum vitamin D concentrations among pregnant women. Women with obesity (BMI 30 kg/m <sup>2</sup> or greater) are at increased risk of vitamin D deficiency compared with women of a healthy weight (BMI less than 25 kg/m <sup>2</sup> ). Cord serum vitamin D levels in infants of obese women have also been found to be lower than infants born to non-obese women [50].	Evidence level 2+

The main source of vitamin D is synthesis on exposure of the skin to sunlight. However, in the UK there is limited sunlight of the appropriate wavelength, particularly during winter. A survey in the UK showed that approximately one-quarter of UK women aged between 19 and 24 years, and one-sixth of those aged between 25 and 34 years, are at risk of vitamin D deficiency [51]. Maternal skin exposure alone may not always be enough to achieve the optimal vitamin D status needed for pregnancy, and the recommended oral intake of 10 micrograms vitamin D daily for all pregnant and breastfeeding women cannot usually be met from diet alone.

A Cochrane review concluded that supplementing pregnant women with vitamin D in a single or continued dose increases serum 25-hydroxyvitamin D at term and may reduce the risk of low birthweight, preterm birth and pre-eclampsia. However, when calcium and vitamin D are combined, the risk of preterm birth is increased. The clinical significance of the increased serum 25-hydroxyvitamin D concentrations therefore remains unclear [52].	Evidence level 1+
A multicentre trial randomised 569 pregnant women to receive placebo and 565 to receive cholecalciferol 1000 iu/day (25 micrograms/day). A total of 370 (65%) neonates in the placebo group and 367 (65%) neonates in the cholecalciferol group had a usable dual energy X-ray absorptiometry scan and were analysed for the primary endpoint. The neonatal whole-body bone mineral content of infants born to mothers assigned to cholecalciferol 1000 iu/day did not significantly differ from that of infants born to mothers assigned to placebo (61.6 g (95% CI 60.3–62.8) versus 60.5 g (95% CI 59.3–61.7), respectively; P=0.21). However, supplementation of women with cholecalciferol 1000 iu/day during pregnancy did demonstrate that this dosage was sufficient to ensure that most pregnant women were vitamin D replete and it was safe [53].	Evidence level 1++

## 5. Provision of antenatal care

### 5.1. How and where should antenatal care be provided?

Care of women with obesity in pregnancy can be integrated into all antenatal clinics, with clear local policies and guidelines for care available.

D

The Clinical Negligence Scheme for Trusts (CNST) Maternity Risk Management Standards [54] recommend that maternity services must develop and implement robust processes to manage the risks associated with obesity, and consistently provide sensitive, comprehensive, and appropriate multidisciplinary care. Specific recommendations include a requirement for all women with a BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater to have multidisciplinary care, a documented antenatal consultation about the intrapartum risks and to be advised to deliver in a consultant-led unit (CLU) for those with a BMI of 35 kg/m<sup>2</sup> or greater. This may not be feasible in areas of high prevalence due to capacity and resources. It is therefore important that all health professionals providing maternity care are aware of the maternal and fetal risks, and the specific interventions required to minimise these [55]. Provision of care should be organised depending on the local need and available services.

Evidence level 4

### 5.2. What are the facilities, equipment and personnel required?

All maternity units should have a documented environmental risk assessment regarding the availability of facilities to care for pregnant women with a booking BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater. This risk assessment should address the following issues:

✓

circulation space

- accessibility, including doorway widths and thresholds
- safe working loads of equipment and floors
- appropriate theatre gowns
- equipment storage
- transportation
- staffing levels

- availability of, and procurement process for, specific equipment, including large blood pressure cuffs, appropriately sized compression stockings and pneumatic compression devices, sit-on weighing scale, large chairs without arms, large wheelchairs, ultrasound scan couches, ward and delivery beds, mattresses, theatre trolleys, operating theatre tables, and lifting and lateral transfer equipment.

Maternity units should have a central list of all facilities and equipment required to provide safe care to pregnant women with a booking BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater. The list should include details of safe working loads, product dimensions, as well as where specific equipment is located and how to access it.

✓

Women with a booking BMI 40 kg/m<sup>2</sup> for whom moving and handling is likely to prove unusually difficult should have a moving and handling risk assessment carried out in the third trimester of pregnancy to determine any requirements for labour and birth. Clear communication of manual handling requirements should occur between the labour and theatre suites when women are in early labour.

D

Some women with a booking BMI less than 40 kg/m<sup>2</sup> or greater may also benefit from assessment of moving and handling requirements in the third trimester. This should be decided on an individual basis.

✓

A minimum requirement for maternity services within the NHS Litigation Authority's CNST Maternity Risk Management Standards is the availability of suitable equipment for women with a high BMI. It is recommended that units should have a documented process to assess this on a regular basis [54]. It is also recognised as good practice for maternity units to have an ultrasound machine, and extra-long spinal and epidural needles available at all times on the labour ward. Five areas have been identified in the risk assessment of the bariatric patient journey: patient factors; equipment; communication; building space; and organisational and staff issues [56]. Available moving and handling equipment should be listed along with its weight limit and storage location [57]. This will include chairs, beds, theatre operating tables and transfer equipment, such as hoists and lateral transfer equipment. Moving and handling courses and updates should be mandatory and include the management of class III obesity [57].

Evidence level 4

## 6. Measuring weight, height and BMI

### 6.1. When and how often should maternal weight, height and BMI be measured?

All pregnant women should have their weight and height measured using appropriate equipment, and their BMI calculated at the antenatal booking visit. Measurements should be recorded in the handheld notes and electronic patient information system.

D

For women with obesity in pregnancy, consideration should be given to reweighing women during the third trimester to allow appropriate plans to be made for equipment and personnel required during labour and birth.

✓

Appropriate care of women with maternal obesity can only be possible with consistent identification of those women who are at risk. NICE CG62 Antenatal care for uncomplicated pregnancies [58] recommends that maternal height and weight is measured at the booking appointment (ideally by 10 weeks of gestation) and the woman's BMI is calculated. Semi-structured interviews of health professionals in the North East Government Office Region of England suggested that self-reported rather than measured height and weight are used at some community booking visits due to lack of availability of appropriate equipment [3]. A systematic review, including 62 studies, found women under-reported their prepregnancy (-2.94 kg to -0.29 kg) and birth (-1.28 kg to -0.07 kg) weights, and over-reported gestational weight gain (0.33–3 kg). However, the magnitude of error was small and did not largely bias associations between pregnancy-related weight and birth outcomes. The review concluded that although measured weight is preferable, self-reporting is a cost-effective and practical measurement approach [59].

Evidence level 2+



## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Mandatory height and weight data fields in electronic patient information systems, and functionality allowing the automatic calculation of BMI, may be useful to enable local organisations to achieve 100% compliance with this standard.

### 6.2. What is the acceptable gestational weight gain in obese women?

There is a lack of consensus on optimal gestational weight gain. Until further evidence is available, a focus on a healthy diet may be more applicable than prescribed weight gain targets. ✓

There is a lack of consensus on optimal gestational weight gain [60]. The Institute of Medicine (IoM) guidelines (USA) recommend different ranges of weight gain for normal weight, overweight and obese women [61]. These guidelines are the most widely used but are not adopted routinely in clinical practice [60,62,63]. The original recommendations were focussed on strong evidence supporting the need for adequate maternal gestational weight gain to prevent fetal growth restriction. The guidelines were later extended to include advice for overweight and obese pregnant women. However, due to a lack of controlled trials, the recommended ranges of weight gain for each BMI category were devised using available evidence from observational studies considering prevention of small- and large-for-gestational-age infants, reduction in caesarean section rates and reducing postpartum weight retention. Notably, there was insufficient evidence for the IoM to include gestational diabetes and pre-eclampsia, common adverse outcomes in obese pregnant women, when preparing these guidelines. Studies have suggested that the IoM guidelines should be modified according to obesity class [64]. Until further evidence is available, a focus on a healthy diet may be more applicable than prescribed weight gain targets.	Evidence level 2+ to 2++
---	--------------------------

## 7. Information giving during pregnancy

### 7.1. What are the clinical risks of maternal obesity to maternal and fetal health in pregnancy?

All pregnant women with a booking BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater should be provided with accurate and accessible information about the risks associated with obesity in pregnancy and how they may be minimised. Women should be given the opportunity to discuss this information. ✓

Preconception counselling provides a unique opportunity to inform obese women who are planning a pregnancy about the potential benefits of achieving a healthy weight prepregnancy and of the increased risk associated with maternal obesity. Although preconception advice and care is the ideal scenario, many women present for the first time during pregnancy. These women should be given an early opportunity to discuss potential risks and management options with a healthcare professional. The aim is to provide appropriate information sensitively, which empowers the woman to actively engage with health professionals and the services available to her. Relevant information will include the increased risk of gestational diabetes, pre-eclampsia and fetal macrosomia, requiring: an increased level of maternal and fetal monitoring; the potential for poor ultrasound visualisation of the baby and consequent difficulties in fetal surveillance and screening for anomalies; the potential for difficulty with intrapartum fetal monitoring, anaesthesia and caesarean section, which would require senior obstetric and anaesthetic involvement as well as an antenatal anaesthetic assessment; and the need to prioritise the safety of the mother at all times. Preconception counselling should therefore be given where possible [65,66].	Evidence level 4
--	------------------

### 7.2. What dietetic and exercise advice should be offered in pregnancy?

Dietetic advice by an appropriately trained professional should be provided early in the pregnancy where possible in line with NICE Public Health Guideline 27. ✓

Many women and their partners have pre-existing social and cultural beliefs about pregnancy diet and weight gain [67]. These views should be considered when discussing the importance of healthy eating and appropriate exercise during pregnancy to prevent excessive weight gain and gestational diabetes [63].

### 7.3 What is the role of anti-obesity drugs in pregnancy?

Anti-obesity or weight loss drugs are not recommended for use in pregnancy. C

Anti-obesity or weight loss drugs are used for the management of obesity in women of reproductive age. Currently, there is a paucity of information about the effect of anti-obesity drugs on the fetus and access to most anti-obesity drugs (with the exception of orlistat) is limited.

Orlistat is a lipase inhibitor that acts by inhibiting the absorption of dietary fats. Although data are limited, using the Swedish Medical Birth Register, during the years 1998-2011 and among 392 126 infants born, 248 were exposed to orlistat in early pregnancy and no increase in major malformation risk was seen (relative risk (RR) 0.42, 95% CI 0.11–1.07) [68].	Evidence level 2+
Phentermine/topiramate promotes appetite reduction and decreases food consumption. The exact mechanism of action of topiramate on weight loss is not known but may be related to appetite suppression and increased satiety [69]. Use of topiramate in pregnancy is linked to oral clefts. A metaanalysis of all studies reporting on women exposed to topiramate during pregnancy included 3420 patients and 1 204 981 controls. The odds ratio of oral cleft following first trimester exposure to topiramate was 6.26 (95% CI 3.13–12.51; P=0.00001) [69].	Evidence level 2++

Topiramate and phentermine are also individually excreted in breast milk and, therefore, the combination of phentermine/topiramate may also be present in breast milk. Treatment with either medication is therefore not recommended during lactation due to unknown risks on the infant.

Lorcaserin hydrochloride is a serotonin receptor agonist that is highly selective for the specific serotonin receptor, 5-HT <sub>2C</sub> , which is involved in the regulation of appetite [70]. It is believed that lorcaserin promotes satiety and results in weight loss from decreased overall food consumption. There are no data on the safety of lorcaserin in human pregnancy. In animal studies, although exposure to lorcaserin during embryogenesis has not demonstrated teratogenicity or embryolethality, exposure in late pregnancy did result in lower birthweight of offspring, which persisted to adulthood. Lorcaserin is therefore contraindicated in pregnancy [71,72].	Evidence level 4
--	------------------

## 8. Risk assessment during pregnancy in women with obesity

### 8.1. What specific risk assessments are required for anaesthetics?

Pregnant women with a booking BMI 40 kg/m <sup>2</sup> or greater should be referred to an obstetric anaesthetist for consideration of antenatal assessment.	D
Difficulties with venous access, and regional and general anaesthesia should be assessed. In addition, an anaesthetic management plan for labour and birth should be discussed and documented. Multidisciplinary discussion and planning should occur where significant potential difficulties are identified.	D

The Obstetric Anaesthetists' Association and Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland guideline on obstetric anaesthetic services [66] recommends that antenatal assessment for all pregnant women with a booking BMI 40 kg/m <sup>2</sup> or greater should be made by an obstetric anaesthetist.	Evidence level 4
Obesity is a risk factor for many anaesthetic-related complications and has been identified as a significant risk factor for anaesthesia-related maternal mortality. A study of UK Obstetric Surveillance System data showed that one-quarter of maternal cardiac arrests were related to anaesthesia. Of this number, 75% of the women were obese [27]. Epidural resite rate in the women with class III obesity (greater than 136 kg in weight) was 17% in a cohort study compared with 3% in the control group (less than 113 kg in weight) [31]. Obesity in pregnancy is associated with an increased risk of difficulties with airway management, including difficult bag mask ventilation [73] and failed intubation [28,29], a higher risk of desaturation when difficulty is encountered [28] and postoperative atelectasis. Guidelines from the Difficult Airway Society and Obstetric Anaesthetists' Association highlight the importance of thoughtful formation of both primary and secondary airway plans [74,75]. Obesity is also associated with a significantly higher gastric volume in labouring parturients [76]. The increased difficulties associated with the provision of general and regional anaesthesia in the obese can lead to an increased decision-to-delivery time in women who require a category 1 or 2 caesarean section [30]. Women with class III obesity will be at highest risk and it is recommended that anaesthetic resources locally are focused on this group of women. Maternity services may decide to use a lower BMI threshold, taking into consideration the local prevalence of maternal obesity. Each woman should be given advice on labour analgesia after individual risk assessment.	Evidence level 2-

### 8.2. What specific risk assessments are required for prevention of pressure sores?

Women with a booking BMI 40 kg/m <sup>2</sup> or greater should have a documented risk assessment in the third trimester of pregnancy by an appropriately qualified professional to consider tissue viability issues. This should involve the use of a validated scale to support clinical judgement.	D
A BMI greater than 40 kg/m <sup>2</sup> is a risk factor for developing pressure sores [77,78]. Immobility is also a risk factor [79]. A documented assessment of pressure ulcer risk should be performed, using a validated scale to support clinical judgement as per NICE guidance [80]. Reassessment of risk should occur if there is a change in clinical status. Those assessed as being at risk should have plans for skin assessment, skin care, repositioning frequency and pressure redistributing devices put in place [80].	Evidence level 4

## 9. Special considerations for screening, diagnosis and management of maternal disease in women with obesity

### 9.1. What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of gestational diabetes in women with obesity?

All pregnant women with a booking BMI 30 kg/m <sup>2</sup> or greater should be screened for gestational diabetes according to NICE or Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) guidelines.	B
National guidelines, including NICE Guideline 3 Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [81], and SIGN guidelines [82], recommend that all pregnant women with a booking BMI 30 kg/m <sup>2</sup> or greater be screened for gestational diabetes.	based on evidence level 2- to 2++ studies
Maternal obesity is known to be an important risk factor for gestational diabetes with a number of large cohort studies reporting a three-fold increased risk compared with women of a healthy weight [6,8,15,16,83]. A large prospective cohort has found that obese women with gestational diabetes have a three-fold increased risk of congenital anomalies [84]. Moreover, secondary analysis of the Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes study showed that maternal gestational diabetes and obesity were independently associated with adverse pregnancy outcomes, with an even greater impact in combination [85].	Evidence level 2++

## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

### 9.2. What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of hypertensive complications of pregnancy in women with obesity?

An appropriate size of cuff should be used for blood pressure measurements taken at the booking visit and all subsequent antenatal consultations. The cuff size used should be documented in the medical records.	C
Clinicians should be aware that women with class II obesity and greater have an increased risk of pre-eclampsia compared with those with a normal BMI.	B
Women with more than one moderate risk factor (BMI of 35 kg/m <sup>2</sup> or greater, first pregnancy, maternal age of more than 40 years, family history of pre-eclampsia and multiple pregnancy) may benefit from taking 150 mg aspirin daily from 12 weeks of gestation until birth of the baby.	B
Women who develop hypertensive complications should be managed according to the NICE CG107.	✓

The effects of three different cuff sizes (standard, 12×23 cm; large, 15×33 cm; and thigh, 18×36 cm) on blood pressure measurement (84 000 measurements) were evaluated in 1240 adults. The differences in readings among the three cuffs were smallest in non-obese subjects and became progressively greater with increasing arm circumference in the obese population. Less error was introduced by using too large a cuff than by too small a cuff [86].	Evidence level 2+
A systematic review and meta-analysis of 29 prospective cohort studies involving a total of 1 980 761 participants found that when compared with women with a BMI of between 18.5 kg/m <sup>2</sup> and 24.9 kg/m <sup>2</sup> , risk ratios for pre-eclampsia of overweight, obese and severely obese women were 1.70 (95% CI 1.60–1.81; P<0.001), 2.93 (95% CI 2.58–3.33; P<0.001) and 4.14 (95% CI 3.61–4.75; P<0.001), respectively [87].	Evidence level 2++
Moderate risk factors for the development of pre-eclampsia include a BMI of 35 kg/m <sup>2</sup> or greater, first pregnancy, maternal age of more than 40 years, family history of pre-eclampsia and multiple pregnancy. It is the considered opinion of the NICE Guideline Development Group [88] that women with more than one moderate risk factor may benefit from taking 75 mg aspirin daily from 12 weeks of gestation until the birth of the baby [88,89].	Evidence level 2+
More recent evidence from a multicentre randomised placebo-controlled trial and a systematic review and meta-analysis suggests that women at high risk of pre-eclampsia may benefit from taking 150 mg aspirin daily from 12 weeks of gestation [90,91].	Evidence level 1+
One randomised trial [92] has found this benefit may be enhanced if aspirin is taken at night, rather than during the day.	Evidence level 1-
NICE CG10788 also recommends that women who have had pre-eclampsia should be advised to achieve and keep a BMI within the healthy range (18.5–24.9 kg/m <sup>2</sup> ; as per NICE CG43 Obesity Prevention) before their next pregnancy. One retrospective cohort study showed that the risk of recurrence of preeclampsia in women who had it in their first pregnancy increases linearly with increasing BMI [93].	Evidence level 2-

### 9.3. What special considerations are recommended for prevention, screening, diagnosis and management of venous thromboembolism in women with obesity?

Clinicians should be aware that women with a BMI 30 kg/m <sup>2</sup> or greater, prepregnancy or at booking, have a pre-existing risk factor for developing VTE during pregnancy.	B
Risk assessment should be individually discussed, assessed and documented at the first antenatal visit, during pregnancy (if admitted or develop intercurrent problems), intrapartum and postpartum. Antenatal and postbirth thromboprophylaxis should be considered in accordance with the RCOG GTG No. 37a.	D
Acute VTE in pregnant women with obesity should be treated according to RCOG GTG No. 37b.	✓

Obesity is a risk factor for VTE [22,23,94–97] with the risk of pulmonary emboli (adjusted OR [aOR] 14.9, 95% CI 3.0–74.8) being greater than for deep vein thrombosis (aOR 4.4, 95% CI 1.6–11.9). Risk assessment and use of thromboprophylaxis in obesity should be guided as per RCOG GTG No. 37a [98] and treated as per RCOG GTG No. 37b [99].	Evidence level 2+
The RCOG recommends routine measurement of peak anti-Xa activity for women weighing 90 kg or more on therapeutic doses of low-molecular-weight heparin (LMWH) [99].	Evidence level 4
Two studies, one prospective cohort (n=85) and one case-control (n=40), investigated weight-based dosing of prophylactic LMWH and subsequent anti-Xa levels in women with class III obesity. Both studies found that weight-based dosing of LMWH was superior to fixed dosing in reversing the increased thrombotic tendency in class III obesity [100,101].	Evidence level 2-

### 9.4. What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of mental health problems in women with obesity?

Women with BMI 30 kg/m <sup>2</sup> or greater are at increased risk of mental health problems and should therefore be screened for these in pregnancy.	D
There is insufficient evidence to recommend a specific lifestyle intervention to prevent depression and anxiety in obese pregnant women.	✓

A systematic review and meta-analysis showed that obese pregnant women are at increased risk of mental health problems in pregnancy [102]. Obese and overweight women had a significantly higher prevalence of depression symptoms than women of normal weight and higher median prevalence estimates. This was found during pregnancy (obese, 33.0%; overweight, 28.6%; normal weight 22.6%) and postpartum (obese, 13.0%; overweight, 11.8%; normal weight, 9.9%). Obese women also had higher odds of antenatal anxiety (OR 1.41; 95% CI 1.10–1.80). The few studies identified for postpartum anxiety [103–105], eating disorders [106,107] or antenatal serious mental illness [103,108] also suggested increased risk among obese women.	Evidence level 2++
Three randomised controlled trials have investigated the effect of lifestyle intervention, including advice on dietary intake and physical activity, in obese pregnant women and although they have demonstrated a reduction in gestational weight gain, they have had conflicting results on depression and anxiety levels [109–111].	Evidence level 2+
According to recommendations from NICE CG192 [112], women with a BMI 30 kg/m <sup>2</sup> or greater should be screened for mental health problems.	Evidence level 4

## 10. Antenatal screening

In the UK, pregnant women are offered antenatal screening for fetal aneuploidy, including trisomy 21 (Down syndrome), using either first trimester combined screening or second trimester biochemical screening. In addition, women are offered a fetal anomaly scan between 18+0 and 20+6 weeks of gestation to detect structural abnormalities.

A comprehensive meta-analysis by Stothard et al. [113] has shown that obese pregnant women (BMI 30 kg/m <sup>2</sup> or greater) are at increased risk of a range of structural anomalies (Table 2). Data from the Consortium on Safe Labour study has further divided obese pregnant women into two groups (those with gestational diabetes and those without) and have shown that even in the absence of gestational diabetes, obese pregnant women remain at risk of developing congenital cardiac defects (OR 1.18, 95% CI 1.02–1.36) [7].	Evidence level 4
--	------------------

Table 2

Risk of fetal structural anomalies for obese pregnant women

Structural anomaly	OR	95% CI
Neural tube defects	1.80	1.62–2.15
Spina bifida	2.24	1.86–2.69
Cardiovascular anomalies	1.30	1.12–1.51
Septal anomalies	1.20	1.09–1.31
Cleft palate	1.23	1.03–1.47
Cleft lip and palate	1.20	1.03–1.40
Anorectal atresia	1.48	1.12–1.97
Hydrocephaly	1.68	1.19–2.36
Limb reduction anomalies	1.34	1.03–1.73

### 10.1. What special considerations does maternal obesity have for screening for chromosomal anomalies during pregnancy?

All women should be offered antenatal screening for chromosomal anomalies. Women should be counselled, however, that some forms of screening for chromosomal anomalies are slightly less effective with a raised BMI.

B

Consider the use of transvaginal ultrasound in women in whom it is difficult to obtain nuchal translucency (NT) measurements transabdominally.

✓

Obese pregnant women should be offered diagnostic testing using invasive methods if found to be high risk with screening tests.

The First and Second Trimester Evaluation of Risk trial [114] has demonstrated that maternal BMI has a significant impact on the success of obtaining accurate NT measurements. Other studies [115, 116] have supported this finding and have shown that additional time is required to obtain measurements, and even then, these women have a higher chance of unsuccessful attempts at NT measurements requiring repeat visits.	Evidence level 2++
A retrospective cohort study by Tsai et al. [117] has shown that the proportion of pregnant women who completed first trimester screening is inversely proportional to their BMI (64% of women with BMI 18–24.9 kg/m <sup>2</sup> versus 61% of women with BMI greater than 30 kg/m <sup>2</sup> and 47% if BMI greater than 40 kg/m <sup>2</sup> ; P<0.001). However, further analyses of those who completed screening with specific ultrasonographic soft markers did not show any difference in detection rates between the groups (47% for normal or overweight women versus 17% for obese women; P=0.20).	Evidence level 2+
Those with unsuccessful first trimester screening should be offered second trimester screening with serum markers. Noninvasive prenatal testing (NIPT) involves detecting free fetal DNA fractions in the maternal serum for results. These have been shown to decrease with increasing maternal weight. Obesity-specific tests are not available and women should be informed of the limitations of these tests [118, 119]. Results of screening for trisomies with NIPT may therefore be less effective for obese pregnant women.	Evidence level 2+
Diagnostic testing may be offered, considering the limitations of screening tests in obese women, after full counselling. A retrospective cohort study concluded that women with a BMI between 30 and 40 kg/m <sup>2</sup> do not have increased risk of fetal loss associated with chorionic villus sampling or amniocentesis. Higher loss rates were observed for women with class III obesity following amniocentesis (aOR 2.2, 95% CI 1.2–3.9) [120].	Evidence level 2+

### 10.2. What special considerations does maternal obesity have for screening for structural anomalies during pregnancy?

Screening and diagnostic tests for structural anomalies, despite their limitations in the obese population, should be offered. However, women should be counselled that all forms of screening for structural anomalies are more limited in obese pregnant women.

C



## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Maternal obesity is a limiting factor in screening for structural anomalies during pregnancy due to difficulty in accurate visualisation of fetal structures with increasing BMI [121]. The increased echogenicity of adipose tissue and increased absorption of the ultrasonic sound beam by abdominal fat results in reduced image clarity and poor image quality. This leads to fewer anomalies being detected at the midtrimester fetal anomaly scan in obese pregnant women, with an increased risk of missed antenatal diagnoses of fetal anomalies (aOR 0.7, 95% CI 0.7–0.9; P=0.001) [114, 122]. Data from the FaSTER trial has shown a lower sensitivity and higher false-negative rate of detection of multiple aneuploidy markers (BMI less than 25 kg/m <sup>2</sup> , 32% sensitivity and 68% false-negative rate versus BMI greater than 30 mg/m <sup>2</sup> , 22% sensitivity and 78% false-negative rate).	Evidence level 2++
This may result in the need for extra time for fetal anomaly scans. Repeat scans, including consideration of the transvaginal approach, may also be required to complete the screening process. A case-control study by Hendler et al. [123] looking at repeat examination of cardiac structures in obese versus non-obese pregnant women found that repeat ultrasound visualisation at a later gestation can improve identification of cardiac structural abnormalities. However, rates of suboptimal views remained significantly higher in the obese group.	Evidence level 2-

### 11. Fetal surveillance

#### 11.1. How and when should the fetus be monitored antenatally?

As recommended by RCOG GTG No. 31, serial measurement of symphysis fundal height (SFH) is recommended at each antenatal appointment from 24 weeks of gestation as this improves the prediction of a small-for-gestational-age fetus.

B

Women with a BMI greater than 35 kg/m<sup>2</sup> are more likely to have inaccurate SFH measurements and should be referred for serial assessment of fetal size using ultrasound.

✓

Where external palpation is technically difficult or impossible to assess fetal presentation, ultrasound can be considered as an alternative or complementary method.

✓

<p>The following methods of estimating fetal growth have been assessed in the NICE CG62 Antenatal care for uncomplicated pregnancies [58] and RCOG GTG No. 31 Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus [124]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SFH with or without the use of customised SFH measurements [125, 126];</li> <li>• Ultrasound scanning with or without the use of customised charts;</li> <li>• Clinical judgement and abdominal palpation.</li> </ul> <p>In women with obesity, all of these methods are technically more difficult, increasing the risk of false-negative results. This is particularly the case for women with class III obesity.</p> <p>In the absence of good-quality evidence, it is advised that NICE CG62 [58] and RCOG GTG No. 31 [124] recommendations are followed for women with obesity to ensure safe and standard provision of care.</p>	Evidence level 4
--	------------------

#### 11.2. How and when should the fetus be monitored during labour?

In the absence of good-quality evidence, intrapartum fetal monitoring for obese women in labour should be provided in accordance with NICE CG190 recommendations.

✓

There is no evidence to support continuous fetal monitoring during labour in the absence of other comorbidities, or medical or obstetric complications. NICE CG190 Intrapartum care for healthy women and babies [127] recommends that intermittent fetal heart monitoring should be offered to low-risk women in labour using the Pinard stethoscope or Doppler ultrasound.	Evidence level 4
--	------------------

#### 11.3. How and when should the fetus be monitored post dates in women with obesity?

There is a lack of definitive data to recommend routine monitoring of post dates pregnancy. However, obese pregnant women should be made aware that they are at increased risk of stillbirth.

D

Perinatal mortality and fetal compromise increase progressively beyond 37 weeks of gestation [128] and women with obesity are at increased risk of stillbirth (BMI greater than 35 kg/m <sup>2</sup> versus 20–25 kg/m <sup>2</sup> ; OR 3.9, 95% CI 2.44–6.22) [12]. Women with obesity are also at increased risk of prolonged pregnancy [12]. A retrospective cohort study of 29 224 women concluded that women with higher BMIs had increased risk of prolonged pregnancy and induction of labour with aOR 1.24 (95% CI 1.14–1.34) for overweight women, aOR 1.52 (95% CI 1.37–1.70) for class I obesity, aOR 1.75 (95% CI 1.48–2.07) for class II obesity and aOR 2.27 (95% CI 1.78–2.89) for class III obesity. Approximately 60% of obese primiparous women and 90% of obese multiparous women achieved vaginal birth following induction of labour [129].	Evidence level 2+
Definitive recommendations for fetal surveillance are hampered by the lack of randomised controlled trials demonstrating that antepartum fetal surveillance decreases perinatal morbidity or mortality in late-term and post-term gestations. The American College of Obstetrics and Gynecology suggests that based on epidemiological data linking advancing gestational age to stillbirth, antepartum fetal surveillance at or beyond 41 weeks of gestation should be indicated [130]. There are no definitive studies determining the optimal type or frequency of such testing and no evidence specific for women with obesity.	Evidence level 4

### 12. Planning labour and birth

Planning for labour and birth is a dynamic process, which requires ongoing review of the woman's antenatal progress and development of complications during the antenatal period. When discussing labour with the woman, it is important to consider maternal comorbidities, fetal complications, and access to services for emergency birth and neonatal resuscitation if required.

This requires a multidisciplinary, individualised approach, with consideration of the woman's and her partner's views, and may involve the obstetrician, midwife and anaesthetist, and early anticipation of potential maternal and fetal complications that may arise during the intrapartum period [125].	Evidence level 4
---	------------------

### 12.1. What should be discussed with women with maternal obesity regarding labour and birth?

Women with maternal obesity should have an informed discussion with their obstetrician and anaesthetist (if clinically indicated) about a plan for labour and birth which should be documented in their antenatal notes.	✓
Women who are multiparous and otherwise low risk can be offered choice of setting for planning their birth in MLUs with clear referral pathways for early recourse to CLUs if complications arise.	C
Active management of the third stage should be recommended to reduce the risk of PPH.	A

Maternal obesity is associated with an increased incidence of induction of labour (OR 1.70, 95% CI 1.64–1.76) [15], augmentation of labour (aOR 1.26, 95% CI 1.16–1.37) [14] and intrapartum caesarean section (aOR 1.52, 95% CI 1.30–1.79) [14]. In addition, this group of women are also at increased risk of complications, including shoulder dystocia (OR 2.9, 95% CI 1.4–5.8) [24], and have a higher prevalence of requesting additional analgesia in labour (aOR of requesting for epidural 1.20, 95% CI 1.18–1.23) [9].	
The Birthplace in England national prospective cohort study [131] reported that low-risk women should be offered a choice of birthplace, including CLUs and MLUs. The risk of adverse events is uncommon and interventions are low. Planned birth in midwifery-led units is supported by NHS trained midwives working with referral pathways to CLUs in case complications arise, liaising with a comprehensive network of ambulance services.	Evidence level 2+
A secondary analysis of the Birthplace study looking at the impact of maternal obesity on intrapartum outcomes in otherwise low-risk women concluded that the intrapartum risks may be lower than previously anticipated (adjusted RR 1.12, 95% CI 1.02–1.23 for BMI greater than 35 kg/m <sup>2</sup> relative to lowrisk women of normal weight) [14].	
NICE CG190 [127] recommends that women with a booking BMI greater than 35 kg/m <sup>2</sup> have planned labour and birth in an obstetric unit. Those who have a BMI of between 30 kg/m <sup>2</sup> and 35 kg/m <sup>2</sup> at booking should have individualised assessment of place of birth.	Evidence level 1- to 2++
NICE CG62 [58] recommends that healthcare providers should discuss labour and birth with pregnant women before 36 weeks of gestation. This discussion should include the labour plan, pain management and management of prolonged pregnancy.	
Women with maternal obesity should be made aware of potential intrapartum complications when discussing labour and birth. Issues that should be discussed include potential anaesthetic and obstetric complications, availability of senior obstetrician and anaesthetist, immediate access to theatre and neonatal resuscitation facilities. However, in recognition of the secondary analysis of the Birthplace study looking at the intrapartum risks of maternal obesity, parity should be taken into account when assessing place of birth and risk for giving birth in MLUs.	Evidence level 4
Sebire et al. [15] have shown that obese pregnant women are at increased risk of PPH (OR 1.39, 95% CI 1.32–1.46) even after correcting for mode of birth. Active management of the third stage of labour should be recommended to women with maternal obesity. The use of prophylactic uterotonics for the management of the third stage of labour has been shown to reduce the risk of PPH [132].	Evidence level 2++

### 12.2. Is maternal obesity an indication for induction of labour?

Elective induction of labour at term in obese women may reduce the chance of caesarean birth without increasing the risk of adverse outcomes; the option of induction should be discussed with each woman on an individual basis.	B
---	---

A retrospective cohort study of 74 725 obese women compared the perinatal outcomes of elective induction of labour at 37 weeks of gestation and expectant management. The odds of caesarean birth were lower among nulliparous women with elective induction of labour at 37 weeks of gestation (OR 0.55, 95% CI 0.34–0.90) and 39 weeks of gestation (OR 0.77, 95% CI 0.63–0.95) compared with expectant management. Among multiparous women with a prior vaginal birth, elective induction of labour at 37 (OR 0.39, 95% CI 0.24–0.64), 38 (OR 0.65, 95% CI 0.51–0.82) and 39 (OR 0.67, 95% CI 0.56–0.81) weeks of gestation was associated with lower odds of caesarean section. Additionally, elective induction of labour at 38, 39 and 40 weeks of gestation was associated with lower odds of macrosomia. There were no differences in the odds of operative vaginal birth, lacerations, brachial plexus injury or respiratory distress syndrome. This study concluded that elective induction of labour of obese women at term may reduce the risk of caesarean birth, without increasing the risks of adverse outcomes [133].	Evidence level 2+
A systematic review and meta-analysis of prospective, retrospective, cohort and case-control studies, including 1 443 449 pregnant women in upper and middle income countries, concluded that maternal obesity is associated with fetal overgrowth and macrosomia, with an overall, unadjusted OR 2.42 (95% CI 2.16–2.72) for large-for-gestational-age infants more than the 90th centile; OR 2.17 (95% CI 1.92–2.45) for birthweight more than 4000 g; and OR 2.77 (95% CI 2.22–3.45) for birthweight more than 4500 g [134].	Evidence level 2++
A 2016 Cochrane database systematic review of randomised trials for induction of labour for suspected fetal macrosomia concluded that elective induction of labour did not reduce the risk of brachial plexus injury. However, induction of labour results in lower mean birthweight, and fewer fractures and cases of shoulder dystocia. The authors concluded that while further trials are needed to identify the optimal gestation for induction and diagnosis of macrosomia, induction of labour may be considered where macrosomia can be identified confidently and options of induction and expectant management should be discussed [135].	Evidence level 1+

## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

### 12.3. Is maternal obesity an indication for caesarean section?

The decision for a woman with maternal obesity to give birth by planned caesarean section should involve a multidisciplinary approach, taking into consideration the individual woman's comorbidities, antenatal complications and wishes.

C

Pregnant women with a higher BMI have an increased risk of caesarean birth. A systematic review and meta-analyses of 11 cohort studies <sup>136</sup> concluded that the risk of caesarean section increased by 50% in overweight women and more than doubled in obese women (pooled OR in overweight women 1.53, 95% CI 1.48–1.58; obese women 2.26, 95% CI 2.04–2.51; class III obesity 3.38, 95% CI 2.49–4.57). However, the decision regarding mode of birth should be individualised and consider the woman's comorbidities, circumstances and wishes. A multidisciplinary approach is recommended and a discussion between the consultant obstetrician, anaesthetist, midwife and woman during the antenatal period is encouraged. Assessment of cervical favourability should be taken into account, as it has been shown that nulliparous obese pregnant women with an unfavourable cervix are more likely to have a failed induction, resulting in caesarean section [137]. However, a retrospective cohort study by Subramaniam et al. [138] showed that planned caesarean section in women with class III obesity is not associated with reduced morbidity compared with induction of labour.	Evidence level 2-
--	-------------------

Women with maternal obesity who require birth by emergency caesarean section are at increased risk of significant morbidity and mortality. This should be taken into consideration when planning labour and mode of birth. Those with class III obesity may require additional specialist equipment. A detailed plan for obstetric and anaesthetic management should be put in place antenatally and documented in the woman's notes.

### 12.4. Is macrosomia and maternal obesity an indication for induction of labour and/or caesarean section?

Where macrosomia is suspected, induction of labour may be considered. Parents should have a discussion about the options of induction of labour and expectant management.

B

A Cochrane review <sup>135</sup> of evidence on near-term or term induction of labour for fetal macrosomia has shown a reduction in the risk of shoulder dystocia and fetal fractures, irrespective of maternal BMI. The findings also showed no change in the risk of caesarean section. In order to prevent one fracture, it would be necessary to induce 60 women.	Evidence level 2+
This finding was supported by a randomised controlled trial by Boulvain et al. [139] which studied obese pregnant women. This trial compared induction of labour between 37 <sup>+0</sup> and 38 <sup>+6</sup> weeks of gestation versus expectant management of large-for-dates fetuses which was defined by an estimated fetal weight greater than the 95th centile. This trial has shown a decreased incidence of shoulder dystocia in the induction of labour group (OR 0.47, 95% CI 0.26–0.86), but there were no reported cases of brachial plexus injuries or intracranial haemorrhage in either group.	Evidence level 1+
A meta-analysis by Magro–Malosso et al. [140] of nondiabetic women did not show that induction of labour at term for fetal macrosomia, as diagnosed using antenatal ultrasonographic-estimated fetal weight, prevents shoulder dystocia (OR 0.57, 95% CI 0.30–1.08). It did, however, show a reduced risk of fetal fractures (OR 0.17, 95% CI 0.03–0.79).	
Boulvain et al. [139] and Magro–Malosso et al. [140] did show that fetuses from the induction of labour group were at increased risk of raised bilirubin of more than 250 mmol/l (9% in induction group versus 3% in expectant group; P=0.0004; OR 3.03, 95% CI 1.60–5.74) and phototherapy (11% in induction group versus 7% in expectant group; P=0.03; OR 1.68, 95% CI 1.07–2.66).	Evidence level 1++

### 12.5. What care should women with obesity and a previous caesarean section receive?

Women with a booking BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater should have an individualised decision for VBAC following informed discussion and consideration of all relevant clinical factors.

✓

The risks and benefits of VBAC are outlined in RCOG GTG No. 45 Birth after Previous Caesarean Birth [141].	Evidence level 4
Compared with non-obese pregnant women, obese pregnant women have additional risks which need to be considered during decision making. Obesity is a risk factor for unsuccessful VBAC. A retrospective cohort study by Durnwald et al. [142] showed that only 54.6% of obese pregnant women had successful VBAC compared with 70.5% of those with a normal BMI (P=0.003). Notably, those who had a normal BMI at booking but subsequently had an obese BMI at birth also had reduced VBAC success compared with those who maintained a normal BMI during pregnancy (56.6% versus 74.2%; P=0.006). This finding has been replicated by several other studies [143, 144].	Evidence level 2-
Class III obesity is associated with increased rates of uterine rupture during trial of labour [143–145] and neonatal injury. Emergency caesarean section in women with obesity is associated with an increased risk of serious maternal morbidity because anaesthetic <sup>146</sup> and operative difficulties are more prevalent in these women than in women with a healthy BMI. This should also be taken into account when discussing the risks and benefits of VBAC.	

### 13. Care during childbirth

#### 13.1. Where should obese women give birth?

Class I and II maternal obesity is not a reason in itself for advising birth within a CLU, but indicates that further consideration of birth setting may be required. D

The additional intrapartum risks of maternal obesity and the additional care that can be provided in a CLU should be discussed with the woman so that she can make an informed choice about planned place of birth. ✓

Women with obesity are at significantly higher risk of shoulder dystocia, emergency caesarean section and atonic PPH after vaginal but not caesarean birth [147]. Immediate obstetric intervention is vital in these situations. In addition, babies born to mothers with obesity are up to 1.5 times more likely to be admitted to a neonatal intensive care unit than babies born to mothers of a healthy weight [10–12, 15, 16, 24, 137, 148].

Evidence level 2++

#### 13.2. What lines of communication are required during labour and birth in women with maternal obesity?

The on-duty anaesthetist covering the labour ward should be informed of all women with class III obesity admitted to the labour ward for birth. This communication should be documented by the attending midwife in the notes. ✓

An opportunity for early assessment will allow the on-duty anaesthetist to review documentation of the antenatal anaesthetic consultation, identify potential difficulties with regional and/or general anaesthesia, and alert senior colleagues if necessary. An early epidural may be advisable, depending on the clinical scenario.

#### 13.3. What midwifery support should be available during labour to obese women?

Women with class III obesity who are in established labour should receive continuous midwifery care, with consideration of additional measures to prevent pressure sores and monitor the fetal condition. ✓

Continuous midwifery care is recommended for all women in established labour as per NICE CG190 [127]. Women with class III obesity need extra vigilance regarding care of pressure areas and ensuring normal labour progress. Fetal heart rate monitoring can be a challenge and close surveillance is required with recourse to fetal scalp electrode or ultrasound assessment of the fetal heart if necessary.

Evidence level 4

#### 13.4. What specific interventions may be required during labour and birth for women with maternal obesity?

In the absence of current evidence, intrapartum care should be provided in accordance with NICE CG190. ✓

Women with a BMI 40 kg/m<sup>2</sup> or greater should have venous access established early in labour and consideration should be given to the siting of a second cannula. ✓

Although active management of the third stage of labour is advised for all women, the increased risk of PPH in those with a BMI greater than 30 kg/m<sup>2</sup> makes this even more important. B

A systematic review of eight studies [149] including 364 771 women concluded that healthy nulliparous women with obesity are subject to increased interventions during labour and birth compared with normal-weight women. Interventions included early hospitalisation, artificial rupture of membranes, epidural analgesia, induction of labour and augmentation of labour. Future studies are needed to evaluate maternal and neonatal outcomes with and without the use of interventions. Intrapartum care should be provided in accordance with NICE CG190 [127].

Evidence level 4

Establishing venous access in women with class III obesity is more likely to be difficult than in women with class I and II obesity. It is important that this is not attempted for the first time in an emergency situation when urgent venous access is required for intravenous medication or for resuscitation.

Women with obesity are at increased risk of PPH. There is strong evidence from the general maternity population that active management of the third stage of labour reduces the risk of PPH, postpartum anaemia and the need for blood transfusion. 150 Active management in all women is associated with a reduced incidence of prolonged third stage of labour and with a reduction in the use of therapeutic oxytocic drugs.

Evidence level 1++

#### 13.5. What specific surgical techniques are recommended for performing caesarean section on the obese woman (including incision, closure)?

There is a paucity of high-quality evidence to support the use of one surgical approach over another. Surgical approaches should therefore follow NICE CG132 but clinicians may decide alternative approaches are merited depending on individual circumstances. ✓

Surgical access to the uterus can be very challenging in some women with obesity due to the presence of a large panniculus. It is important that an additional experienced assistant is present during the surgical procedure. Several different surgical approaches have been described in obese women, including vertical and transverse suprapannus skin incisions, to avoid pannus retraction [151–157]. Compared with transverse infrapanniculus incisions, vertical suprapanniculus incisions are associated with increased operative morbidity, including bleeding and classical hysterotomy [144], and prolonged postoperative hypoxaemia and respiratory compromise [158,159]. Evidence is conflicting about whether the risk of



## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

surgical site infections is increased [151,157,160,161], decreased [155] or unchanged [154,162–164] with vertical suprapanniculus incisions. The alternative suprapanniculus approach is to use a transverse as opposed to a vertical skin incision [165] but there is a paucity of evidence on clinical outcomes following this approach.

### 13.6. What postoperative wound care is recommended following caesarean section in women with obesity?

Women with class I obesity or greater having a caesarean section are at increased risk of wound infection and should receive prophylactic antibiotics at the time of surgery.	A
Women undergoing caesarean section who have more than 2 cm subcutaneous fat should have suturing of the subcutaneous tissue space in order to reduce the risk of wound infection and wound separation.	A
There is a lack of good-quality evidence to recommend the routine use of negative pressure dressing therapy, barrier retractors and insertion of subcutaneous drains to reduce the risk of wound infection in obese women requiring caesarean sections.	B

A retrospective observational study of 287 213 singleton pregnancies [15] reported an aOR of 2.24 (99% CI, 1.91–2.64) for wound infection in obese women compared with healthy weight women. In the general maternity population, a systematic review of randomised trials in women undergoing elective or nonelective caesarean sections 166 showed that the incidence of wound infections was significantly reduced with antibiotic prophylaxis compared with no prophylaxis. Compared with placebo or no treatment, the use of prophylactic antibiotics in women undergoing caesarean section reduced the incidence of wound infection (RR 0.40, 95% CI 0.35–0.46; 82 studies; 14 407 women), endometritis (RR 0.38, 95% CI 0.34–0.42; 83 studies; 13 548 women) and maternal serious infectious complications (RR 0.31, 95% CI 0.20–0.49; 32 studies; 6159 women). Suturing of the subcutaneous tissue space should be performed as recommended by NICE CG13 <i>Caesarean section</i> [167].	Evidence level 1++
Two controlled trials [168, 169] randomised 76 and 91 women, respectively, who had at least 2 cm subcutaneous fat to closure or nonclosure of the subcutaneous tissue space. Meta-analysis [167] of these randomised controlled trials showed that closure of the subcutaneous space decreased the incidence of wound complications (RR 0.42, 95% CI 0.22–0.81).	
A systematic review and meta-analysis in the nonobstetric population [170], including nine randomised controlled trials and 15 observational studies, concluded that the use of negative pressure wound therapy significantly reduced surgical site infections in randomised controlled trials (OR 0.56, 95% CI 0.32–0.96; P=0.04) and observational studies (OR 0.30, 95% CI 0.32–0.42; P<0.00001). These results were found to be consistent in clean and clean-contaminated surgery with different types of procedures, but not in orthopaedic or trauma surgery.	Evidence level 2++
However, there is insufficient evidence for negative pressure dressings in the obese obstetric population [156, 157], other practices to reduce surgical site infections, including insertion of subcutaneous drains [171, 172], and use of barrier retractors [173, 174], with more data awaited from ongoing trials.	Evidence level 2- to 1+

## 14. Postnatal care and follow-up after pregnancy

### 14.1. How can the initiation and maintenance of breastfeeding in women with maternal obesity be optimised?

Obesity is associated with low breastfeeding initiation and maintenance rates. Women with a booking BMI 30 kg/m<sup>2</sup> or greater should receive appropriate specialist advice and support antenatally and postnatally regarding the benefits, initiation and maintenance of breastfeeding. ✓

Maternal obesity is associated with a physiological delay in lactogenesis, lower rates of breastfeeding initiation, earlier cessation of breastfeeding and earlier introduction of solids [40, 175, 176].	Evidence level 2++
This is likely to be multifactorial in origin and may be due to women's perceptions of breastfeeding, difficulty with correct positioning of the baby and the possibility of an impaired prolactin response to suckling [177].	Evidence level 3
Evidence derived from randomised controlled trials [178, 179] in the general maternity population shows that breastfeeding education and support is associated with higher breastfeeding initiation rates and, in some instances, longer durations of breastfeeding.	Evidence level 1+

Dedicated breastfeeding support during the postnatal period is needed as the onset of breastfeeding is likely to be more complicated than for other women. Extra help is needed to ensure frequent and effective milk removal to stimulate lactogenesis, and assistance with physical difficulties attaching the newborn infant to large breasts [180–182].

### 14.2. What ongoing care, including postnatal contraception advice, should be provided to women with maternal obesity following pregnancy?

Maternal obesity should be considered when making the decision regarding the most appropriate form of postnatal contraception. ✓

Postnatal contraception advice should be given according to the Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare guidelines [183, 184] which recognise that women with obesity are at increased risk of VTE if they take the hormonal contraceptive pill.	Evidence level 1+
--	-------------------

**14.3. What information should be given postnatally to obese women about their long-term health risks and those of their children?**

Refer to NICE CG189. Women with class I obesity or greater at booking should continue to be offered nutritional advice following childbirth from an appropriately trained professional, with a view to weight reduction in line with NICE Public health guideline 27. D

Women who have been diagnosed with gestational diabetes should have postnatal follow-up in line with NICE Guideline 3. D

Clinicians should refer to NICE CG189.38 A small number of randomised controlled trials [185–187] have assessed the effect of postnatal lifestyle interventions on weight reduction. Modification of dietary and physical activity behaviours are associated with a significant reduction in body weight compared with no lifestyle intervention. Maternity services need to identify what services are available locally to provide this follow-up.	Evidence level 1+
A systematic review and meta-analysis [188] found that women with gestational diabetes mellitus had an increased risk of developing type II diabetes compared with those who had a normoglycaemic pregnancy (RR 7.43, 95% CI 4.79–11.51).  In an earlier systematic review [189], there was a steep increase in incidence of type II diabetes within the first 5 years following a pregnancy with gestational diabetes. However, after 5 years, the conversion of gestational diabetes to type II diabetes appeared to plateau.	Evidence level 1+
Data from an observational cohort study of 330 Danish women with diet-treated gestational diabetes showed that 41% of these women developed diabetes during a median of 10 years follow-up [80]. This reflected a doubling of the risk compared with an earlier cohort of 241 women with gestational diabetes followed by the same research group 10 years previously. Being overweight (aOR 2.0, 95% CI 1.1–3.4) or obese (aOR 2.6, 95% CI 1.5–4.5) pre-pregnancy was found to be a significant risk factor for the development of type II diabetes in these women.	Evidence level 2+

**14.4. What support can be given in the community to ensure minimal interpregnancy weight gain or to minimise risks of a future pregnancy?**

Women should be supported to lose weight postpartum and offered referral to weight management services where these are available. ✓

Even modest postpartum weight retention is associated with a heightened risk of adverse outcomes in subsequent pregnancies, including hypertensive disease, diabetes and stillbirth [190]. Greater attention should be paid to interventions to help women reduce their weight following pregnancy to achieve a healthy BMI.	Evidence level 4
--	------------------

**15. Management of pregnancy following bariatric surgery****15.1. What are the clinical risks of previous bariatric surgery to maternal and fetal health during pregnancy?**

A minimum waiting period of 12–18 months after bariatric surgery is recommended before attempting pregnancy to allow stabilisation of body weight and to allow the correct identification and treatment of any possible nutritional deficiencies that may not be evident during the first months. D

A meta-analysis of 11 cohort studies [191] compared obese women who had undergone bariatric surgery with obese women who had not undergone bariatric surgery. The analysis concluded that women who had undergone bariatric surgery had lower odds of gestational diabetes (OR 0.31, 95% CI 0.15–0.65), hypertensive disorders (OR 0.42, 95% CI 0.23–0.78) and macrosomia (OR 0.40, 95% CI 0.24–0.67). However, the odds for small-for-gestational-age newborns was increased (OR 2.16, 95% CI 1.38–2.66).	Evidence level 2+
Another systematic review and meta-analysis of 17 nonrandomised cohort and case-control studies [192] concluded that obese women who had bariatric surgery had a lower incidence of pre-eclampsia (OR 0.45, 95% CI 0.25–0.80; P=0.007), gestational diabetes (OR 0.47, 95% CI 0.40–0.56; P<0.001) and large-for-gestational-age neonates (OR 0.46, 95% CI 0.34–0.62; P<0.001), while a higher incidence of small-for-gestational-age neonates (OR 1.93, 95% CI 1.52–2.44; P<0.001), preterm birth (OR 1.31, 95% CI 1.08–1.58; P=0.006), admission for neonatal intensive care (OR 1.33, 95% CI 1.02–1.72; P=0.03) and maternal anaemia (OR 3.41, 95% CI 1.56–7.44; P=0.002) was identified.	Evidence level 2++
A review of the current evidence [193] concluded that there is a better overall obstetric outcome after bariatric surgery compared with women with class III obesity who are managed conservatively. A reduction in the prevalence of gestational diabetes mellitus, pregnancy-associated hypertensive disorders, macrosomia and congenital defects were observed. However, the risk of potential maternal nutritional deficiencies and newborn small for gestational age cannot be overlooked. Results concerning the incidence of preterm birth and the number of caesarean sections are less consistent.	Evidence level 2++

**15.2. How should women with previous bariatric surgery be cared for during pregnancy?**

Women with previous bariatric surgery have high-risk pregnancies and should have consultant-led antenatal care. ✓

Women with previous bariatric surgery should have nutritional surveillance and screening for deficiencies during pregnancy. D

Woman with previous bariatric surgery should be referred to a dietician for advice with regard to their specialised nutritional needs. D

Pregnancy can exacerbate nutritional deficiencies that predate pregnancy. Women, particularly those with malabsorptive procedures involving anatomical changes in the gastrointestinal tract, are at high risk of micronutritional deficiencies (including vitamin B12, iron, folate and fat-soluble vitamins) and macronutritional deficiencies (mainly fat and protein).

A few studies [194–197] have evaluated the nutritional state of women during pregnancy following bariatric surgery. Although these are limited by small sample sizes and lack of appropriate controls, these women are at increased risk of anaemia and low B<sub>12</sub> levels. Relevant information should be requested from the parent bariatric surgery team. Women who have undergone previous gastric band insertion should have consideration of deflation for the duration of pregnancy dependent upon the circumstances of the woman. Hyperemesis may be pathological and related to an internal hernia or gastric band slip. Certain procedures are associated with an increased risk of reflux and aspiration—gastric band and sleeve gastrectomy. The major thrust of care will be vitamin and mineral supplementation during pregnancy, which requires specialist dietetic support. 198 Based on this evidence, joint guidelines generated by the American Association of Clinical Endocrinology, The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery recommend that women with previous surgery have nutritional surveillance and screening every trimester [199]. However, although supplementation may partially correct nutritional deficiencies [200], there is a paucity of evidence about what the optimal basal supplementation should be in clinical practice.

Evidence level 2++

## 16. Recommendations for future research

- Studies to evaluate a normal partogram for women who are obese.
- Studies to evaluate the safety and role of anti-obesity drugs during pregnancy.
- Methods to improve antenatal fetal surveillance in women who are obese.
- Studies to evaluate surgical techniques at caesarean birth in women who are obese.
- Methods to reduce postsurgical site infection.
- Methods to improve the safety of mode of birth in women who are obese after caesarean section.
- Studies to evaluate the risk of adverse health outcomes in the offspring of women who are obese.
- Studies to evaluate the psychological needs of pregnant women who are obese.
- Studies to assess the impact of increased risks associated with obesity on maternal emotional and psychological wellbeing.

## 17. Auditable topics

- Proportion of women with class I obesity or greater at booking who commenced 5 mg folic acid supplementation daily prior to conception (100%).
- Proportion of pregnant women who have a record of maternal height, weight and BMI in their maternity records (100%).
- Proportion of maternity healthcare professionals who have had training in moving and handling techniques and the use of specialist bariatric equipment within the previous year (100%).
- Proportion of women with class III obesity who had an antenatal anaesthetic review (100%).
- Proportion of women with class I obesity or greater at booking, plus two other risk factors for VTE, as outlined in RCOG GTG No. 37a, who had pharmacological thromboprophylaxis prescribed antenatally (100%).
- Proportion of women with class III obesity at booking who had pharmacological thromboprophylaxis prescribed postnatally (100%).
- Proportion of women with class I obesity or greater at booking who had a glucose tolerance test during pregnancy (100%).
- Proportion of women with class I obesity or greater at booking who had active management of the third stage of labour (100%).
- Proportion of operative vaginal births and caesarean sections in women with class III obesity at booking, which were attended by an obstetrician and anaesthetist at specialty trainee level 6 or above (100%).

## 18. Useful links and support groups

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Why your weight matters during pregnancy and after birth. Information for you. London: RCOG; 2018.
- NHS Choices. Overweight and pregnant [<http://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/pages/overweight-pregnant.aspx>].
- Obesity in pregnancy [<http://www.maternal-and-early-years.org.uk/obesity-in-pregnancy>].

Appendix I

### Explanation of guidelines and evidence levels

Clinical guidelines are: 'systematically developed statements which assist clinicians and patients in making decisions about appropriate treatment for specific conditions'. Each guideline is systematically developed using a standardised methodology. Exact details of this process can be found in Clinical Governance Advice No.1 Development of RCOG Green-top Guidelines (available on the RCOG website at <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). These recommendations are not intended to dictate an exclusive course of management or treatment. They must be evaluated with reference to individual patient needs, resources and limitations unique to the institution and variations in local populations. It is hoped that this process of local ownership will help to incorporate these guidelines into routine practice. Attention is drawn to areas of clinical uncertainty where further research may be indicated.

The evidence used in this guideline was graded using the scheme below and the recommendations formulated in a similar fashion with a standardised grading scheme.

Classification of evidence levels		Grades of recommendation	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a very low risk of bias	A	At least one meta-analysis, systematic review or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a low risk of bias		A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
1-	Meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a high risk of bias	B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal	C	A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal		Good practice points
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series	✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
4	Expert opinion		



## Risks of maternal obesity

Risk	Study	n	OR (95% CI) <sup>a</sup>
Gestational diabetes	NW Thames 1989–1997 [15] Aberdeen 1976–2005 [24]	287 213 24 241	3.6 (3.3–4.0) <sup>b</sup> 2.4 (2.2–2.7)
Hypertensive disorders	NW Thames 1989–1997 [15] Aberdeen 1976–2005 [24]	287 213 24 241	2.1 (1.9–2.5) <sup>b</sup> 3.3 (2.7–3.9)
Venous thromboembolism	Denmark 1980–2001 [23]	71 729	9.7 (3.1–30.8)
Slower labour progress 4–10 cm	USA 1995–2002 [201]	612	7.0 versus 5.4 hours <sup>c</sup> P<0.001
Caesarean section	Meta-analysis of 33 studies [26]	1 391 654	2.1 (1.9–2.3)
Emergency caesarean section	NW Thames 1989–1997 [15] Cardiff 1990–1999 [24]	287 213 8350	1.8 (1.7–1.9) 2.0 (1.2–3.5)
Postpartum haemorrhage	NW Thames 1989–1997 [15] Aberdeen 1976–2005 [24]	287 213 24 241	1.4 (1.2–1.6) <sup>b</sup> 2.3 (2.1–2.6)
Wound infection	NW Thames 1989–1997 [15]	287 213	2.24 (1.91–2.64) <sup>b</sup>
Birth defects	Australia 1998–2002 [9]	11 252	1.6 (1.0–2.5)
Prematurity	Aberdeen 1976–2005 [24] Australia 1998–2002 [9]	24 241 11 252	1.2 (1.1–1.4) 1.2 (0.8–1.7)
Macrosomia	NW Thames 1989–1997 [15] Sweden 1992–2001 [26]	287 213 805 275	2.4 (2.2–2.5) <sup>b</sup> 3.1 (3.0–3.3) <sup>d</sup>
Shoulder dystocia	Sweden 1992–2001 [26] Cardiff 1990–1999 [24]	805 275 8350	3.14 (1.86–5.31) <sup>d</sup> 2.9 (1.4–5.8)
Admission to neonatal inten- sive care unit	NW Thames 1989–1997 [15] Cardiff 1990–1999 [24]	287 213 8350	1.3 (1.3–1.4) <sup>b</sup> 1.5 (1.1–2.3)
Stillbirth	Meta-analysis of 9 studies [202]	1 031 804	2.1 (1.5–2.7)
Neonatal death	Denmark 1989–1996 [36]	24 505	2.6 (1.2–5.8)
Depression	Meta-analysis of 62 studies [102]	75 108	33.0% <sup>e</sup>

Note: <sup>a</sup>Unless otherwise stated; <sup>b</sup>99% CI; <sup>c</sup>Median class I obesity or greater compared with normal weight; <sup>d</sup>OR for class III obesity; <sup>e</sup>Median prevalence in obese women.

## REFERENCES

1. NMPA Project Team. National Maternal and Perinatal Audit: Clinical Report. 2017. London: RCOG; 2017.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series. Geneva: WHO; 2000.
3. Heslehurst N, Lang R, Rankin J, Wilkinson JR, Summerbell CD. Obesity in pregnancy: a study of the impact of maternal obesity on NHS maternity services. BJOG. 2007; 114: 334–42.
4. Kanagalingam MG, Forouhi NG, Greer IA, Sattar N. Changes in booking body mass index over a decade: retrospective analysis from a Glasgow Maternity Hospital. BJOG. 2005; 112: 1431–3.
5. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014; 311: 1536–46.
6. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. BMC Public Health. 2007; 7: 168.
7. Brite J, Laughon SK, Troendle J, Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. Int J Obes (Lond). 2014; 38: 878–82.
8. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. Med J Aust. 2006; 184: 56–9.
9. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol. 2004; 103: 219–24.
10. Denison FC, Norrie G, Graham B, Lynch J, Harper N, Reynolds RM. Increased maternal BMI is associated with an increased risk of minor complications during pregnancy with consequent cost implications. BJOG. 2009; 116: 1467–72.
11. Denison FC, Norwood P, Bhattacharya S, Duffy A, Mahmood T, Morris C, et al. Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: a population-based study. BJOG. 2014; 121: 72–81; discussion 82.
12. Denison FC, Price J, Graham C, Wild S, Liston WA. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. BJOG. 2008; 115: 720–5.
13. Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. J Hypertens. 2011; 29: 937–44.
14. Hollowell J, Pillas D, Rowe R, Linsell L, Knight M, Brocklehurst P. The impact of maternal obesity on intrapartum outcomes in otherwise low risk women: secondary analysis of the Birthplace national prospective cohort study. BJOG. 2014; 121: 343–55.
15. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25: 1175–82.
16. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. FASTER Research Consortium. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190: 1091–7.
17. Zhou A, Xiong C, Hu R, Zhang Y, Bassig BA, Triche E, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a cohort study in Wuhan, China. PLoS One. 2015; 10: e0136291.
18. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan WS, Skoll A, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. JAMA. 2017; 318: 1777–86.

19. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, Neilson J, Shakespeare J, Kurinczuk JJ, editors, on behalf of MBRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care — Lessons Learned to Inform Future Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–12. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford. 2014.
20. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1644–6.
21. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology.* 2003; 14: 368–74.
22. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 905–12.
23. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res.* 2007; 120: 505–9.
24. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG.* 2005; 112: 768–72.
25. Carlson NS, Hernandez TL, Hurt KJ. Parturition dysfunction in obesity: time to target the pathobiology. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13: 135.
26. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2007; 8: 385–94.
27. Beckett VA, Knight M, Sharpe P. The CAPS Study: incidence, management and outcomes of cardiac arrest in pregnancy in the UK: a prospective, descriptive study. *BJOG.* 2017; 124: 1374–81.
28. Juvin P, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, Demetriou M, Dumoulin JL, et al. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg.* 2003; 97: 595–600, table of contents.
29. Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Wetterslev J. High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation: a cohort study of 91,332 consecutive patients scheduled for direct laryngoscopy registered in the Danish Anesthesia Database. *Anesthesiology.* 2009; 110: 266–74.
30. Members of the Working Party, Nightingale CE, Margason MP, Shearer E, Redman JW, Lucas DN, et al; Association of the Anaesthetists of Great Britain; Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia.* 2015; 70: 859–76.
31. Tonidandel A, Booth J, D'Angelo R, Harris L, Tonidandel S. Anesthetic and obstetric outcomes in morbidly obese parturients: a 20-year follow-up retrospective cohort study. *Int J Obstet Anesth.* 2014; 23: 357–64.
32. Fyfe EM, Thompson JMD, Anderson NH, Groom KM, McCowan LM. Maternal obesity and postpartum haemorrhage after vaginal and caesarean delivery among nulliparous women at term: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012; 12: 112.
33. Dinatale A, Ermito S, Fonti I, Giordano R, Cacciatore A, Romano M, et al. Obesity and fetal-maternal outcomes. *J Prenat Med.* 2010; 4: 5–8.
34. Amir LH, Donath S. A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007; 7: 9.
35. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 611–9.
36. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG.* 2005; 112: 403–8.
37. Norman JE, Reynolds RM. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc.* 2011; 70: 450–6.
38. National Institute of Health and Care Excellence. Obesity: identification, assessment and management. Clinical guideline 189. London: NICE; 2014.
39. Knight-Agarwal CR, Williams LT, Davis D, Davey R, Cochrane T, Zhang H, et al. Association of BMI and interpregnancy BMI change with birth outcomes in an Australian obstetric population: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016; 6: e010667.
40. McBain RD, Dekker GA, Clifton VL, Mol BW, Grzeskowiak LE. Impact of inter-pregnancy BMI change on perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 205: 98–104.
41. Salihi HM. Maternal obesity and stillbirth. *Semin Perinatol.* 2011; 35: 340–4.
42. Whiteman VE, Crisan L, McIntosh C, Alio AP, Duan J, Marty PJ, et al. Interpregnancy body mass index changes and risk of stillbirth. *Gynecol Obstet Invest.* 2011; 72: 192–5.
43. Callegari LS, Sterling LA, Zelek ST, Hawes SE, Reed SD. Interpregnancy body mass index change and success of term vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210: 330.e1–7.
44. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (12): CD007950.
45. Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol.* 2004; 19: 1029–36.
46. Zetstra-van der Woude PA, De Walle HE, Hoek A, Bos HJ, Boezen HM, Koppelman GH, et al. Maternal high-dose folic acid during pregnancy and asthma medication in the offspring. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23: 1059–65.
47. Wang T, Zhang HP, Zhang X, Liang ZA, Ji YL, Wang G. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015; 7: 538–46.
48. Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future Sci OA.* 2016; 2: FSO116.
49. Stern SJ, Matok I, Kapur B, Koren G. Dosage requirements for periconceptional folic acid supplementation: accounting for BMI and lean body weight. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012; 34: 374–8.
50. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr.* 2007; 137: 2437–42.
51. Office for National Statistics. National Diet and Nutrition Survey: Vol. 4: Nutritional Status (Anthropometry and Blood Analytes), Blood Pressure and Physical Activity. London: ONS; 2004.
52. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (1): CD008873.
53. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorgiou AT, Schoenmakers I, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, doubleblind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 393–402.
54. NHS Litigation Authority. Clinical Negligence Scheme for Trusts: Maternity Clinical Risk Management Standards. Version 1. London: NHS Litigation Authority; 2013.

## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

55. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Women with Obesity in Pregnancy. London: RCOG/CMACE; 2010.
56. Health and Safety Executive. RR573 — Risk assessment and process planning for bariatric patient handling pathways. Merseyside: HSE; 2007.
57. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Peri-operative management of the morbidly obese patient. London: AAGBI; 2007.
58. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical guideline 62. Manchester: NICE; 2017.
59. Headen I, Cohen AK, Mujahid M, Abrams B. The accuracy of self-reported pregnancy-related weight: a systematic review. *Obes Rev*. 2017; 18: 350–69.
60. Scott C, Andersen CT, Valdez N, Mardones F, Nohr EA, Poston L, et al. No global consensus: a cross-sectional survey of maternal weight policies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 167.
61. Yaktine AL, Rasmussen KM, editors. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington DC: National Academies Press; 2009.
62. Koletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flothkötter M, Hellmers C, et al. German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the 'Healthy Start — Young Family Network'. *Ann Nutr Metab*. 2013; 63: 311–22.
63. National Institute for Health and Care Excellence. Weight management before, during and after pregnancy. Public health guideline 27. Manchester: NICE; 2010.
64. Faucher MA, Barger MK. Gestational weight gain in obese women by class of obesity and select maternal/newborn outcomes: a systematic review. *Women Birth*. 2015; 28: e70–9.
65. Moos MK, Dunlop AL, Jack BW, Nelson L, Coonrod DV, Long R, et al. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199; Suppl 2: S280–9.
66. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and Obstetric Anaesthetists' Association. OAA/AAGBI Guidelines for Obstetrics Anaesthetic Services 2013. London: OAA/AAGBI; 2013.
67. Keely A, Cunningham-Burley S, Elliott L, Sandall J, Whittaker A. "If she wants to eat ... and eat and eat ... fine! It's gonna feed the baby": pregnant women and partners' perceptions and experiences of pregnancy with a BMI >40 kg/m<sup>2</sup>. *Midwifery*. 2017; 49: 87–94.
68. Kallen BA. Antiobesity drugs in early pregnancy and congenital malformations in the offspring. *Obes Res Clin Pract*. 2014; 8: e571–6.
69. Alsaad AM, Chaudhry SA, Koren G. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2015; 53: 45–50.
70. Wong D, Sullivan K, Heap G. The pharmaceutical market for obesity therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11: 669–70.
71. Fantasia HC. New developments in the pharmacologic treatment of obesity. *Nurs Womens Health*. 2013; 17: 53–62.
72. U.S. Food & Drug Administration. Belviq. Silver Spring, Maryland, USA: FDA; 2012. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022529b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022529b1.pdf). Accessed 2018 Aug 1.
73. Kheterpal S, Han R, Tremper KK, Shanks A, Tait AR, O'Reilly M, et al. Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. *Anesthesiology*. 2006; 105: 885–91.
74. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, Mendonca C, Bhagrath R, Patel A, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth*. 2015; 115: 827–48.
75. Mushambi MC, Kinsella SM, Popat M, Swales H, Ramaswamy KK, Winton AL, Quinn AC; Obstetric Anaesthetists' Association; Difficult Airway Society. Obstetric Anaesthetists' Association and Difficult Airway Society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia*. 2015; 70: 1286–306.
76. Roberts RB, Shirley MA. Reducing the risk of acid aspiration during cesarean section. *Anesth Analg*. 1974; 53: 859–68.
77. Drake DJ, Swanson M, Baker G, Pokorny M, Rose MA, Clark-Reed L, et al. The association of BMI and Braden total score on the occurrence of pressure ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2010; 37: 367–71.
78. VanGilder C, MacFarlane G, Meyer S, Lachenbruch C. Body mass index, weight, and pressure ulcer prevalence: an analysis of the 2006–2007 International Pressure Ulcer Prevalence Surveys. *J Nurs Care Qual*. 2009; 24: 127–35.
79. Lindgren M, Unosson M, Fredrikson M, Ek AC. Immobility – a major risk factor for development of pressure ulcers among adult hospitalized patients: a prospective study. *Scand J Caring Sci*. 2004; 18: 57–64.
80. National Institute for Health and Care Excellence. Pressure ulcers: prevention and management. clinical guideline 179. Manchester: NICE; 2014.
81. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE Guideline 3. Manchester: NICE; 2015.
82. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. Number 116. Edinburgh: SIGN; 2010.
83. Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol*. 1998; 91: 97–102.
84. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Rothman KJ, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology*. 2000; 11: 689–94.
85. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 780–6.
86. Maxwell MH, Waks AU, Schroth PC, Karam M, Dornfeld LP. Error in blood-pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. *Lancet*. 1982; 2: 33–6.
87. Wang Z, Wang P, Liu H, He X, Zhang J, Yan H, et al. Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2013; 14: 508–21.
88. National Institute of Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Clinical guidelines 107. Manchester: NICE; 2011.
89. Schumann NL, Brinsden H, Lobstein T. A review of national health policies and professional guidelines on maternal obesity and weight gain in pregnancy. *Clin Obes*. 2014; 4: 197–208.
90. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco MC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377: 613–22.
91. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216: 110–20.
92. Ayala DE, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int*. 2013; 30: 260–79.
93. Chen Q, Wei J, Tong M, Yu L, Lee AC, Gao YF, et al. Associations between body mass index and maternal weight gain on the delivery of LGA infants in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015; 29: 1037–41.



94. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194: 1311–5.
95. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980–2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 169: 223–9.
96. Knight M; UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG*. 2008; 115: 453–61.
97. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG*. 2001; 108: 56–60.
98. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015.
99. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. London: RCOG; 2015.
100. Ismail SK, Norris L, O'Shea S, Higgins JR. Weight-adjusted LMWH prophylaxis provides more effective thrombin inhibition in morbidly obese pregnant women. *Thromb Res*. 2014; 134: 234–9.
101. Overcash RT, Somers AT, LaCoursiere DY. Enoxaparin dosing after cesarean delivery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol*. 2015; 125: 1371–6.
102. Molyneux E, Poston L, Ashurst-Williams S, Howard LM. Obesity and mental disorders during pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014; 123: 857–67.
103. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Oates MR, Tata LJ. Impact of socioeconomic deprivation on maternal perinatal mental illnesses presenting to UK general practice. *Br J Gen Pract*. 2012; 62: e671–8.
104. Micali N, Simonoff E, Treasure J. Pregnancy and post-partum depression and anxiety in a longitudinal general population cohort: the effect of eating disorders and past depression. *J Affect Disord*. 2011; 131: 150–7.
105. Rallis S, Skouteris H, Wertheim EH, Paxton SJ. Predictors of body image during the first year postpartum: a prospective study. *Women Health*. 2007; 45: 87–104.
106. Easter A, Bye A, Taborelli E, Corfield F, Schmidt U, Treasure J, et al. Recognising the symptoms: how common are eating disorders in pregnancy? *Eur Eat Disord Rev*. 2013; 21: 340–4.
107. Bulik CM, Von Holle A, Hamer R, Knoph Berg C, Torgersen L, Magnus P, et al. Patterns of remission, continuation and incidence of broadly defined eating disorders during early pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Psychol Med*. 2007; 37: 1109–18.
108. Boden R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69: 715–21.
109. Bogaerts AF, Devlieger R, Nuyts E, Witters I, Gyselaers W, Guelinckx I, et al. Anxiety and depressed mood in obese pregnant women: a prospective controlled cohort study. *Obes Facts*. 2013; 6: 152–64.
110. Claesson IM, Sydsjö G, Brynhildsen J, Cedergren M, Jeppsson A, Nyström F, et al. Weight gain restriction for obese pregnant women: a case-control intervention study. *BJOG*. 2008; 115: 44–50.
111. Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Dietary and lifestyle interventions to limit weight gain during pregnancy for obese or overweight women: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87: 702–6.
112. National Institute of Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical guideline 192. Manchester: NICE; 2014.
113. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301: 636–50.
114. Aagaard-Tillery KM, Flint Porter T, Malone FD, Nyberg DA, Collins J, Comstock CH, et al. Influence of maternal BMI on genetic sonography in the FaSTER trial. *Prenat Diagn*. 2010; 30: 14–22.
115. Gandhi M, Fox NS, Russo-Stieglitz K, Hanley ME, Matthews G, Rebarber A. Effect of increased body mass index on first trimester ultrasound examination for aneuploidy risk assessment. *Obstet Gynecol*. 2009; 114: 856–9.
116. Thornburg LL, Mulconry M, Post A, Carpenter A, Grace D, Pressman EK. Fetal nuchal translucency thickness evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33: 665–9.
117. Tsai LJ, Ho M, Pressman EK, Thornburg LL. Ultrasound screening for fetal aneuploidy using soft markers in the overweight and obese gravida. *Prenat Diagn*. 2010; 30: 821–6.
118. Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn*. 2013; 33: 667–74.
119. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41: 26–32.
120. Harper LM, Cahill AG, Smith K, Macones GA, Odibo AO. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol*. 2012; 119: 745–51.
121. Phatak M, Ramsay J. Impact of maternal obesity on procedure of mid-trimester anomaly scan. *J Obstet Gynaecol*. 2010; 30: 447–50.
122. Chung JH, Pelayo R, Hatfield TJ, Speir VJ, Wu J, Caughey AB. Limitations of the fetal anatomic survey via ultrasound in the obese obstetrical population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 1945–9.
123. Hendler I, Blackwell SC, Bujold E, Treadwell MC, Mittal P, Sokol RJ, et al. Suboptimal second-trimester ultrasonographic visualization of the fetal heart in obese women: should we repeat the examination? *J Ultrasound Med*. 2005; 24: 1205–9; quiz 1210–1.
124. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Green-top Guideline No. 31. London: RCOG; 2014.
125. Bailey SM, Sarmandal P, Grant JM. A comparison of three methods of assessing inter-observer variation applied to measurement of the symphysis-fundal height. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989; 96: 1266–71.
126. Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009; 23: 809–18.
127. National Institute of Health and Care Excellence. Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical guideline CG190. Manchester: NICE; 2017.
128. Smith GC. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 489–96.
129. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG*. 2011; 118: 578–88.
130. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 146: management of late-term and post-term pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2014; 124: 390–6.



131. Birthplace in England Collaborative Group, Brocklehurst P, Hardy P, Hollowell J, Linsell L, Macfarlane A, McCourt C, et al. Perinatal and maternal outcomes by planned place of birth for healthy women with low risk pregnancies: the Birthplace in England national prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d7400.
132. Mavrides E, Allard S, Chandrachan E, Collins P, Green L, Hunt BJ, et al. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG*. 2016; 124: e106–49.
133. Lee VR, Darney BG, Snowden JM, Main EK, Gilbert W, Chung J, et al. Term elective induction of labour and perinatal outcomes in obese women: retrospective cohort study. *BJOG*. 2016; 123: 271–8.
134. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 640291.
135. Boulvain M, Irion O, Dowswell T, Thornton JG. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (5): CD000938.
136. Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, Smith WC, Bhattacharya S. Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women – systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev*. 2009; 10: 28–35.
137. Wolfe H, Timofeev J, Tefera E, Desale S, Driggers RW. Risk of cesarean in obese nulliparous women with unfavorable cervix: elective induction vs expectant management at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211: e1–5.
138. Subramaniam A, Jauk VC, Goss AR, Alvarez MD, Reese C, Edwards RK. Mode of delivery in women with class III obesity: planned cesarean compared with induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211: 700.e1–700.e9.
139. Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D, et al. Groupe de Recherche en Obstetrique et Gynecologie (GROG). Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 2600–5.
140. Magro—Malosso ER, Saccone G, Chen M, Navathe R, Di Tommaso M, Berghella V. Induction of labour for suspected macrosomia at term in non-diabetic women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJOG*. 2017; 124: 414–21.
141. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Birth after Previous Caesarean Birth. Green-top Guideline No. 45. London: RCOG; 2015.
142. Durnwald CP, Ehrenberg HM, Mercer BM. The impact of maternal obesity and weight gain on vaginal birth after cesarean section success. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 954–7.
143. Juhasz G, Gyamfi C, Gyamfi P, Tocce K, Stone JL. Effect of body mass index and excessive weight gain on success of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 741–6.
144. Hibbard JU, Gilbert S, Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Trial of labor or repeat cesarean delivery in women with morbid obesity and previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 125–33.
145. Goodall PT, Ahn JT, Chapa JB, Hibbard JU. Obesity as a risk factor for failed trial of labor in patients with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 1423–6.
146. Saravanakumar K, Rao SG, Cooper GM. The challenges of obesity and obstetric anaesthesia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006; 18: 631–5.
147. Blomberg M. Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2011; 118: 561–8.
148. Heslehurst N, Rankin J, Wilkinson JR, Summerbell CD. A nationally representative study of maternal obesity in England, UK: trends in incidence and demographic inequalities in 619 323 births, 1989–2007. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34: 420–8.
149. Carlson NS, Lowe NK. Intrapartum management associated with obesity in nulliparous women. *J Midwifery Womens Health*. 2014; 59: 43–53.
150. Begley CM, Gyte GM, Murphy DJ, Devane D, McDonald SJ, McGuire W. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (7): CD007412.
151. Bell J, Bell S, Vahratian A, Awonuga AO. Abdominal surgical incisions and perioperative morbidity among morbidly obese women undergoing cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 154: 16–9.
152. Brocato BE, Thorpe EM Jr, Gomez LM, Wan JY, Mari G. The effect of cesarean delivery skin incision approach in morbidly obese women on the rate of classical hysterotomy. *J Pregnancy*. 2013; 2013: 890296.
153. Edwards RK, Kumar R, Zhi D, Szychowski J, Subramaniam A, Lefkowitz EJ, et al. Gravidas with class III obesity: evaluating the abdominal skin microbiota above and below the panniculus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29: 3312–6.
154. Houston MC, Raynor BD. Postoperative morbidity in the morbidly obese parturient woman: supraumbilical and low transverse abdominal approaches. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182: 1033–5.
155. Marrs CC, Moussa HN, Sibai BM, Blackwell SC. The relationship between primary cesarean delivery skin incision type and wound complications in women with morbid obesity. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210: 319.e1–4.
156. McLean M, Hines R, Polinkovsky M, Stuebe A, Thorp J, Strauss R. Type of skin incision and wound complications in the obese parturient. *Am J Perinatol*. 2012; 29: 301–6.
157. Wall PD, Deucy EE, Glantz JC, Pressman EK. Vertical skin incisions and wound complications in the obese parturient. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 952–6.
158. Elman A, Langonnet F, Dixsaut G, Hay JM, Guignard J, Dazza F, et al. Respiratory function is impaired less by transverse than by median vertical supraumbilical incisions. *Intensive Care Med*. 1981; 7: 235–9.
159. Vaughan RW, Wise L. Choice of abdominal operative incision in the obese patient: a study using blood gas measurements. *Ann Surg*. 1975; 181: 829–35.
160. Thornburg LL, Linder MA, Durie DE, Walker B, Pressman EK, Glantz JC. Risk factors for wound complications in morbidly obese women undergoing primary cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 1544–8.
161. Alanis MC, Villers MS, Law TL, Steadman EM, Robinson CJ. Complications of cesarean delivery in the massively obese parturient. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203: 271.e1–7.
162. Myles TD, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2002; 100: 959–64.
163. Stamilio DM, Scifres CM. Extreme obesity and post-cesarean maternal complications. *Obstet Gynecol*. 2014; 124: 227–32.
164. Wolfe HM, Gross TL, Sokol RJ, Bottoms SF, Thompson KL. Determinants of morbidity in obese women delivered by cesarean. *Obstet Gynecol*. 1988; 71: 691–6.
165. Tixier H, Thouvenot S, Coulange L, Peyronel C, Filipuzzi L, Sagot P, et al. Cesarean section in morbidly obese women: supra or subumbilical transverse incision? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88: 1049–52.
166. Smaill FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (10): CD007482.
167. National Institute of Health and Care Excellence. Caesarean Section. Clinical Guideline 132. Manchester: NICE; 2011.

168. Allaire AD, Fisch J, McMahon MJ. Subcutaneous drain vs. suture in obese women undergoing cesarean delivery. A prospective, randomized trial. *J Reprod Med*. 2000; 45: 327–31.
169. Cetin A, Cetin M. Superficial wound disruption after cesarean delivery: effect of the depth and closure of subcutaneous tissue. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997; 57: 17–21.
170. De Vries FE, Wallert ED, Solomkin JS, Allegranzi B, Egger M, Dellinger EP, et al. A systematic review and meta-analysis including GRADE qualification of the risk of surgical site infections after prophylactic negative pressure wound therapy compared with conventional dressings in clean and contaminated surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e4673.
171. Hellums EK, Lin MG, Ramsey PS. Prophylactic subcutaneous drainage for prevention of wound complications after cesarean delivery – a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 229–35.
172. Gates S, Anderson ER. Wound drainage for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (12): CD004549.
173. Hinkson L, Siedentopf JP, Weichert A, Henrich W. Surgical site infection in cesarean sections with the use of a plastic sheath wound retractor compared to the traditional self-retaining metal retractor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 203: 232–8.
174. Scolari Childress KM, Gavard JA, Ward DG, Berger K, Gross GA. A barrier retractor to reduce surgical site infections and wound disruptions in obese patients undergoing cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214: 285.e1–10.
175. Garcia AH, Voortman T, Baena CP, Chowdhury R, Muka T, Jaspers L, et al. Maternal weight status, diet, and supplement use as determinants of breastfeeding and complementary feeding: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2016; 74: 490–516.
176. Preusting I, Brumley J, Odibo L, Spatz DL, Louis JM. Obesity as a Predictor of Delayed Lactogenesis II. *J Hum Lact*. 2017; 33: 684–91.
177. Keely A, Lawton J, Swanson V, Denison FC. Barriers to breastfeeding in obese women: a qualitative exploration. *Midwifery*. 2015; 31: 532–9.
178. Balogun OO, O'Sullivan EJ, McFadden A, Ota E, Gavine A, Garner CD, et al. Interventions for promoting the initiation of breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11: CD001688.
179. McFadden A, Gavine A, Renfrew MJ, Wade A, Buchanan P, Taylor JL, et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD001141.
180. Brown D, Baker G, Hoover K. Breastfeeding tips for women with large breasts. *J Hum Lact*. 2013; 29: 261–2.
181. Jevitt C, Hernandez I, Großer M. Lactation complicated by overweight and obesity: supporting the mother and newborn. *J Midwifery Womens Health*. 2007; 52: 606–13.
182. Mok E, Multon C, Piguel L, Barroso E, Goua V, Christin P, et al. Decreased full breastfeeding, altered practices, perceptions, and infant weight change of pre-pregnant obese women: a need for extra support. *Pediatrics*. 2008; 121: e1319–24.
183. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. London: FSRH; 2016.
184. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Contraception After Pregnancy. London: FSRH; 2017.
185. Leermakers EA, Anglin K, Wing RR. Reducing postpartum weight retention through a correspondence intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22: 1103–9.
186. Lovelady CA, Garner KE, Moreno KL, Williams JP. The effect of weight loss in overweight, lactating women on the growth of their infants. *N Engl J Med*. 2000; 342: 449–53.
187. O'Toole ML, Sawicki MA, Artal R. Structured diet and physical activity prevent postpartum weight retention. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003; 12: 991–8.
188. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 1773–9.
189. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1862–8.
190. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalan C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 1025–36.
191. Yi XY, Li QF, Zhang J, Wang ZH. A meta-analysis of maternal and fetal outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 130: 3–9.
192. Galazis N, Docheva N, Simillis C, Nicolaides KH. Maternal and neonatal outcomes in women undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 181: 45–53.
193. Gonzalez I, Lecube A, Rubio M-A, Garcia-Luna PP. Pregnancy after bariatric surgery: improving outcomes for mother and child. *Int J Womens Health*. 2016; 8: 8721–9.
194. Dias MC, Fazio Ede S, de Oliveira FC, Nomura RM, Faintuch J, Zugaib M. Body weight changes and outcome of pregnancy after gastroplasty for morbid obesity. *Clin Nutr*. 2009; 28: 169–72.
195. Jans G, Guelinckx I, Voets W, Galjaard S, Van Haard PM, Vansant GM, et al. Vitamin K1 monitoring in pregnancies after bariatric surgery: a prospective cohort study. *Surg Obes Relat Dis*. 2014; 10: 885–90.
196. Mead NC, Saklatos P, Sakellaropoulos GC, Adonakis GL, Alexandrides TK, Kalfarentzos F. Pregnancy outcomes and nutritional indices after 3 types of bariatric surgery performed at a single institution. *Surg Obes Relat Dis*. 2014; 10: 1166–73.
197. Carreau AM, Nadeau M, Marceau P, Weisnagel SJ. Pregnancy after bariatric surgery: Balancing risks and benefits. *Can J Diabetes*. 2017 ;41: 432–8.
198. Kominiares MA. Preparing for and managing a pregnancy after bariatric surgery. *Semin Perinatol*. 2011; 35: 356–61.
199. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient — 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21 Suppl 1: S1–27.
200. Devlieger R, Guelinckx I, Jans G, Voets W, Vanholsbeke C, Vansant G. Micronutrient levels and supplement intake in pregnancy after bariatric surgery: a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2014; 9: e114192.
201. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 943–51.
202. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 223–8.

## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

---

This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by:

Professor FC Denison MRCOG, Edinburgh; Dr NR Aedla MRCOG, Edinburgh; Dr O Keag MRCOG, Edinburgh; Dr K Hor, Speciality Trainee, Princess Royal Maternity Hospital, Glasgow; Professor RM Reynolds FRCP, FRCPE, Professor of Metabolic Medicine and Honorary Consultant Physician, University of Edinburgh and Edinburgh Royal Infirmary; Dr A Milne, Consultant Obstetric Anaesthetist, Edinburgh Royal Infirmary; and Mrs A Diamond, Weight Management and Specialist Bariatric Dietician,

Edinburgh Royal Infirmary

and peer reviewed by:

Dr L Amir MBBS, MMed, PhD, Judith Lumley Centre, La Trobe University, Australia; Dr LM Bodnar PhD, RD, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA; Dr V Beckett FRCOG, Bradford; Dr C Bouch, Chairman Elect, The Society for Obesity & Bariatric Anaesthesia (UK), London; Cochrane Pregnancy and Childbirth, Liverpool; Dr J Cousins, Chairman, The Society for Obesity & Bariatric Anaesthesia (UK), London; Dr K Duckitt FRCOG, Campbell River, British Columbia, Canada; Dr KA Fox MD, Med, FACOG, Texas Children's Hospital, USA; Dr D Fraser FRCOG, Norwich; Dr RJ McCurdy MD, MPH, FACOG, Thomas Jefferson University Hospitals, Philadelphia, Pennsylvania, USA; RCOG Women's Network; Dr H Salama MRCOG, Southampton; Dr HS Salama MRCOG, Benghazi, Libya; Professor GCS Smith FRCOG, Cambridge; Dr A Subramaniam MD, MPH, FACOG, Birmingham Hospital, University of Alabama, USA; Professor J Thornton FRCOG, Nottingham; Dr TS Usha Kiran FRCOG, Cardiff; and Miss R Zill-e-Huma MRCOG, Stevenage.

Committee lead reviewers were: Dr B Magowan FRCOG, Melrose; and Dr S Karavolos MRCOG, Aberdeen.

The Chair of the Guidelines Committee was: Dr AJ Thomson MRCOG, Paisley.

All RCOG guidance developers are asked to declare any conflicts of interest. A statement summarising any conflicts of interest for this guideline is available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-researchservices/guidelines/gtg72/>.

The final version is the responsibility of the Guidelines Committee of the RCOG.

The guideline will be considered for update 3 years after publication, with an intermediate assessment of the need to update 2 years after publication.

### Disclaimer

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists produces guidelines as an educational aid to good clinical practice.

They present recognised methods and techniques of clinical practice, based on published evidence, for consideration by obstetricians and gynaecologists and other relevant health professionals. The ultimate judgement regarding a particular clinical procedure or treatment plan must be made by the doctor or other attendant in the light of clinical data presented by the patient and the diagnostic and treatment options available.

This means that RCOG Guidelines are unlike protocols or guidelines issued by employers, as they are not intended to be prescriptive directions defining a single course of management. Departure from the local prescriptive protocols or guidelines should be fully documented in the patient's case notes at the time the relevant decision is taken.

## Правила подачі та оформлення статей

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

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (\*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською 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, англійською та російською 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 має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. 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 зазначати, 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 всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану 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 одразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

**Оформлення списку літератури.** 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.**

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. 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.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею 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.

**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. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

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

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

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

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

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

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

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

Редколегія



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



**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»



### «Хірургія дитячого віку. Україна»



### «Український журнал Перинатологія і педіатрія»



### «Український журнал Здоров'я жінки»



**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.