

ISSN: 2706-8757

# Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

1 (81) 2020

Наш підписний індекс 22811



АКУШЕРСТВО

ГІНЕКОЛОГІЯ

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2020

# ДОМЕНОРМ МАКСІ

## ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ



### Метаболічний синдром ... Як причина гінекологічних захворювань

#### ПОКАЗАНИЙ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ

- Проліферативних процесів
- Запальних захворювань
- Доброякісних захворювань грудей та т/матки
- СПКЯ
- Порушення менструального циклу
- Прегравідарної підготовки

#### ПІДТРИМУЄ

- Синтез ГССГ
- Рівень кальцію

#### СПРИЯЄ НОРМАЛІЗАЦІЇ

- Рівня глюкози крові
- Індексу НОМА
- Балансу естроген / прогестерону
- Метаболічних порушень
- Артеріального тиску

#### СПРИЯЄ ЗНИЖЕННЮ

- ТГ, ЛПНЩ, ОТ
- Ризику захворювань серцево-судинної системи, остеопорозу

Інформація для професійної діяльності фахівців медичної та фармацевтичної галузей. Призначена для поширення на спеціалізованих заходах з медичної тематики. Інформація про дієтичну добавку. Не є лікарським засобом. Скорочена інструкція що до медичного застосування. Рекомендації до застосування: в комплексному лікуванні запальних і проліферативних гінекологічних захворювань, менструальних болів, порушень менструального циклу і гормонального балансу, а також при запальних захворюваннях шийки матки та синдромі полікістозних яєчників, доброякісних захворювань молочних залоз (мастопатії), матки (фіброміома), щитоподібної залози; при проявах клімактеричних і передменопаузальних порушеннях, передменструальний синдром; сприяє нормалізації обмінних процесів при ожирінні, порушенні толерантності до глюкози і цукровому діабеті, атеросклерозі, зменшує набряки. Застереження: можлива індивідуальна чутливість до компонентів. Склад: у 100 мл настоянки містяться екстракти трав: квіток нагідок, листя кропиви, кореневищ з корінням радіоли холодної (червоної щітки), кореневищ з корінням солодки, бруньок берези, кореневищ бадяну, березового гриба, кореневищ з корінням півонії, листя горіха волоського, кореневищ діоскореї, спирт етиловий 40%. Виробник: ЗАТ «Біолік», Україна.

Ексклюзивний дистрибутор: ТОВ «Мобіль Медікал». <https://mobil-medical.com/>  
Свідоцтво ДСТЕ від 05.12.2016 № 602-123-20 / 2569







# LABEXPO

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень

# 7-9

## ЖОВТНЯ 2020

Київ, Україна, Міжнародний виставковий центр, (M) Лівобережна

### В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- Науково-практичні конференції
- Семінари для фахівців
- Бізнес-програма для топ-менеджерів лабораторій
- Майстер-класи на стендах учасників



Загальнолабораторне обладнання



Лабораторні прилади та інструменти



Медична лабораторія



Експрес-діагностика



Вимірювальне обладнання



Лабораторний посуд



Реактиви, тест-системи



Лабораторні меблі



Автоматизація та програмне забезпечення



SMART Лабораторія



Очистка та фільтрація

## Профіль відвідувачів LABEXPO

- Клінічні лабораторії
- Фармацевтичне виробництво
- Харчова промисловість
- Ветеринарні лабораторії
- Косметичне та парфумерне виробництво
- Промислові компанії
- Водо- та екологічний моніторинг
- Криміналістика та експертиза



### Public Health

Провідна Міжнародна виставка медичного обладнання, устаткування та технологій



### MTEC.Kyiv

VIII Міжнародна виставка та конференція медичного туризму

Квиток на сайті [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua) Ваш промокод **MEDEXPERT**



Організатори: ITE Group Plc. та ДП «Прем'єр Експо»  
Тел.: +38 (044) 496-86-45  
E-mail: [ph@pe.com.ua](mailto:ph@pe.com.ua) | [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

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

Д.О. БАХТІЯРОВА

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ  
ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ  
Науково-практичний журнал  
УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ  
Научно-практический 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
<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 пренормальних станів ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
<b>НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:</b>	Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Венціківський 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)	Лиманська А.Ю. (м. Київ, Україна)
Булашенко О.В. (м. Вінниця, Україна)	Зелінська М. (м. Вроцлав, Польща)	Медведев М.В. (м. Дніпро, Україна)
Волоха А.П. (м. Київ, Україна)	Знаменська Т.К. (м. Київ, Україна)	Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ, Україна)	Камінський В.В. (м. Київ, Україна)	Няньковський С.Л. (м. Львів, Україна)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)	Карлов І.О. (м. Мінськ, Білорусь)	Огородник А.О. (м. Київ, Україна)
Говсеєв Д.О. (м. Київ, Україна)	Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)	Рудзевичене О. (м. Вільнюс, Литва)
Гордієнко І.Ю. (м. Київ, Україна)	Коренев М.М. (м. Харків, Україна)	Слепов О.К. (м. Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (м. Мюнхен, Німеччина)	Лаббе Андре (Клермон-Ферранд-Естенд, Франція)	Уманець Т.Р. (м. Київ, Україна)
Дронов О.І. (м. Київ, Україна)	Лазорининець В.В. (м. Київ, Україна)	Хусаїн Ш. (Лондон, Великобританія)
Дубров С.О. (м. Київ, Україна)	Лапшин В.Ф. (м. Київ, Україна)	Ципкун А.Г. (м. Київ, Україна)
Задорожна Т.Д. (м. Київ, Україна)	Ліві П. (Флоренція, Італія)	Чернишов В.П. (м. Київ, Україна)

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

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

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

Видається з 1999 р.  
Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»  
Протокол № 3 від 11.03.2020 р.  
Підписано до друку 27.03.2020 р.

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95  
Загальний наклад 5000 прим.  
Зам. №28.03/01 від 28.03.2020  
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,  
Свідоцтво 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, Google Scholar, CrossRef, «Джерело». Статтям журналу «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» надається DOI

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

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

Київ 2020



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

# UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

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

## EDITORIAL BOARD:

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

*By the 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. 3 from 11.03.2020  
Passed for printing 27.03.2020

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

Format 60x90/8. Offset paper.  
Conventional printed sheet. 13,95.  
Total circulation is 5 000 copies.  
Ord. No. 28.03/01 from 28.03.2020  
Printed in the «Aurora-print» printing house,  
5, Prichalnaya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44  
Certificate A00 № 777897 from 06.07.2009 y.

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

**«Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» is included in the scientometric, abstract and search databases:**  
Scientific Periodicals of Ukraine, InBibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library),  
Google Scholar, CrossRef, Ukrainian abstract journal "Dzherelo".

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

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

Kyiv 2020

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ  
Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS  
Scientific and Practical journal

УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ  
Научно-практический журнал

1 (81) 2020

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Дронова В.Л., Дронов О.І., Мокрик О.М., Бакунець П.П.*  
**Клініко-статистичний аналіз частоти виявлення доброякісної патології яєчників під час вагітності (за даними історій вагітності та пологів акушерських клінік ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за період 2009–2018 рр.)**

7

*Костюкова Д.М., Шунько Є.Є., Бабінцева А.Г., Белова О.О.*  
**Аналіз перинатальної патології у передчасно народжених дітей з пароксизмальними станами**

13

*Гребініченко Г.О.*  
**Порівняння даних комплексного пренатального обстеження при вродженій діафрагмальній килі та вадах розвитку передньої черевної стінки у плода**

20

*Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю., Кравець О.М., Тарнавська А.О.*  
**Роль дуальної терапії в лікуванні повторного епізоду вульвовагінального кандидозу**

27

*Пучков В.А., Круть Ю.Я.*  
**Затримка росту плода в структурі перинатальних втрат**

34

*Коломієць О.В.*  
**Фітокомплекс в поєднанні зі стандартним лікуванням для корекції метаболічних розладів та прегравідарної підготовки в жінок з ендокринною безплідністю**

38

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

*Dronova V.L., Dronov O.I., Mokryk O.M., Bakunets P.P.*  
**Clinical and Statistical Analysis of the Frequency of Benign Ovarian Pathology Detection during Pregnancy (Based on the Histories of Pregnancies and Childbirth in Obstetric Clinics of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» during 2009–2018)**

*Kostiukova D.M., Shunko Ye.Ye., Babintseva A.G., Bielova O.O.*  
**The features of perinatal pathology in premature infants with paroxysmal conditions**

*Grebinichenko G.O.*  
**Comparison of data of complex prenatal examination in cases of fetal congenital diaphragmatic hernia and anterior abdominal wall defects**

*Davydova Ju.V., Limanskaya A.Yu., Kravets O.M., Tarnavska A.A.*  
**Role of dual therapy on the repeated episode of vulvovaginal candidiasis**

*Puchkov V.A., Krut Yu.Ya.*  
**Intrauterine growth restriction in the structure of perinatal losses**

*Kolomiets E.V.*  
**Phytocomplex in combination with standard treatment for the correction of metabolic disorders and pregravidar training in women with endocrine infertility**

# Пробі́з Фемі́на

Застосовується з метою відновлення  
і підтримки природного балансу  
вагінальної та кишкової мікрофлори\*



*Нормальна мікрофлора –  
запоручка гарного  
здоров'я жінки!*

**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ.**

Список літератури: \* Додаткові інструкції виробника Пробі́з Фемі́на. Інформаційний лист №125-2016.  
Т. Н. А. Цюганова "НОРМАЛІЗАЦІЯ МІКРОБІОТИ В ГІНЕКОЛОГІЧЕСЬКІЙ ПРАКТИКЕ" в журналі «ЗДОРОВ'Я ЖІНЧИНИ» №8 (124)/2017 ISSN 1992-5921

ТОВ "ОРГАНОСІН ЛТД" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8 | тел/факс +38(044) 456 99 33

 **Organosyn**

Давидова Ю.В., Лук'янова І.С., Лиманська А.Ю.,  
Дзюба О.М., Бутенко Л.П., Кравець О.М.

**Сучасні підходи до проблеми затримки  
внутрішньоутробного росту плода:  
від причин до віддалених наслідків**

45

Davydova Yu.V., Lukyanova I.S., Limanskaya A.Yu.,  
Butenko L.P., Dzyuba E.N., Kravets O.M.

**Modern approaches to the problem  
of intrauterine growth restriction: from causes  
to long-term consequences**

Симонова Н.В., Стрельцова Т.Р.

**Вплив ВПЛ-інфекції  
на клінічний перебіг хронічних цервіцитів**

54

Simonova N.V., Streltsova T.R.  
**HPV infection effect on the clinical course  
of chronic cervicitis**

Лиманська А.Ю., Нерознак Ю.П.

**Короткий інтергенетичний інтервал  
як передумова виникнення залізодефіцитної  
анемії у вагітних**

59

Limanskaya A.Yu., Nerosnak Yu.P.  
**Short intergenetic interval as a prerequisite  
for the occurrence of iron deficiency anemia  
in pregnant women**

Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф., Степанова Л.С.,  
Руднев О.О., Буратинська А.А., Пустовалова О.І.

**Вірус-індуковані загострення бронхіальної астми  
в дітей: ефективність та переносимість  
препарату «Есберітокс»**

64

Umanets T.R., Lapshyn V.F., Stepanova L.S.,  
Rudnev A.A., Buratynska A.A., Pustovalova O.I.  
**Virus-induced asthma exacerbations  
in children: efficiency and tolerability  
of the «Esberitox» medication**

Буднік Т.В., Квашніна Л.В., Шпит М.Д.,  
Рудик Ю.Ю., Андросов В.О.

**Емпіричне призначення антибактеріального  
лікування інфекції сечової системи у дітей:  
аргументація вибору та прогноз ризику  
антибіотикорезистентності**

70

Budnik T.V., Kvashnina L.V., Shpyt M.D.,  
Rudyk Yu.Yu., Androsov V.O.  
**The empirical purpose of antibacterial  
treatment of urinary tract infection in children:  
argumentation of choice and prognosis  
of antibiotic resistance risk**

Марушко Р.В., Дудіна О.О., Марушко Т.Л.

**Сучасний стан стаціонарної  
допомоги дитячому населенню**

76

Marushko R.V., Dudina E.A., Marushko T.L.  
**Currents state of in-patient care  
for children population**

Романько М.Р.

**Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього  
віку з гострим обструктивним ларингітом**

88

Romanko M.R.  
**Vitamin D status in young children  
with viral croup**

## ОГЛЯДИ

Березняков І.Г.

**Применение фосфомицина трометамола  
в современной клинической практике**

94

Bereznyakov I.G.  
**The use of oral fosfomycin-trometamol  
in modern clinical practice**

Іщенко Г.І., Волошин О.А.

**Передчасний розрив плідних оболонок  
у другому триместрі вагітності  
(огляд літератури)**

102

Ishchenko G.I., Voloshyn O.A.  
**Premature rupture of membranes  
in the second trimester of pregnancy  
(literature review)**

Кирилова Л.Г., Бубряк М.Е., Мірошников О.О.,  
Юзва О.О., Берегела О.В., Яворська О.Л.

**Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена:  
проблеми диференційної діагностики  
та лікування**

106

Kirillova L.G., Bubryak M.E., Miroshnikov A.A.,  
Yuzva A.A., Beregela O.V., Jaworska O.L.  
**Duchenne muscular dystrophy:  
problems of differential diagnosis  
and treatment**

## REVIEWS



УДК 618.3:618.11-006.2-035+616-036.11"2009-2018"

**В.Л. Дронова<sup>1</sup>, О.І. Дронов<sup>1,2,3</sup>, О.М. Мокрик<sup>1</sup>, П.П. Бакунець<sup>1,2,3</sup>**

## **Клініко-статистичний аналіз частоти виявлення доброякісної патології яєчників під час вагітності (за даними історій вагітності та пологів акушерських клінік ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за період 2009–2018 рр.)**

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

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

<sup>3</sup>Київська міська клінічна лікарня № 10, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 7-12; doi 10.15574/PP.2020.81.7

**For citation:** Dronova VL, Dronov OI, Mokryk OM, Bakunets PP. (2020). Clinical and Statistical Analysis of the Frequency of Benign Ovarian Pathology Detection during Pregnancy (Based on the Histories of Pregnancies and Childbirth in Obstetric Clinics of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» during 2009-2018). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 7-12. doi 10.15574/PP.2020.81.17

**Мета** — провести клініко-статистичний аналіз частоти виявлення доброякісної патології яєчників під час цієї вагітності на підставі даних історій вагітності та пологів акушерських клінік ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за 2009–2018 рр.

**Пацієнти та методи.** За 2009–2018 рр. проаналізовано 51 історію вагітності та пологів у жінок з уперше виявленою доброякісною патологією яєчників під час цієї вагітності. Для виконання клініко-статистичного аналізу розроблено спеціальну анкету.

**Результати.** Супутня соматична патологія зареєстрована у 39 (76,5%) вагітних. Гінекологічні захворювання в анамнезі виявлені у 30 (58,8%) жінок. За типом діагностованої кисти яєчника переважали прості кисти яєчника, дермоїдні та серозні кисти. Початок менархе в пацієнток зафіксований у віці 12–13 років: у 12 років — у 15 (29,4%) жінок, у 13 років — у 14 (27,5%) пацієнток. Серед ускладнень вагітності переважала загроза переривання вагітності — 19 (37,3%) жінок. Ця вагітність завершилася пологами у 26 (51%) пацієнток. Усі пологи були своєчасними — у терміні 37–40 тижнів. Слід зазначити, що самостійні пологи відбулися у 15 (29,4%) жінок. Оперативне родорозрішення виконане в 11 (21,56%) пацієнток. Оперативне втручання під час вагітності з її збереженням виконане в 4 (7,8%) випадках.

**Висновки.** Створення відділення оперативної гінекології у структурі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» дозволяє виконувати оперативні втручання під час вагітності з її збереженням, що відповідає світовим стандартам і дає змогу пацієнткам благополучно завершити вагітність і відчувати радість материнства.

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:** клініко-статистичний аналіз, частота виявлення, доброякісна патологія яєчників, вагітність.

## **Clinical and Statistical Analysis of the Frequency of Benign Ovarian Pathology Detection during Pregnancy (Based on the Histories of Pregnancies and Childbirth in Obstetric Clinics of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» during 2009-2018)**

**V.L. Dronova<sup>1</sup>, O.I. Dronov<sup>1,2,3</sup>, O.M. Mokryk<sup>1</sup>, P.P. Bakunets<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

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

<sup>3</sup>Kyiv City Clinical Hospital No. 10, Ukraine

**The aim** is to conduct clinical and statistical analysis of the frequency of benign ovarian pathology detection during pregnancy based on data from pregnancy and childbirth histories in obstetric clinics of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» during 2009–2018.

**Patients and methods.** 51 histories of pregnancy and childbirth in women with the first-time detected benign ovarian pathology in the pregnancy were analyzed during 2009-2018. For clinical and statistical analysis, a special questionnaire has been developed.

**Results.** Concomitant somatic pathology was registered in 39 (76.5%) pregnant women. A history of gynecological diseases was detected in 30 (58.8%) women. By type: simple ovarian cysts, dermoid and serous cysts predominated. The onset of menarche in patients was recorded at the age of 12–13 years: at 12 years old — in 15 (29.4%) patients, at 13 years old — in 14 (27.5%) women. Among pregnancy complications, the threat of termination of pregnancy prevailed in 19 (37.3%) patients. The pregnancy ended in childbirth in 26 (51%) patients. All deliveries were timely: 37–40 weeks. It should be noted that natural childbirth took place in 15 (29.4%) women. Surgical delivery was performed in 11 (21.56%) patients. Surgery during pregnancy with pregnancy preservation was performed in 4 (7.8%) cases.

**Conclusions.** Department of Operative Gynecology in the structure of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» allows to perform surgical interventions during pregnancy with its preservation, which meets international standards and allows patients to safely go through their pregnancy and feel the joy of motherhood.

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 this Institute. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** clinical and statistical analysis, detection frequency, benign ovarian pathology, pregnancy.

## Клинико-статистический анализ частоты выявления доброкачественной патологии яичников при беременности (по данным историй беременности и родов акушерских клиник ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» за период 2009–2018 гг.)

В.Л. Дронова<sup>1</sup>, А.И. Дронов<sup>1,2,3</sup>, А.Н. Мокрик<sup>1</sup>, П.П. Бакунец<sup>1,2,3</sup>

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

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

<sup>3</sup>Киевская городская клиническая больница № 10, Украина

**Цель** — провести клинико-статистический анализ частоты выявления доброкачественной патологии яичников при беременности на основании данных историй беременности и родов акушерских клиник ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» за 2009–2018 гг.

**Пациенты и методы.** За 2009–2018 гг. проанализирована 51 история беременности и родов у женщин с впервые выявленной доброкачественной патологией яичников при данной беременности. Для клинико-статистического анализа разработана специальная анкета.

**Результаты.** Сопутствующая соматическая патология зарегистрирована у 39 (76,5%) беременных. Гинекологические заболевания в анамнезе выявлены у 30 (58,8%) женщин. По типу диагностированной кисты яичника преобладали простые кисты яичника, дермоидные и серозные кисты. Начало менархе у пациенток зафиксировано в возрасте 12–13 лет: в 12 лет — у 15 (29,4%) пациенток, в 13 лет — у 14 (27,5%) женщин. Среди осложненной беременности преобладала угроза прерывания беременности — 19 (37,3%) пациенток. Данная беременность завершилась родами у 26 (51%) пациенток. Все роды были своевременными — в сроке 37–40 недель. Необходимо отметить, что самостоятельные роды состоялись в 15 (29,4%) женщин. Оперативное родоразрешение выполнено в 11 (21,56%) пациенток. Оперативное вмешательство во время беременности с ее сохранением выполнено в 4 (7,8%) случаях.

**Выводы.** Создание отделения оперативной гинекологии в структуре ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» позволяет выполнять оперативные вмешательства во время беременности с ее сохранением, что отвечает мировым стандартам и дает возможность пациенткам благополучно завершить беременность и почувствовать радость материнства.

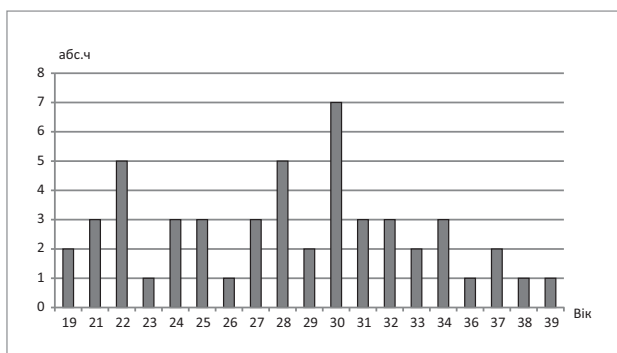
Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** клинико-статистический анализ, частота выявления, доброкачественная патология яичников, беременность.

Протягом останнього десятиліття спостерігається зростання частоти доброякісної патології різної локалізації, вперше виявленої під час цієї вагітності, та патології яєчників [1–6], що і визначило мету нашого дослідження.

**Мета** дослідження — провести клініко-статистичний аналіз частоти виявлення доброякісної патології яєчників під час вагітності на основі даних історій вагітності та пологів акушерських клінік ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за 2009–2018 рр.



Примітка: середній вік —  $28,2 \pm 0,7$  року.  
Медіана = 28 (24–32) років

**Рис. 1.** Розподіл вагітних жінок за віком з уперше виявленою під час цієї вагітності доброякісною патологією яєчників

## Матеріали та методи дослідження

Для клініко-статистичного аналізу розроблено спеціальну анкету, що включала дані про вік пацієнток; соціальний анамнез; паритет; перенесені гінекологічні та хірургічні оперативні втручання; наявність супутньої екстрагенітальної патології; передіснуючої ендокринної та гінекологічної патології, наявність хронічних запальних захворювань малого тазу до настання цієї вагітності; термін, в якому діагностовано кисту та її характер; становлення менструальної функції; перебіг цієї вагітності, пологів, терміну та способу родорозрешення, а також надання хірургічної допомоги під час цієї вагітності з її збереженням; стан новонародженого.

За 2009–2018 рр. проаналізовано 51 історію вагітності та пологів у жінок з уперше виявленою доброякісною патологією яєчників під час цієї вагітності. Серед них було 23 (45,1%) жінки, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу різноманітних ускладнень вагітності, і 26 (51%) пацієнток, в яких вагітність завершилася пологами. У 2 осіб виконано медичні переривання вагітності: в 1 пацієнтки — у зв'язку з анембріонією, діагностованою в терміні 6–7 тижнів, ще в 1 пацієнтки — штучне

переривання вагітності в терміні 11 тижнів, що становило 3,9% відповідно.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведено розподіл вагітних жінок з уперше виявленою доброякісною патологією яєчників під час цієї вагітності за віком і встановлено, що у віковій групі ≤19 років включно було 2 (3,9%) пацієнтки; 20–29 років – 26 (51%) осіб; 30–39 років – 23 (45,1%) жінки (рис. 1).

За соціальним статусом пацієнтки в цій досліджуваній когорті розподілилися так: студентки – 2 (3,9%); робітники – 9 (17,6%); службовці – 25 (49%), пацієнтки, які на теперішній час не працюють, – 15 (29,4%).

У зареєстрованому шлюбі перебували 36 (70,6%) вагітних; у не зареєстрованому – 6 (11,8%); самотніми були 3 (5,9%) жінки, дані відсутні з приводу 6 (11,8%) пацієнток.

Перенесені медичні переривання вагітності спостерігалися в анамнезі 3 (5,9%) вагітних. Ця вагітність була першою у 48 (94,1%) пацієнток.

Оперативні втручання на органах репродуктивної системи, зокрема, цистектомія одного з яєчників, лівобічна аднексектомія та правобічна цистектомія; кріодеструкція епітелію шийки матки були у 3 (5,9%) пацієнток відповідно (а в 48 (94,1%) жінок таких втручань не було). Попередні оперативні хірургічні втручання не спостерігалися у 38 (74,5%) вагітних. У 13 (25,5%) жінок виконувалися такі оперативні втручання: апендектомія – 7 (13,7%), холецистектомія з приводу поліпа жовчного міхура – 2 (3,9%), видалення фіброденоми грудної залози – 2 (3,9%), видалення гемангіоми передньої черевної стінки – 1 (1,9%), зондування порожнини серця – 1 (1,9%) пацієнтка.

Соматична патологія реєструвалася у 39 (76,5%) вагітних, не спостерігалася – у 12 (23,5%) жінок (табл. 1).

У вагітних з уперше виявленими під час цієї вагітності доброякісними кістами яєчників на особливу увагу заслуговує передіснуюча патологія щитоподібної залози, яка спостерігалася у 9 (17,6%) жінок, не відмічалася – у 42 (82,4%) пацієнток. Дифузний зоб діагностувався в 6 (11,7%) осіб; багатовузловий зоб – у 2 (3,9%) жінок; попередньо на аутоімунний тиреоїдит страждала 1 (1,9%) пацієнтка.

Таблиця 1

**Частота виявлення супутньої соматичної патології у вагітних з уперше діагностованими доброякісними захворюваннями яєчників під час цієї вагітності (абс., %)**

Локалізація	Абс.	%
Захворювання серцево-судинної системи	12	18,75
Захворювання бронхолегеневої системи	4	6,25
Захворювання шлунково-кишкового тракту	17	26,56
Захворювання печінки та жовчного міхура	8	12,5
Захворювання сечостатевої системи	10	15,62
Захворювання системи крові	2	3,12
Захворювання вен	1	1,56
Метаболічні порушення (ожиріння)	2	3,12
Захворювання очей (міопія різного ступеня)	8	12,5

Таблиця 2

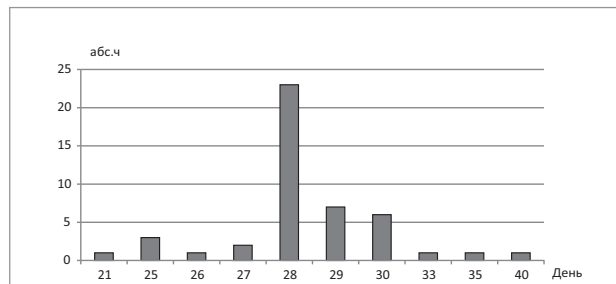
**Частота виявлення гінекологічної патології у вагітних з уперше діагностованими доброякісними захворюваннями яєчників під час цієї вагітності (абс., %)**

Гінекологічна патологія	Абс.	%
Аденоміоз	1	2,4
Ерозія шийки матки	17	41,5
Кіста лівого яєчника	2	4,9
Кіста правого яєчника	1	2,4
Синдром полікістозних яєчників	6	14,6
Неплідність (первинна, вторинна)	6	14,6
Аномалія розвитку матки (сідлоподібна матка)	1	2,4
Лейоміома матки	1	2,4
Хронічний аднексит	4	9,8
Хронічний сальпінгофорит	2	4,9

Таблиця 3

**Розподіл вагітних за типом уперше виявленої кісти яєчника під час цієї вагітності (абс., %)**

Тип кісти яєчника	Абс.	%
Дермоїдна кіста	9	17,64
Тератодермоїдна кіста	1	1,96
Двобічні кісти яєчників	2	3,92
Ендометріоїдна кіста	3	5,88
Кіста жовтого тіла	7	13,72
Кістоми яєчників	3	5,88
Параоваріальні кісти	3	5,88
Проста кіста яєчника	11	21,56
Серозна кіста яєчника	9	17,64
Фолікулярна кіста яєчника	1	1,96
Цистаденома яєчника	2	3,92



Примітка: Середній показник – 28,5±0,4 дня  
Медіана=28 (28–29) днів

**Рис. 2.** Тривалість менструального циклу в жінок з уперше виявленими доброякісними захворюваннями яєчників під час цієї вагітності



Таблиця 4

**Розподіл вагітних жінок за характером ускладнень під час цієї вагітності (абс., %)**

Ускладнення вагітності	Абс.	%
Анемія вагітних	7	13,72
Безсимптомна бактеріурія	1	1,96
Гепатоцитолітичний синдром	1	1,96
Гестаційний діабет	1	1,96
Гестаційний пієлонефрит	1	1,96
Гіперкоагуляційний синдром	1	1,96
Патологія плаценти	5	9,8
Маловоддя	1	1,96
Гострі респіраторні вірусні інфекції	5	9,8
Ранній гестоз	1	1,96
Преєклампсія	3	5,88

Дані гінекологічного анамнезу у вагітних з уперше виявленими під час цієї вагітності доброякісними захворюваннями яєчників наведено в таблиці 2.

Отже, гінекологічна патологія в анамнезі відмічалася в 30 (58,8%) вагітних, не спостерігалася — у 21 (41,2%) пацієнтки.

Хронічні запальні захворювання органів малого тазу не відмічалася у 25 (49%) пацієнток. TORCH-інфекція виявлялася у 18 (35,3%) вагітних, вірус папіломи людини — в 6 (11,7%) жінок, дріжджовий кольпіт — у 2 (3,9%) пацієнток.

Кіста яєчника діагностувалася під час цієї вагітності у 37 (72,5%) пацієнток, до настання цієї вагітності — у 8 (15,7%) осіб, відсутні дані стосовно 6 (11,8%) пацієнток. При чому діагноз встановлювався в I триместрі вагітності (до 12 тижнів включно) у 25 (49%) жінок; у II триместрі вагітності (до 20 тижнів включно) — у 9 (17,6%) пацієнток, у III триместрі (у 29, 32 і 36–37 тижнів відповідно) — у 3 (5,9%) вагітних.

Розподіл вагітних за типом уперше виявленої кісти яєчника під час цієї вагітності наведено в таблиці 3.

Під час клініко-статистичного аналізу в цієї групи пацієнток на особливу увагу заслуговували дані щодо становлення менструальної функції, зокрема початку менархе. Так, менархе в 11 років фіксувалося в 4 (7,8%) пацієнток, у 12 років — у 15 (29,4%) жінок, у 13 років — у 14 (27,5%) осіб, у 14 і 15 років — по 6 (11,8%) пацієнток відповідно, запізниле менархе в 16 років — у 3 (5,9%) жінок. Стосовно 3 (5,9%) пацієнток дані відсутні. Регулярний менструальний цикл відмічався у 44 (86,3%) вагітних з уперше виявленими під час цієї вагітності доброякісними захворюваннями яєчників, нерегулярний — у 4 (7,8%) вагітних. Стосовно 3 (5,9%) пацієнток дані відсутні. Помірні кров'я-

нисті виділення спостерігалися у 48 (94,1%) вагітних цієї досліджуваної когорти. Стосовно 3 (5,9%) пацієнток дані відсутні. Безболісні менструації відмічалася у 37 (72,5%) жінок, болісні — в 11 (21,6%) пацієнток. Стосовно 3 (5,9%) осіб дані відсутні. Тривалість менструальних виділень протягом 3–4 днів фіксувалася у 15 (29,4%) пацієнток; протягом 4–5 днів — у 5 (9,8%) жінок; протягом 5–6 днів — у 21 (41,2%) пацієнтки; протягом 7 днів — у 3 (5,9%) жінок, протягом 7–10 днів — в 1 (1,9%) осіб. Стосовно 6 (11,8%) пацієнток дані відсутні. Дані щодо тривалості менструального циклу в жінок з уперше виявленими доброякісними захворюваннями яєчників під час цієї вагітності наведено на рисунку 2.

Отже, за даними рисунку 2, у жінок цієї групи менструальний цикл тривав здебільшого 28 днів — у 23 (45,1%) пацієнток. Стосовно 5 (9,8%) осіб дані відсутні.

Ця вагітність була першою у 33 (64,7%) жінок; другою — у 12 (23,5%) вагітних; третьою — у 4 (7,8%) пацієнток, четвертою — у 2 (3,9%) осіб. Серед ускладнень вагітності переважала загроза переривання вагітності — 19 (37,3%) пацієнток. Без ускладнень вагітність перебігала у 22 (43,1%) жінок. Загроза переривання вагітності та будь-які інші ускладнення не відмічалася у 5 (9,8%) пацієнток. Розподіл вагітних жінок за характером ускладнень під час цієї вагітності наведено в таблиці 4.

Оперативне втручання з приводу видалення кісти яєчника під час цієї вагітності не проводилося у 47 (92,2%) пацієнток. Оперативне втручання під час вагітності з її збереженням виконувалося у 4 (7,8%) випадках. Перший випадок: хірургічна лапароскопія; двобічна цистоваректомія в терміні 17–18 тижнів (хірург — проф. Дронов О.І.). Другий випадок: 27.08.2014 у терміні 18–19 тижнів — хірургічна лапароскопія; цистовартубектомія справа; оментумектомія; дренажування черевної порожнини та малого тазу (хірург — проф. Дронов О.І.). Третій випадок: 06.04.2016 у терміні 7 тижнів — хірургічна лапароскопія; енуклеація кісти лівого яєчника (хірург — проф. Дронов О.І.). Четвертий випадок: 13.03.2018 у терміні 36–37 тижнів — лапаротомія за Волковичем-Д'яконовим; правобічна цистектомія (хірург — проф. Дронов О.І.).

Перекручення кісти яєчника під час вагітності не відмічалася у 49 (96,1%) вагітних. У 2 (3,9%) жінок воно виявлялося під час оперативного родорозрішення. Нагноєння кісти

під час вагітності не спостерігалось в жодній вагітній.

Пологи відбулися у 26 (51%) пацієнток. Усі пологи були своєчасними — у терміні 37–40 тижнів. Слід зазначити, що самостійні пологи відмічалися у 15 (29,4%) пацієнток. Перші пологи — у 9 (17,64%) жінок, другі — у 4 (7,8%) вагітних, треті — в 1 (1,96%) особи. В 1 (1,96%) випадку пологи були програмованими. Оперативне родорозршення виконувалося в 11 (21,56%) пацієнток. З них кесарів розтин проводився у 5 (9,8%) жінок, кесарів розтин + аднексектомія + дренування черевної порожнини — в 1 (1,96%) пацієнтки; кесарів розтин + енуклеація кіст обох яєчників — в 1 (1,96%) особи; кесарів розтин + цистектомія — у 3 (5,88%) пацієнток; кесарів розтин + двобічна цистектомія + дренування черевної порожнини — в 1 (1,96%) жінки.

Усього народилося 27 дітей (одна двійня). Усі діти народилися живими. З них 18 (66,7%) хлопчиків і 9 (33,3%) дівчаток.

Післяпологовий період перебігав без ускладнень у 47 (92,1%) роділь. У 3 (5,88%) роділь у післяпологовому періоді відмічалась анемія I–II ступеня, в 1 (1,96%) роділлі — лохіометра.

## Висновки

За результатами клініко-статистичного аналізу частоти виявлення доброякісної патології яєчників під час цієї вагітності можна зробити такі висновки:

Супутня соматична патологія зареєстрована у 39 (76,5%) вагітних. Серед соматичної патології переважали захворювання шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та сечостатевої систем.

Гінекологічні захворювання виявлені в анамнезі у 30 (58,8%) вагітних, серед яких провідне місце посіли ерозія шийки матки, синдром полікістозних яєчників та безплідність, причому в більшості пацієнток ця вагітність була першою. TORCH-інфекції реєструвалися у 18 (35,3%) осіб, вірус папіломи людини — у 6 (11,7%) жінок, дріжджовий кольпіт — у 2 (3,9%) вагітних.

За типом діагностованої кісти яєчника переважали прості кісти яєчника, дермоїдні та серозні кісти, причому діагностовані переважно в I триместрі.

Серед вагітних з уперше виявленою доброякісною патологією яєчників під час цієї вагітності початок менархе зафіксований у віці 12–13 років: у 12 років — у 15 (29,4%) пацієнток, у 13 років — у 14 (27,5%) пацієнток. У більшості пацієнток менструальні цикли були регулярними, тривалістю 28 днів із помірними кров'янистими виділеннями, безболісними, протягом 5–6 днів.

Серед ускладнень вагітності переважала загроза переривання вагітності — 19 (37,3%) пацієнток. Найчастіші ускладнення вагітності: анемія вагітних, патологія плаценти і гострі респіраторні вірусні інфекції.

Ця вагітність завершилася пологамі у 26 (51%) пацієнток. Усі пологи були своєчасними — у терміні 37–40 тижнів. Слід зазначити, що самостійні пологи відбулися у 15 (29,4%) пацієнток. Оперативне родорозршення виконане в 11 (21,56%) пацієнток. З них кесарів розтин — у 5 (9,8%), кесарів розтин + аднексектомія + дренування черевної порожнини — в 1 (1,96%); кесарів розтин + енуклеація кіст обох яєчників — в 1 (1,96%); кесарів розтин + цистектомія — у 3 (5,88%); кесарів розтин + двобічна цистектомія + дренування черевної порожнини — в 1 (1,96%) пацієнтки.

Оперативне втручання під час вагітності з її збереженням виконане в 4 (7,8%) випадках. Перший випадок: хірургічна лапароскопія; двобічна цистоваректомія в терміні 17–18 тижнів (хірург — проф. Дронов О.І.). Другий випадок: 27.08.2014 у терміні 18–19 тижнів — хірургічна лапароскопія; цистовартубектомія справа; оментумектомія; дренування черевної порожнини та малого тазу (хірург — проф. Дронов О.І.). Третій випадок: 06.04.2016 у терміні 7 тижнів — хірургічна лапароскопія; енуклеація кісти лівого яєчника (хірург — проф. Дронов О.І.). Четвертий випадок: 13.03.2018 у терміні 36–37 тижнів — лапаротомія за Волковичем—Д'яконовим; правобічна цистектомія (хірург — проф. Дронов О.І.).

Отже, завдяки створенню відділення оперативної гінекології у структурі ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», виконуються оперативні втручання під час вагітності з її збереженням, що відповідає світовим стандартам і дає змогу пацієнткам благополучно завершити вагітність і відчувати радість материнства.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Bignardi T, Condous G. (2009). The management of ovarian pathology in pregnancy, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. 23 (4): 539–548.
2. Goh W, Bohrer J, Zalud I. (2014). Management of the adnexal mass in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol. 26: 49–53.
3. Mukhopadhyay A, Shinde A, Naik R. (2015). Ovarian cysts and cancer in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 33: 1–15.
4. Runowicz CD, Brewer M, Barbier RL (Ed), UpToDate. (2015). Adnexal mass in pregnancy. [Google Scholar].
5. Hoover K, Jenkins TR. (2011 Aug). Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 205 (2): 97–102.
6. Yacobozzi M, Nguyen D, Rakita D. (2012 Feb). Semin Ultrasound CT MR. 33 (1): 55–64.

## Відомості про авторів:

**Дронова Вікторія Леонідівна** — д.мед.н., проф., зав. відділенням оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-3863-8910>

**Дронов Олексій Іванович** — д.мед.н., проф. зав. каф. загальної хірургії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, пр. Голосіївський, 59Б; тел.: (044) 524-59-42; гол.н.с. відділення

оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-4033-3195>

**Мокрик Олександра Миколаївна** — к.мед.н., ст.н.с., оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9587-0740>

**Бакунець Юрій Петрович** — к.мед.н., м.н.с., оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 11.11.2019 р.; прийнята до друку 13.03.2020 р.



## III Міжнародний конгрес Раціональне використання антибіотиків в сучасному світі «ANTIBIOTIC RESISTANCE STOP!» 14–15 листопада 2020 р., м. Київ

**Мета проекту.** Поширення резистентності до антибактеріальних лікарських засобів стало глобальною загрозою людству, що призводить до зменшення ефективності лікування інфекцій, небезпечних для життя; збільшення частоти та тривалості госпіталізацій; витрат на охорону здоров'я; рівня смертності пацієнтів.

За останні роки не впроваджений жоден антибактеріальний препарат нового класу для лікування інфекцій, викликаних грамнегативними збудниками, зокрема тому, що розробка нових антибіотиків залишається мало привабливою для інвестицій внаслідок складності наукових досліджень, скорочення термінів застосування нового засобу через швидкий розвиток резистентності мікроорганізмів до нього.

Отже, поширення антибіотикорезистентності і відсутність нових ефективних антибактеріальних лікарських засобів визначають загальнодержавне значення цієї проблеми, що потребує вжиття невідкладних заходів.

II Міжнародний конгрес «Раціональне використання антибіотиків в сучасному світі Antibiotic resistance STOP!» відбудеться під час Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків і сприятиме обміну досвідом між провідними фахівцями різних країн. Учасники Конгресу будуть забезпечені максимальною кількістю міжнародних СМЕ кредитів — 14 AMA PRA Category 1 Credits™.

**Реєстрація на сайті: [antibiotic-congress.com](http://antibiotic-congress.com)**

**За актуальною інформацією стежте на сайті:** [https://med-expert.com.ua/seminars\\_for\\_doctors/mezhdunarodnyj-kongress-racionalnoe-ispolzovanie-antibiotikov-v-sovremennom-mire-antibiotic-resistance-stop/](https://med-expert.com.ua/seminars_for_doctors/mezhdunarodnyj-kongress-racionalnoe-ispolzovanie-antibiotikov-v-sovremennom-mire-antibiotic-resistance-stop/)



УДК 616-053.32-07-06

Д.М. Костюкова<sup>1,2</sup>, Є.Є. Шунько<sup>2</sup>, А.Г. Бабінцева<sup>3</sup>, О.О. Бєлова<sup>2</sup>

## Аналіз перинатальної патології у передчасно народжених дітей з пароксизмальними станами

<sup>1</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>3</sup>Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 13-19; doi 10.15574/PP.2020.81.13

**For citation:** Kostyukova DM, Shunko YeYe, Babintseva AG, Bielova OO. (2020). The features of perinatal pathology in premature infants with paroxysmal conditions. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 13-19. doi 10.15574/PP.2020.81.13

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі близько 15 млн дітей народжується раніше за фізіологічний термін гестації. Унаслідок морфофункціональної незрілості організму в передчасно народжених дітей відмічається висока ймовірність формування патології органів або систем, частота якої різнилась залежно від гестаційного віку (ГВ) при народженні. Одними з перших клінічних ознак перинатальної патології в новонароджених є пароксизмальні стани, частота виникнення яких суттєво збільшується в передчасно народжених дітей.

**Мета** — проаналізувати особливості перинатальної патології в передчасно народжених дітей різного ГВ із пароксизмальними станами.

**Пацієнти та методи.** Проведено одноцентрове проспективне дослідження, в якому вивчено особливості клінічного стану 105 передчасно народжених дітей з різноманітними пароксизмальними станами. I групу дослідження становили 32 дитини з ГВ 24–28 тижнів, II групу — 52 дитини з ГВ 29–32 тижнів, III групу — 21 дитина з ГВ 33–36 (6/7) тижнів.

**Результати.** Установлено, що передчасно народжені діти мають поєднану перинатальну патологію, структура та клінічні особливості якої залежать від ГВ. Так, у дітей з ГВ 24–28 тижнів основне місце у структурі перинатальної патології посідають ретинопатія недоношених (62,5%), анемія недоношених (53,1%), бронхолегенева дисплазія (53,1%), а також поєднана інфекційна патологія (46,9%). Серед перинатальних пошкоджень центральної нервової системи та неврологічних ускладнень провідні позиції займають неонатальна церебральна ішемія (21,9%), перивентрикулярна лейкомаляція (21,5%) і вентрикулодилатация (18,8%).

У дітей з ГВ 29–32 тижні порівняно з I групою спостерігається достовірно менша частота формування бронхолегеневої дисплазії (53,1% проти 11,5%,  $p_{II-I} < 0,0001$ ) і ретинопатії недоношених (62,5% проти 23,1%,  $p_{II-I} = 0,0003$ ), а також тенденція до зменшення частоти розвитку синдрому респіраторного розладу та анемії недоношених. Не встановлено достовірної різниці щодо частоти розвитку неонатальної церебральної ішемії (21,9% проти 28,8%,  $p_{II-I} > 0,05$ ), внутрішньозлужочкових крововиливів I-II ступеня (9,4% проти 7,7%,  $p_{II-I} > 0,05$ ) та III-IV ступеня (6,3% проти 5,8%,  $p_{II-I} > 0,05$ ), перивентрикулярної лейкомаляції (12,5% проти 17,3%,  $p_{II-I} > 0,05$ ) і менінгіту (3,1% проти 1,9%,  $p_{II-I} > 0,05$ ).

У дітей з ГВ 33–36 тижнів порівняно з I групою відмічається достовірно менша частота формування анемії недоношених (4,7% проти 53,1%,  $p_{III-I} = 0,0001$ ) і ретинопатії недоношених (4,7% проти 62,5%,  $p_{III-I} < 0,0001$ ), а також тенденція до зменшення частоти перивентрикулярної лейкомаляції (4,7% проти 12,5%,  $p_{III-I} > 0,05$  і 4,7% проти 17,3%,  $p_{III-I} > 0,05$ ) за відсутності внутрішньозлужочкових крововиливів III-IV ступеня та структурної епілепсії.

**Висновки.** Перинатальна патологія в передчасно народжених дітей з пароксизмальними станами є поєднаною, а її структура визначається ступенем морфофункціональної незрілості організму. Гестаційнозалежними захворюваннями є ретинопатія недоношених, анемія недоношених, синдром респіраторного розладу та бронхолегенева дисплазія. Незважаючи на зміну структури та зменшення ступеня тяжкості перинатальної патології при збільшенні ГВ, передчасно народжені діти незалежно від ГВ становлять групу ризику щодо формування пароксизмальних станів і неврологічних ускладнень, що необхідно враховувати при створенні індивідуалізованої програми виходжування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Обстеження дітей проведено після отримання письмової згоди батьків із дотриманням основних етичних принципів наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження Комісією з питань біомедичної етики НМАПО імені П.Л. Шупика.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** передчасно народжені діти; гестаційний вік; перинатальна патологія; пароксизмальні стани.

### The features of perinatal pathology in premature infants with paroxysmal conditions

**D.M. Kostyukova<sup>1,2</sup>, Ye. Ye. Shunko<sup>2</sup>, A.G. Babintseva<sup>3</sup>, O.O. Bielova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>National Children's Specialized Hospital «OKhMATDYT» the Ministry of health Ukraine, Kyiv

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

<sup>3</sup>Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

According to the World Health Organization, around 15 million premature children are born each year. Due to the morphofunctional immaturity, preterm infants have a high probability of organs and systems pathology, which rates depends on the gestational age (GA) at birth. One of the first clinical manifestations of perinatal pathology is paroxysmal conditions, whose incidence is significantly increased in infants born prematurely.

**Purpose** — to analyze the features of perinatal pathology in preterm infants of different gestational with paroxysmal conditions.

**Patients and methods.** A single-center prospective study included the study of clinical features of 105 premature infants with various paroxysmal conditions. The study group consisted of 32 children with a GA of 24–28 weeks, group II — 52 children GA 29–32 weeks, group III — 21 children GA 33–36 6/7 weeks.

**Results.** It was demonstrated that preterm infants have a combined perinatal pathology, the structure and clinical features of which depends on the GA. In children of 24–28 weeks GA the leading positions in the structure of perinatal pathology takes retinopathy of prematurity (62.5%), anemia of prematurity (53.1%), bronchopulmonary dysplasia (53.1%), and combined infectious pathology (46.9%). Among the perinatal cerebral lesions and neurological complications, the leading nosologies were neonatal cerebral ischemia (21.9%), periventricular leukomalacia (21.5%) and ventricular dilation (18.8%).

Compared to the previous group, in children of 29–32 weeks GA we found statistically significantly lower incidence of bronchopulmonary dysplasia (53.1% vs 11.5%,  $p_{II-I} < 0,0001$ ) and retinopathy of prematurity (62.5% vs 23.1%,  $p_{II-I} = 0,0003$ ), as well as the tendency toward the decreased frequency of respiratory disorder syndrome and anemia of prematurity. There was no statistically significant difference in the incidence of neonatal cerebral ischemia (21.9% vs 28.5%,  $p_{II-I} > 0,05$  and 21.9% проти 28.6%,  $p_{II-I} > 0,05$ ), intraventricular hemorrhage grade I-II (9.4% vs 7.7%,  $p_{II-I} > 0,05$ ), III-IV (6.3% vs 5.8%,  $p_{II-I} > 0,05$ ), periventricular leukomalacia (12.5% vs 17.3%,  $p_{II-I} > 0,05$ ) and meningitis (3.1% vs 1.9%,  $p_{II-I} > 0,05$ ).

Compared to newborns of group I, in children of 33–36 GA 6/7 weeks was found statistically significantly lower incidence of anemia of prematurity (4.7% vs 53.1%,  $p_{III-I} = 0,0001$ ) and retinopathy of prematurity (4.7% vs 62.5%,  $p_{III-I} < 0,0001$ ). We detected the tendency toward a lower rates of periventricular leukomalacia (4.7% vs 12.5%,  $p_{III-I} > 0,05$  and 4.7% vs 17.3%,  $p_{III-I} > 0,05$ ) in absence of intraventricular hemorrhages grade III-IV and structural epilepsy.

**Conclusions.** Our study established that preterm infants with paroxysmal conditions have a combined perinatal pathology, with the structure determined by the morphofunctional immaturity of the organism. Diseases which rates depend on GA are retinopathy of prematurity, anemia of prematurity, respiratory disorder syndrome and bronchopulmonary dysplasia. Despite the change in the structure and the severity of perinatal pathology with increasing GA, premature babies of all gestational groups are at risk for paroxysmal conditions and neurological complications, which must be considered when creating an individualized developmental care program. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The children were examined after obtaining the written consent from the parents, in compliance with the basic ethical principles of scientific medical research and approval of the research program by the Commission on Biomedical Ethics of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.

The authors declares that there is no conflict of interest.

**Key words:** preterm infants; gestational age; perinatal pathology; paroxysmal conditions.

## Анализ перинатальной патологии у недоношенных детей с пароксизмальными состояниями

Д.Н. Костюкова<sup>1,2</sup>, Е.Е. Шунько<sup>3</sup>, А.Г. Бабинцева<sup>3</sup>, Е.А. Белова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, г. Киев

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

<sup>3</sup>Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире около 15 млн детей рождается раньше физиологического срока гестации. Вследствие морфофункциональной незрелости организма у преждевременно рожденных детей отмечается высокая вероятность формирования патологии органов или систем, частота которой отличается в зависимости от гестационного возраста (ГВ) при рождении. Одними из первых клинических проявлений перинатальной патологии у новорожденных являются пароксизмальные состояния, частота возникновения которых существенно увеличивается у преждевременно рожденных детей.

**Цель** — проанализировать особенности перинатальной патологии у преждевременно рожденных детей различного ГВ с пароксизмальными состояниями.

**Пациенты и методы.** Проведено одноцентровое проспективное исследование, в котором изучены особенности клинического состояния 105 преждевременно рожденных детей с различными пароксизмальными состояниями. I группу исследования составили 32 ребенка с ГВ 24–28 недель, II группу — 52 ребенка с ГВ 29–32 недели, III группу — 21 ребенок с ГВ 33–36 (6/7) недель.

**Результаты.** Установлено, что преждевременно рожденные дети имеют сочетанную перинатальную патологию, структура и клинические особенности которой зависят от гестационного возраста. Так, у детей с ГВ 24–28 недель основное место в структуре перинатальной патологии занимают ретинопатия недоношенных (62,5%), анемия недоношенных (53,1%), бронхолегочная дисплазия (53,1%), а также сочетанная инфекционная патология (46,9%). Среди перинатальных повреждений центральной нервной системы и неврологических осложнений ведущие позиции занимают неонатальная церебральная ишемия (21,9%), перивентрикулярная лейкомаляция (21,5%) и вентрикулодилатация (18,8%).

У детей с ГВ 29–32 недели по сравнению с I группой наблюдается статистически значимо меньшая частота формирования бронхолегочной дисплазии (53,1% против 11,5%,  $p_{II-I} < 0,0001$ ) и ретинопатии недоношенных (62,5% против 23,1%,  $p_{II-I} = 0,0003$ ), а также тенденция к уменьшению частоты развития синдрома респираторного расстройства и анемии недоношенных. Не установлено статистически значимой разницы в частоте развития неонатальной церебральной ишемии (21,9% против 28,8%,  $p_{II-I} > 0,05$ ), внутрижелудочковых кровоизлияний I–II степени (9,4% против 7,7%,  $p_{II-I} > 0,05$ ) и III–IV степени (6,3% против 5,8%,  $p_{II-I} > 0,05$ ), перивентрикулярной лейкомаляции (12,5% против 17,3%,  $p_{II-I} > 0,05$ ) и менингита (3,1% против 1,9%,  $p_{II-I} > 0,05$ ).

У детей с ГВ 33–36 недель по сравнению с I группой имеет место статистически значимая меньшая частота формирования анемии недоношенных (4,7% против 53,1%,  $p_{III-I} = 0,0001$ ) и ретинопатии недоношенных (4,7% против 62,5%,  $p_{III-I} < 0,0001$ ). Выявлена тенденция к уменьшению частоты перивентрикулярной лейкомаляции (4,7% против 12,5%,  $p_{III-I} > 0,05$  и 4,7% против 17,3%,  $p_{III-I} > 0,05$ ) при отсутствии внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени и структурной эпилепсии.

**Выводы.** Перинатальная патология у преждевременно рожденных детей с пароксизмальными состояниями является сочетанной, а ее структура определяется степенью морфофункциональной незрелости организма. Гестационнозависимыми заболеваниями являются ретинопатия недоношенных, анемия недоношенных, синдром дыхательных расстройств и бронхолегочная дисплазия. Несмотря на изменение структуры и уменьшение степени тяжести перинатальной патологии при увеличении ГВ, преждевременно рожденные дети всех ГВ составляют группу риска по формированию пароксизмальных состояний и неврологических осложнений, что необходимо учитывать при разработке индивидуализированной программы выхаживания.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Обследование детей проведено после получения письменного согласия родителей с соблюдением основных этических принципов научных медицинских исследований и одобрения программы исследования Комиссией по вопросам биомедицинской этики НМАПО имени П.Л. Шупика.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** преждевременно рожденные дети; гестационный возраст; перинатальная патология; пароксизмальные состояния.

## Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі близько 15 млн дітей народжуються раніше за фізіологічний термін гестації. У різних країнах світу показники передчасного народження становлять від 5% до 18% [7, 17]. Передчасне народження є основною причиною смерті новонароджених і другою, після пневмонії, причиною дитячої смертності. Понад 1 млн дітей щорічно помирає внаслідок ускладнень, пов'язаних із передчасним народженням. Унаслідок порушеного здоров'я матері, несприятливих факторів оточення та морфофункціональної незрілості,

у цієї когорти новонароджених відмічається висока ймовірність формування патології органів або систем, частота якої різниться залежно від гестаційного віку (ГВ) при народженні [3, 4, 8, 11, 12, 13].

Ступінь тяжкості перинатальної патології визначає якість постнатального життя дитини та впливає на стан здоров'я в майбутньому. Одними з перших клінічних проявів перинатальної патології в новонароджених є пароксизмальні стани, частота виникнення яких суттєво збільшується в передчасно народжених дітей. За визначенням Aicardi J. et al. (2009), пароксизмальні стани — це раптові, короткоча-

сні події зі зміною свідомості, поведінки, мимовільними рухами, змінами м'язового тону, дихального патерну і/або кольору шкіри, що чергуються з періодами, протягом яких симптоми не виникають [1].

Передчасно народжені діти мають значно вищий ризик виникнення різноманітних пароксизмальних станів на першому році життя [5, 16]. Так, у новонароджених із ГВ до 34 тижнів відмічається значна частота апное, ризик якого зменшується при досягненні дітьми постконцептуального віку 43 тижні [6, 9, 10, 15]. Пароксизмальні стани не слід недооцінювати, оскільки вони можуть бути видимими ознаками неврологічного або соматичного захворювання, навіть за умови визнання їх фізіологічними та обумовленими віковими особливостями розвитку [14].

**Мета** дослідження — проаналізувати особливості перинатальної патології в передчасно народжених дітей різного ГВ із пароксизмальними станами.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено одноцентрове проспективне когортне дослідження, під час якого обстежено 105 передчасно народжених дітей, які лікувались у відділенні інтенсивного виходження глибоко недоношених дітей НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ, Україна) протягом 2015–2019 рр.

Критерії включення: ГВ дітей при народженні від 24 тижнів до 36 (6/7) тижнів; маса тіла при народженні понад 500 г і до 2500 г; наявність у дитини клінічних ознак пароксизмальних станів.

Критерії виключення: ГВ дітей при народженні до 24 тижнів і понад 36 (6/7) тижнів; маса тіла при народженні до 500 г і понад 2500 г.

Розподіл передчасно народжених дітей на групи дослідження проведено залежно від ГВ при народженні. Першу (I) групу дослідження становили 32 дитини з ГВ 24–28 тижнів, другу (II) групу — 52 дитини з ГВ 29–32 тижні, третю (III) групу — 21 дитина з ГВ 33–36 (6/7) тижнів.

Під час дослідження дітям проведено загальний комплекс клініко-лабораторних обстежень відповідно до стану та комплексний нейромоніторинг, що включав клінічну оцінку й спостереження за дитиною з пароксизмальними станами, нейровізуалізацію (нейросонографія, магнітно-резонансна томографія головного мозку), клініко-електроенцефалографічний моніторинг, церебральну оксиметрію за технологією парайн-

фрачервоної спектроскопії та полісомнографію за показаннями. Дітей виходжували відповідно до індивідуалізованої програми догляду та оцінки розвитку новонароджених (The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program, NIDCAP) [2].

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010). За умови нормального розподілу величин (критерій Шапіро–Вілка  $>0,05$ ) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини ( $M$ ) та похибки репрезентативності середньої величини ( $m$ ). Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера, кількісних показників із нормальним розподілом — із використанням  $t$ -критерію Стюдента. Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні. Рівень статистичної значущості при множинному порівнянні показників I, II та III груп дослідження становив  $p < 0,017$ , при парному порівнянні показників у межах однієї групи —  $p < 0,05$ . Критичний рівень значущості розраховано за формулою  $p = 1 - 0,95^n$ , де  $n$  — кількість порівнянь.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Програму дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики НМАПО імені П.Л. Шупика, а дітей обстежено після отримання письмової згоди батьків із дотриманням основних етичних принципів наукових медичних досліджень.

### Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл дітей на групи здійснено залежно від ГВ при народженні, тому групи дослідження достовірно різнилися за ГВ, масою і довжиною тіла при народженні. Так, у I групі дослідження середній ГВ дітей становив  $26,9 \pm 0,23$  тижня, у II групі —  $30,2 \pm 0,16$  тижня, у III групі —  $34,5 \pm 0,31$  тижня,  $p_{I-II} < 0,0017$ ,  $p_{I-III} < 0,0017$ ,  $p_{II-III} < 0,0017$ ; середня маса тіла — відповідно  $1016,3 \pm 34,5$  г,  $1436,7 \pm 48,0$  г і  $2050,3 \pm 146,9$  г,  $p_{I-II} < 0,0017$ ,  $p_{I-III} < 0,0017$ ,  $p_{II-III} < 0,0017$ ; середня довжина тіла — відповідно  $36,3 \pm 0,6$  см,  $39,8 \pm 0,5$  см і  $44,2 \pm 1,2$  см,  $p_{I-II} < 0,0017$ ,  $p_{I-III} < 0,0017$ ,  $p_{II-III} < 0,0017$ .

Групи дослідження репрезентативні за гендерною ознакою: передчасно народжені діти чоловічої статі зустрічалися у 59,4% випадків (19 дітей) I групи, у 48,1% (25 дітей) II групи та у 47,6% випадків (10 дітей) III групи дослідження,  $p > 0,05$ .





Рис. 1. Частота діагностики перинатальної патології в дітей I групи (%)

Оскільки дослідники використали методологічний підхід, який передбачав розподіл дітей за ГВ при народженні, нозологічна структура перинатальної патології була неоднорідною, а її нозологічні складові представлені відповідно до Міжнародної класифікації хвороб X перегляду. У відділення діти надходили з тяжкою асоційованою патологією перинатального періоду для надання високоспеціалізованої допомоги, яка неможлива на попередніх рівнях лікування, що і обумовило високу частоту пароксизмальних станів у дітей всіх груп.

Оцінка частоти розвитку різноманітних ознак пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей показала таке. У I групі різні типи судомного синдрому відмічалися у 22 (68,8%) дітей, гастроєзофагеального рефлюксу – у 2 (6,3%) дітей. У II групі – відповідно у 30 (57,7%) і 3 (5,8%) дітей. Слід зазначити, що у 4 (7,7%) дітей цієї групи виявлялися ознаки пароксизмальних станів неепілептичного генезу (опсуклонуси, десатурація з брадикардією, доброякісний міоклонус сну, апное уві сні). Незважаючи на відсутність гру-

бої органічної патології центральної нервової системи (ЦНС), у III групі (народжені в термін гестації 33–36 тижнів) ознаки судомного синдрому відмічалися в 11 (52,4%) дітей, пароксизмальних станів неепілептичного генезу – у 4 (19%) дітей.

Структура перинатальної патології в дітей, народжених у термін гестації 24–28 тижнів (I група), наведена на рисунку 1.

Слід зазначити, що новонароджені I групи характеризувалися високою частотою розвитку ретинопатії та анемії недоношених, бронхолегеневої дисплазії, синдрому респіраторного розладу в новонароджених. У дітей цієї групи спостерігалася висока частота інфекційних процесів, таких як бактеріальний сепсис, некротичний ентероколіт, вроджена пневмонія та інфекції, специфічні для перинатального періоду. У 2 дітей I групи діагностувалися вроджені вади розвитку (ВВР) верхньої частини травного каналу, що супроводжувалися симптомокомплексом синдрому Сандіфера, а 1 дитину з них успішно прооперували.

Частота перинатального пошкодження ЦНС і неврологічних ускладнень у дітей, народжених у терміні гестації 24–28 тижнів, наведена на рисунку 2.

Патологічна симптоматика в дітей I групи розвивалася на тлі неонатальної церебральної ішемії, перивентрикулярної лейкомаляції, внутрішньшлуночкових (нетравматичних) крововиливів (ВШК) I–II та III–IV ступеня, менінгіту. Патологічні процеси у ЦНС ускладнилися розвитком венікуліту, венікулоділятації та постгеморагічної гідроцефалії. Унаслідок структурних змін нервової системи у 2 дітей цієї групи діагностувалася структурна епілепсія.

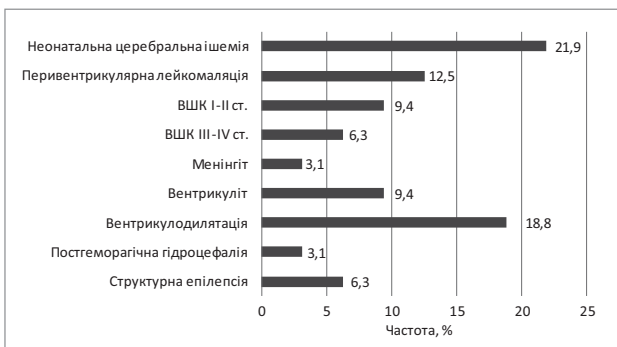


Рис. 2. Частота перинатального пошкодження центральної нервової системи і неврологічних ускладнень у дітей I групи (%)

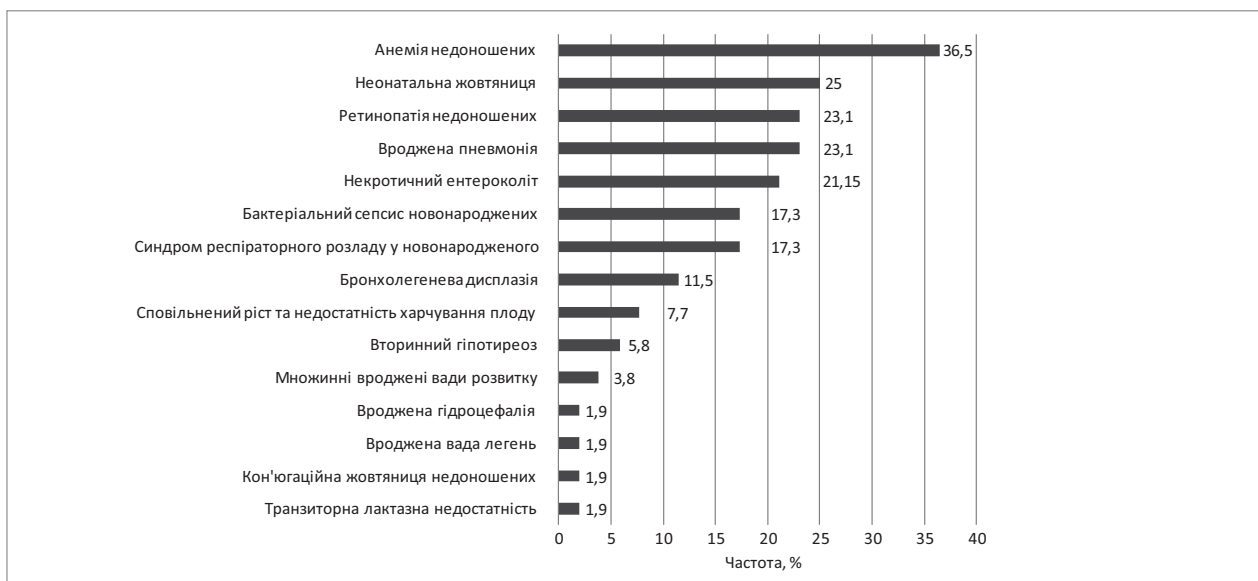


Рис. 3. Частота діагностики перинатальної патології в дітей II групи (%)

Частота перинатальної патології в дітей, народжених у терміні гестації 29–32 тижня (II група), наведена на рисунку 3.

У дітей II групи порівняно з I групою спостерігалася статистично значуща менша частота формування бронхолегеневої дисплазії (53,1% проти 11,5%,  $p < 0,0001$ ) та ретинопатії недоношених (62,5% проти 23,1%,  $p = 0,0003$ ) при тенденціях до зменшення частоти розвитку таких нозологій, як синдром респіраторного розладу в новонароджених та анемія недоношених. Порівняно з I групою у дітей II групи статистично значуще не відрізнялася частота клініко-лабораторних ознак інфекційної патології, у тому числі бактеріального сепсису новонароджених, вродженої пневмонії та некротичного ентероколіту.

Слід зазначити, що у 13 (25%) дітей II групи спостерігалися клініко-лабораторні ознаки патологічної жовтяниці, що потребували відповідного лікування, у 3 (5,8%) дітей – вторинного гіпотиреозу. У 2 (3,8%) дітей цієї групи основною патологією були множинні ВВР, в 1 (1,9%) дитини – вроджена вада легень.

Частота перинатального пошкодження ЦНС і неврологічних ускладнень у дітей, народжених у терміні гестації 29–32 тижні (II група), наведена на рисунку 4.

Незважаючи на більший ГВ порівняно з I групою, новонароджені II групи статистично значуще не різнилися за частотою розвитку неонатальної церебральної ішемії (21,9% проти 28,5%,  $p > 0,05$ ), а також формування органічних пошкоджень ЦНС, зокрема, ВШК I–II ступеня (9,4% проти 7,7%,  $p > 0,05$ )

та III–IV ступеня (6,3% проти 5,8%,  $p > 0,05$ ), перивентрикулярної лейкомаляції (12,5% проти 17,3%,  $p > 0,05$ ), менінгіту (3,1% проти 1,9%,  $p > 0,05$ ). У 2 (3,8%) дітей цієї групи діагностувалася гіпоплазія мозолистого тіла та мигдаликів мозочку, в 1 (1,9%) дитини – вроджена гідроцефалія. Вентрикулодилатація як ускладнення пошкодження головного мозку розвинулася в 6 (11,5%) дітей, постгеморагічна гідроцефалія – в 1 (1,9%) дитини II групи. На відміну від I групи у новонароджених з ГВ 29–32 тижні не було ознак вентрикуліту. Структурна епілепсія встановлена у 2 (3,8%) дітей цієї групи.

Частота виявлення соматичної патології в дітей, народжених у терміні гестації 33–36 тижнів (III група), наведена на рисунку 5.

Структура перинатальної патології в дітей III групи істотно змінилась. Основною соматичною патологією були неонатальна жовтяниця, некротичний ентероколіт, сповільнений ріст і недостатність харчування плоду, а також

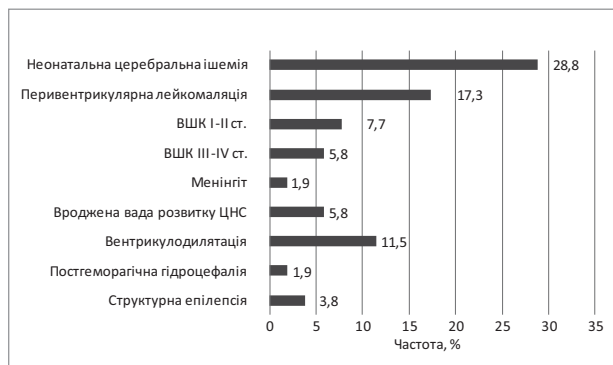


Рис. 4. Частота перинатального пошкодження центральної нервової системи і неврологічних ускладнень у дітей II групи (%)



Рис. 5. Частота діагностики перинатальної патології в дітей III групи (%)

вроджена пневмонія. Ретинопатія недоношених, кон'югаційна жовтяниця, бактеріальний сепсис новонароджених як основні причини порушеного стану дітей даної групи дослідження спостерігалися по 4,7% випадків (по 1 дитині). Множинні ВВР, вроджена вада серця, вроджений стридор і незбалансована хромосомна патологія стали основними причинами перебування дітей у стаціонарі також по 4,7% випадків (по 1 дитині).

Передчасно народжені діти III групи порівняно з I групою характеризувалися статистично значуще меншою частотою формування анемії недоношених (відповідно 4,7% і 53,1%,  $p=0,0001$ ) і ретинопатії недоношених (відповідно 4,7% і 62,5%,  $p<0,0001$ ).

Частота перинатального пошкодження ЦНС і неврологічних ускладнень у дітей, народжених у терміні гестації 33–36 тижнів (III група), наведена на рисунку 6.

У більшості передчасно народжених дітей у терміні гестації 33–36 тижнів не відмічалася груба структурна патологія головного мозку, але основним захворюванням, що діагностувалося у 6 (28,6%) дітей, була неонатальна церебральна ішемія. Спостерігалася тенденція до зменшення частоти перивентрикулярної лей-

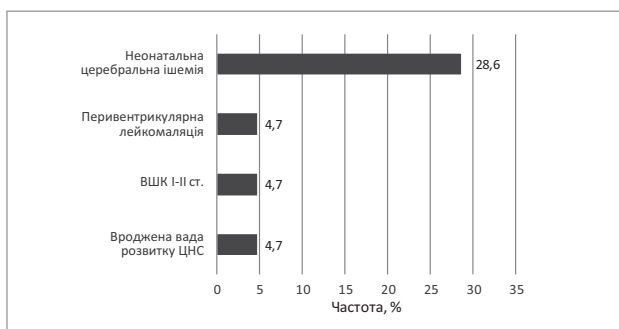


Рис. 6. Частота перинатального пошкодження центральної нервової системи і неврологічних ускладнень у дітей III групи (%)

комаляції (4,7% проти 12,5%,  $p=0,05$ , 4,7% проти 17,3%,  $p=0,05$ ) за відсутності ВШК III–IV ступеня та структурної епілепсії. Лише по 1 дитині мали ВШК I–II ступеня та гіпоплазію мозолистого тіла і мигдаликів мозочку.

Таким чином, за результатами дослідження, перинатальна патологія в передчасно народжених дітей з пароксизмальними станами є поєднаною, а її структура визначається ступенем моцрофункціональної незрілості організму. Гестаційнозалежними захворюваннями в передчасно народжених дітей встановлені ретинопатія недоношених, анемія недоношених, синдром респіраторного розладу і бронхолегенева дисплазія.

### Висновки

Аналіз особливостей перинатальної патології в передчасно народжених дітей з пароксизмальними станами свідчить про характерні відмінності її структури та частоти діагностики окремих нозологій залежно від ГВ при народженні.

У дітей з ГВ 24–28 тижнів (I група) основне місце у структурі перинатальної патології посідають ретинопатія недоношених (62,5%), анемія недоношених (53,1%) бронхолегенева дисплазія (53,1%), а також поєднана інфекційна патологія (46,9%). Серед перинатальних пошкоджень ЦНС і неврологічних ускладнень провідні позиції займають неонатальна церебральна ішемія (21,9%), перивентрикулярна лейкомаляція (21,5%) і вентрикулодилатація (18,8%).

У дітей з ГВ 29–32 тижні (II група) порівняно з I групою достовірно менша частота формування бронхолегеневої дисплазії (53,1% проти 11,5%,  $p<0,0001$ ) та ретинопатії недоношених (62,5% проти 23,1%,  $p=0,0003$ ), а також відмічається тенденція до зменшення частоти розвитку синдрому респіраторного розладу



та анемії недоношених. Не встановлено статистично значущої різниці щодо частоти розвитку неонатальної церебральної ішемії (21,9% проти 28,5%,  $p < 0,05$ ), ВШК I–II ступеня (9,4% проти 7,7%,  $p < 0,05$ ) та III–IV ступеня (6,3% проти 5,8%,  $p < 0,05$ ), перивентрикулярної лейкомаляції (12,5% проти 17,3%,  $p < 0,05$ ) і менингіту (3,1% проти 1,9%,  $p < 0,05$ ).

У дітей з ГВ 33–36 тижнів (III група) порівняно з новонародженими I групи статистично значуща менша частота формування анемії недоношених (4,7% проти 53,1%,  $p < 0,0001$ ) і ретинопатії недоношених (4,7% проти 62,5%,  $p < 0,0001$ ), а також спостерігається тенденція до зменшення частоти перивентрикулярної лейкомаляції (4,7% проти 12,5%,  $p < 0,05$ ) і 4,7% проти 17,3%,  $p < 0,05$ ) за відсутності ВШК III–IV ступеня та структурної епілепсії.

Незважаючи на зміну структури та зменшення ступеня тяжкості перинатальної патології при збільшенні ГВ, передчасно народжені діти незалежно від ГВ становлять групу ризику щодо формування пароксизмальних станів і неврологічних ускладнень, що необхідно враховувати при створенні індивідуалізованої програми виходжування.

**Перспективи подальших досліджень** спрямовані на продовження вивчення зв'язку між ступенем тяжкості перинатальної патології та частотою розвитку пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей для своєчасного виявлення груп ризику та розроблення відповідної програми катamnестичного спостереження за такими пацієнтами.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Aicardi J. (2009). Diseases of the Nervous System in Childhood. Part VII. Paroxysmal Disorders. Mac Keith Press: 581–697.
2. Als H, McAnulty BG. (2011). The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) with Kangaroo Mother Care (KMC): Comprehensive Care for Preterm Infants. *Curr Womens Health Rev.* 7 (3): 288–301. doi: 10.2174/157340411796355216.
3. Basso O, Wilcox A. (2010). Mortality risk among preterm babies: immaturity versus underlying pathology. *Epidemiology.* 21 (4): 521–527. doi:10.1097/EDE.0b013e318181debe5e.
4. Behrman RE, Butler AS. (2007). Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Washington (DC): National Academies Press: 790.
5. Besag FM, Hughes EF. (2010). Paroxysmal disorders in infancy: a diagnostic challenge. *Dev Med Child Neurol.* 52 (11): 980–981. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03725.x.
6. Blackmon LR, Batton DG, Bell EF et al. (2003). Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics.* 4 (111): 914.
7. Blencowe H, Cousens S, Chou D et al. (2013). Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health.* 10(1):S2. doi: https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
8. Catov JM, Scifres CM, Caritis SN et al. (2017). Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features. *Am J Obstet Gynecol.* 216 (4): 411.e1-411.e14. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.022.
9. DeWolfe CC. (2005). Apparent Life-Threatening Event: A Review. *Pediatr Clin N Am.* 52 (4): 1127–1146. doi: https://doi.org/10.1016/j.pcl.2005.05.004.
10. Eichenwald EC and Committee on Fetus and Newborn. (2016). Apnea of Prematurity. *Pediatrics.* 137 (1): e20153757. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2015-3757.
11. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet.* 371 (9606): 75–84.
12. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J et al. (2012). The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol.* 206: 113–118. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.865.
13. Iams J, Romero R, Culhane JF et al. (2008). Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *The Lancet.* 371 (9607): 164–175. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60108-7.
14. Orivoli S, Facini C, Pisani F. (2015). Paroxysmal nonepileptic motor phenomena in newborn. *Brain Dev.* 37 (9): 833–839. doi: 10.1016/j.braindev.2015.01.002.
15. Polin R. (2014). Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics: Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics.* 133: 171–174.
16. Visser AM, Jaddoe VW, Arends LR et al. (2010). Paroxysmal disorders in infancy and their risk factors in a population-based cohort: the Generation R Study. *Dev Med Child Neurol.* 52 (11): 1014–1020. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03689.x.
17. WHO. (2012). Preterm birth. URL: www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/preterm\_20120502/en/

## Відомості про авторів:

**Костюкова Дарія Миколаївна** — заочний аспірант каф. неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, зав. кабінетом комплексного нейромоніторингу з дитячою лабораторією сну відділення інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-8648-1225>  
**Шуцько Єлизавета Євгенівна** — член-кор. НАМН України, проф., д.мед.н., зав. каф. неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38(044) 2360961. <http://orcid.org/0000-0002-4883-2549>  
**Бабінцева Анастасія Геннадіївна** — д.мед.н., доц. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗУ «Буковинський ДМУ». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <http://orcid.org/0000-0001-9326-7684>  
**Белова Олена Олександрівна** — к.мед.н., асистент каф. неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9. <http://orcid.org/0000-0002-3534-9590>

Стаття надійшла до редакції 23.11.2019 р.; прийнята до друку 28.02.2020 р.

Г.О. Гребінченко

## Порівняння даних комплексного пренатального обстеження при вродженій діафрагмальній килі та вадах розвитку передньої черевної стінки у плода

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 20-26; doi 10.15574/PP.2020.81.20

**For citation:** Grebinihenko GO. (2020). Comparison of data of complex prenatal examination in cases of fetal congenital diaphragmatic hernia and anterior abdominal wall defects. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 20-26. doi 10.15574/PP.2020.81.20

**Мета** — порівняти дані комплексного пренатального обстеження і терміни первинного звернення пацієнтів до відділення медицини плода при вродженій діафрагмальній килі, омфалоцеле та гастрошизисі у плода.

**Пацієнти та методи.** Проведено порівняння клініко-анамнестичних даних, результатів ультразвукових досліджень і каріотипування 200 випадків вродженої діафрагмальної килі у плода, 150 випадків омфалоцеле у плода та 152 випадків гастрошизису у плода, які були обстежені у відділенні медицини плода у 2007–2018 рр.

**Результати.** Наймолодший вік вагітних визначено при гастрошизисі у плода (22,6±4,35 року); при омфалоцеле та діафрагмальній килі у плода вік жінок достовірно не відрізнявся (28,2±6,2 і 27,5±5,6 року). У групі з омфалоцеле у плода вагітність достовірно частіше була багатоплідною (8,7%). В усіх трьох групах у повторно вагітних жінок визначалася висока частота репродуктивних втрат в анамнезі. Частота супутніх вад розвитку та хромосомних аномалій при омфалоцеле, діафрагмальній килі і гастрошизисі у плода достовірно відрізнялась і становила 41,3%, 23,5%, 21,3% і 3,5%, 12,5% і 0% відповідно. При гастрошизисі реєструвалася достовірно більша частота затримки росту плода (40,1%) і маловоддя (18,4%), при діафрагмальній килі — вища частота багатоводдя (27,5%). Середні терміни первинного звернення були найменшими при омфалоцеле (18,46±7,20), а найбільшими — при діафрагмальній килі у плода (27,37±7,20). Під час аналізу динаміки звернень пацієнок за роками визначено тенденцію до збільшення випадків ранніх звернень при гастрошизисі у плода після 2010 р. та при діафрагмальній килі у 2017–2018 рр.

**Висновки.** Характерними рисами для омфалоцеле були висока частота супутньої структурної і хромосомної патології, а також багатоплодових вагітностей; для гастрошизису — молодший вік вагітних, висока частота затримки росту плода та маловоддя; для діафрагмальної килі — висока частота асоційованих вад розвитку і багатоводдя, помірна частота хромосомних аномалій. Середній термін первинного звернення пацієнок був найменшим, а частка пацієнок, що вперше звернулися до 22 тиж. вагітності, — найбільшою при омфалоцеле у плода.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Матеріали дослідження розглянуто комісією з питань етики при Інституті на етапі планування НДР.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вроджена діафрагмальна кила, гастрошизис, омфалоцеле, дефекти передньої черевної стінки, вроджені вади розвитку, хромосомна патологія.

### Comparison of data of complex prenatal examination in cases of fetal congenital diaphragmatic hernia and anterior abdominal wall defects

G.O. Grebinihenko

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

**Purpose** — to compare data of complex prenatal examination and terms of patients' primary referral to the department of fetal medicine in cases of fetal congenital diaphragmatic hernia, omphalocele and gastroschisis.

**Patients and methods.** Comparison of clinical and anamnestic data, results of ultrasound exams and karyotypes in 200 cases of congenital diaphragmatic hernia in the fetus, 150 cases of omphalocele and 152 cases of gastroschisis in the fetus, which were referred to the department of fetal medicine in 2007–2018.

**Results.** The youngest age of pregnant women was found in cases of fetal gastroschisis (22.6±4.35); in fetal omphalocele and diaphragmatic hernia women's age was not significantly different (28.2±6.2 and 27.5±5.6). In the omphalocele group, there was significantly higher rate of multiple pregnancies (8.7%). In all three groups, multigravid women had high rate of reproductive losses. The incidence of associated structural malformations and chromosomal abnormalities in omphalocele, diaphragmatic hernia and gastroschisis in the fetus differed significantly, and amounted to 41.3% and 23.5%, 21.3% and 3.5%, and 12.5% and 0%, respectively. In gastroschisis group there was significantly higher incidence of fetal growth restriction (40.1%) and oligohydramnios (18.4%), in diaphragmatic hernia group — higher rate of polyhydramnios (27.5%). Mean terms of primary referral were lowest in omphalocele group (18.46±7.20) and highest in diaphragmatic hernia (27.37±7.20). Analysis of patients' referral in different years showed tendency for increase of early referrals in fetal gastroschisis group after 2010 and in fetal diaphragmatic hernia group in 2017–2018.

**Conclusions.** Characteristic features in omphalocele group were high incidence of associated structural and chromosomal anomalies, and high rate of multiple pregnancies; for gastroschisis — younger age of pregnant women, high incidence of fetal growth restriction and oligohydramnios; in diaphragmatic hernia group, there was a high rate of associated structural malformations and polyhydramnios, and a moderate level of chromosomal abnormalities. The mean term of the patients' primary referral was lowest, and the proportion of patients who were referred before 22 weeks was highest in cases of omphalocele in the fetus.

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 this Institute. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

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 this Institute. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** congenital diaphragmatic hernia, omphalocele, gastroschisis, anterior abdominal wall defects, congenital malformations, chromosomal pathology.

### Сравнение данных комплексного пренатального обследования при врожденной диафрагмальной грыже и пороках развития передней брюшной стенки у плода

А.А. Гребиниченко

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

**Цель** — сравнить данные комплексного пренатального обследования и сроки первичного обращения пациентов в отделение медицины плода при врожденной диафрагмальной грыже, омфалоцеле и гастрошизисе у плода.

**Пациенты и методы.** Проведено сравнение клинико-анамнестических данных, результатов ультразвуковых исследований и карiotипирования 200 случаев врожденной диафрагмальной грыжи у плода, 150 случаев омфалоцеле у плода и 152 случаев гастрошизиса у плода, которые были обследованы в отделении медицины плода в 2007–2018 гг.

**Результаты.** Самый молодой возраст беременных был при гастрошизисе у плода (22,6±4,35 года), при омфалоцеле и диафрагмальной грыже у плода возраст женщин достоверно не отличался (28,2±6,2 и 27,5±5,6 года). В группе с омфалоцеле у плода достоверно чаще беременность была многоплодной (8,7%). Во всех трех группах у повторнобеременных пациенток определялась высокая частота репродуктивных потерь в анамнезе.

Частота сопутствующих пороков развития и хромосомных аномалий при омфалоцеле, диафрагмальной грыже и гастрошизисе у плода достоверно отличалась и составила 41,3% и 23,5%, 21,3% и 3,5%, 12,5% и 0% соответственно. При гастрошизисе регистрировалась достоверно большая частота задержки роста плода (40,1%) и маловодия (18,4%), при диафрагмальной грыже — большая частота многоводия (27,5%). Средние сроки первичного обращения были наименьшими при омфалоцеле у плода (18,46±7,20), а наибольшими — при диафрагмальной грыже (27,37±7,20). При анализе динамики обращений пациенток по годам выявлена тенденция к увеличению случаев ранних обращений при гастрошизисе у плода после 2010 г., и при диафрагмальной грыже в 2017–2018 гг.

**Выводы.** Характерными чертами для омфалоцеле были высокая частота сопутствующей структурной и хромосомной патологии, а также многоплодной беременности; для гастрошизиса — более молодой возраст беременных, высокая частота задержки роста плода и маловодия; для диафрагмальной грыжи — высокая частота ассоциированных пороков развития и многоводия, умеренная частота хромосомных аномалий. Средний срок первичного обращения пациенток был наименьшим, а доля пациенток, впервые обратившихся до 22 недели беременности, — наибольшей при омфалоцеле у плода. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Материалы исследования рассмотрены комиссией по вопросам этики при Институте на этапе планирования НИР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** врожденная диафрагмальная грыжа, гастрошизис, омфалоцеле, дефекты передней брюшной стенки, врожденные пороки развития, хромосомная патология.

## Вступ

Окремою нагальною проблемою сучасної медицини є вроджені вади розвитку (ВВР), що потребують невідкладного загальнохірургічного втручання в неонатальному періоді — Major Surgical Emergency in Newborns [13]. Фахівці різних напрямів залучені до цієї проблеми — спеціалісти з пренатальної діагностики та медицини плода, фахівці з клінічної та лабораторної генетики, акушери-гінекологи, неонатологи, лікарі інтенсивної терапії новонароджених, дитячі хірурги та інші [1, 17, 22, 23]. Серед найбільш поширених вад, що належать до цієї групи, можна назвати вроджену діафрагмальну килу (ВДК), ВВР передньої черевної стінки (ПЧС) — гастрошизис (ГШ) та омфалоцеле (ОЦ); атрезії шлунково-кишкового тракту — стравоходу, дванадцятипалої кишки, тонкого і товстого кишечника, анусу; пухлини — тератоми, лімфангіоми, гемангіоми — об'ємні утворення різноманітної гістологічної структури та локалізації [5, 6, 13, 19, 22, 25]. Незважаючи на широкий спектр патології, її об'єднує головне — несвоєчасне надання спеціалізованої допомоги в перші хвилини/години/дні після народження значно погіршує прогноз для новонародженого, збільшує частоту ускладнень, термін стаціонарного лікування, призводить до зростання рівня смертності та інвалідності. На нашу думку, впровадження відповідних організаційних заходів може суттєво вплинути на постнатальні наслідки [1, 6, 16].

Першим спеціалістом, який має зустрітись з ВВР, є лікар пренатальної діагностики — фахівець ультразвукової діагностики (УЗД) або акушер-гінеколог. Значення УЗД у діагностиці ВВР складно переоцінити. Практично в кожній країні, а також у міжнародних фахових товариствах ретельно розроблені протоколи детального анатомічного огляду плода [24]. Скринінгові УЗД у різні терміни вагітності входять до обов'язкового переліку послуг з антенатального догляду більшості країн [9].

Але діагностика ВВР є лише початком низки обстежень, метою яких є уточнення пренатального діагнозу, визначення клінічної значущості аномалії та постнатальних перспектив. При вадах невідкладного загальнохірургічного втручання в патологічний процес часто залучені різні органи та системи, ці вади мають широкий спектр анатомічних варіантів та пренатальної клінічної картини, що призводить до варіабельності клінічних наслідків — від повного одужання після корекції до інвалідності та смерті [2, 3, 6, 7, 10, 26]. Ретельне поетапне комплексне пренатальне обстеження дає змогу уточнити клінічний діагноз та коректно обрати тактику подальшого ведення вагітності згідно із законодавством країни та за бажання родини [10, 16, 22, 23]. При ВВР із високим рівнем постнатальної смертності та інвалідності родина може обрати переривання вагітності до певного, визначеного законами терміну [4, 9, 14].

Незважаючи на різноманітність ВВР групи невідкладного загальнохірургічного втручання існують певні загальні принципи пренатального обстеження. Насамперед це пошук супутньої структурної патології та проведення інвазивної пренатальної діагностики з подальшим цитогенетичним дослідженням отриманого матеріалу (каріотипування, NGS, aCGH) для визначення хромосомної та іншої синдромальної патології [10, 14, 23, 30]. Частота асоційованих вад розвитку, частота та спектр хромосомної патології відрізняється при різних типах вад групи невідкладного загальнохірургічного втручання. Вадою, що має найбільшу частоту поєднаних структурних і хромосомних аномалій, є ОЦ, разом із дуоденальною атрезією їх відносять до так званих «маркерних вад» [10, 14, 30]. ВДК також часто поєднується з вадами інших органів та систем, супроводжується синдромальною патологією; а при супутній патології прогноз украй несприятливий [15, 26, 29]. При ГШ хромосомні аномалії зустрічаються в поодиноких випадках; частота супутньої патології



є значно меншою, але поєднані вади можуть бути представлені важкими аномаліями розвитку або системними захворюваннями — зокрема ВВР центральної нервової системи, вадами серця, артрогрипозом тощо [12].

Пренатальна клінічна картина при комплексних складних ВВР часто змінюється в динаміці вагітності [2, 3]. Раннє звернення дає змогу оцінити розвиток патологічного процесу і більш точно визначити прогноз, відкоригувати частоту і графік УЗД.

Наведені дані свідчать про важливість своєчасної діагностики вад групи невідкладного хірургічного втручання та раннього направлення всіх випадків до спеціалізованих клінік III рівня, що мають відповідний досвід обстеження та лікування таких пацієнтів.

**Мета** дослідження — порівняти дані комплексного пренатального обстеження і терміни первинного звернення до відділення медицини плода вагітних жінок при ВДК, ОЦ і ГШ у плода.

**Матеріали та методи дослідження**

У відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» проаналізовано дані вагітних жінок, а також плодів як пацієнтів при 200 випадках ВДК, 152 — ГШ, та 150 — ОЦ за період 2007–2018 рр. Комплексне пренатальне обстеження включало експертне

УЗД та інвазивну пренатальну діагностику. УЗД проведено на діагностичних сканерах HDI 4000, ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX. Пренатальну інвазивну діагностику для визначення каріотипу плода запропоновано вагітним залежно від типу патології у плода. За згодою батьків виконано трансабдомінальну біопсію плаценти чи кордоцентез під УЗ-контролем із подальшим цитогенетичним дослідженням отриманого матеріалу. Визначення супутньої патології здійснено за Міжнародною Європейською програмою EUROCAT із використанням загальної методології кодування вад розвитку ICD-10-ВРА.

Проведено порівняльний аналіз клінічних даних у групах залежно від типу патології у плода з використанням критерію Стюдента для середніх показників та  $\chi^2$  критерію Пірсона для пропорцій. Відмінності визнано статистично достовірними при  $p < 0,05$ . Статистичну обробку даних виконано за допомогою комп'ютерної програми MS Excel 2010.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Матеріали дослідження розглядалися комісією з питань етики при Інституті на етапі планування НДР.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Порівняння середнього віку вагітних та їх розподілу за віковими групами показало таке (табл. 1). Наймолодший вік очікувано визна-

Таблиця 1

**Клініко-анамнестичні характеристики вагітних жінок при вродженій діафрагмальній килі і вадах розвитку передньої черевної стінки у плода, абс. (%)**

Оцінюваний критерій	Група залежно від патології плода					
	ОЦ (n=150)	ГШ (n=152)	Роф гш	ВДК (n=200)	Роф/вдк	Ргш/вдк
Вік вагітних, роки (M±σ)	28,2±6,2	22,6±4,35	<0,0001	27,5±5,6	0,2699	<0,0001
Вікові групи, роки (абс., %):						
<20	7 (4,66)	37 (24,34)	<0,0001	14 (7,0)	0,3622	<0,0001
20–24	42 (28,0)	75 (49,34)	0,0001	52 (26,0)	0,6765	<0,0001
25–29	42 (28,0)	26 (17,11)	0,0236	58 (29,0)	0,8378	0,0096
30–34	31 (20,66)	12 (7,89)	0,0015	53 (26,5)	0,2062	<0,0001
35–39	21 (14,0)	2 (1,31)	<0,0001	19 (9,5)	0,1910	0,0013
≥40	7 (4,66)	—	—	4 (2,0)	0,1585	—
Вагітність за рахунком (абс., %):						
— перша	74 (49,3)	105 (69,1)	0,0005	80 (40)	0,0832	<0,0001
— повторна	76 (50,7)	47 (30,9)	0,0005	120 (60)	0,0832	<0,0001
Вагітність після ЕКЗ (абс., %)	7 (4,67)	—	—	5 (2,5)	0,2703	—
Варіанти закінчення попередніх вагітностей, (абс., %)*:	(n=76) *	(n=47) *		(n=120) *		
— пологи	46 (60,5)	28 (59,57)	0,9188	83 (69,17)	0,2137	0,2387
— аборти	21 (27,6)	16 (34,04)	0,451	29 (24,17)	0,5924	0,1974
— репродуктивні втрати до 22 тиж.	33 (43,4)	19 (40,4)	0,7428	39 (32,5)	0,1233	0,3363
— ВВР або ХП у плода при попередніх вагітностях	3 (3,94)	1 (2,13)	0,5837	2 (1,67)	0,3272	0,8411

Примітки: РОЦ/ ГШ — порівняння між групами з ОЦ і ГШ у плода; РОЦ/ ВДК — порівняння між групами з ОЦ і ВДК у плода; РГШ/ ВДК — порівняння між групами із ГШ і ВДК у плода; \* — розрахунок проведений відносно кількості жінок із повторними вагітностями.

Таблиця 2

**Комплексні пренатальні обстеження при вродженій діафрагмальній килі і вадах розвитку передньої черевної стінки у плода, абс. (%)**

Оцінюваний критерій	Група залежно від патології у плода					
	ОЦ (n=150)	ГШ (n=152)	РОЦ/ГШ	ВДК (n=200)	РОЦ/ВДК	РГШ/ВДК
Багатоплідна вагітність	13 (8,7)	2 (1,3)	0,0032	3 (1,5)	0,0015	0,875
Множинні ВВР	62 (41,3)	19 (12,5)	<0,0001	47 (23,5)	0,0004	0,0089
Проведення інвазивних процедур	116 (77,3)	83 (54,6)	<0,0001	90 (45)	<0,0001	0,0747
ХП (у загальній групі/серед плодів із пренатально визначеним каріотипом)	32 (21,3)/ (27,6)	—	—	7 (3,5)/ (7,8)	<0,0001 0,0003	— —
ЗРП	—	61 (40,1)	—	15 (7,5)	—	<0,0001
Багатоводдя	—	13 (8,6)	—	55 (27,5)	—	<0,0001
Маловоддя	—	28 (18,4)	—	4 (2,0)	—	<0,0001
Середній термін первинного звернення, тиж. (M±σ)	18,46±7,20	23,8±7,0	<0,0001	27,37±7,20	<0,0001	<0,0001
Кількість випадків із раннім зверненням: — при ізольованій патології — при множинних ВВР — при ХП	118/150 (78,67) 40/54* (74,1) 45/62* (72,58) 31/32* (96,9)	81/152 (53,3) 72/133 (54,13) 9/19 (47,36) —	<0,0001 0,0118 0,0426 —	77/200 (38,5) 50/146 (34,2) 22/47 (46,8) 5/7 (71,43)	<0,0001 <0,0001 0,0081 0,0236	0,0058 0,0008 0,9679 —

Примітки: РОЦ/ ГШ — порівняння між групами з ОЦ і ГШ у плода; РОЦ/ ВДК — порівняння між групами з ОЦ і ВДК у плода; РГШ/ ВДК — порівняння між групами з ГШ і ВДК у плода; \* — не включено 2 випадки антенатальної загибелі плода з ОЦ.

чався у жінок при ГШ у плода, 73,68% пацієнток були віком до 24 років; при ОЦ і ВДК таких жінок відповідно було 32,7% і 33%. За наявності ОЦ і ВДК у плода середній вік жінок достовірно не відрізнявся, більшість пацієнток належала до вікових груп від 20 до 34 років. Звертає на себе увагу те, що при ОЦ у плода, яке зазвичай пов'язують зі старшим репродуктивним віком вагітних, в обстеженій популяції 39,3% жінок належало до вікової групи від 30 років, при ВДК таких жінок було 32%. Першою вагітність була у 69,1%, жінок при ГШ у плода, це узгоджується з їх молодшим віком. Варіанти закінчення попередніх вагітностей серед повторновагітних жінок в усіх трьох групах достовірно не відрізнялися; пологи в анамнезі мала більшість пацієнток. Звертає на себе увагу висока частота реєстрації репродуктивних втрат (позаматкові вагітності, мимовільні викидні, завмирання вагітностей) в усіх групах пацієнток.

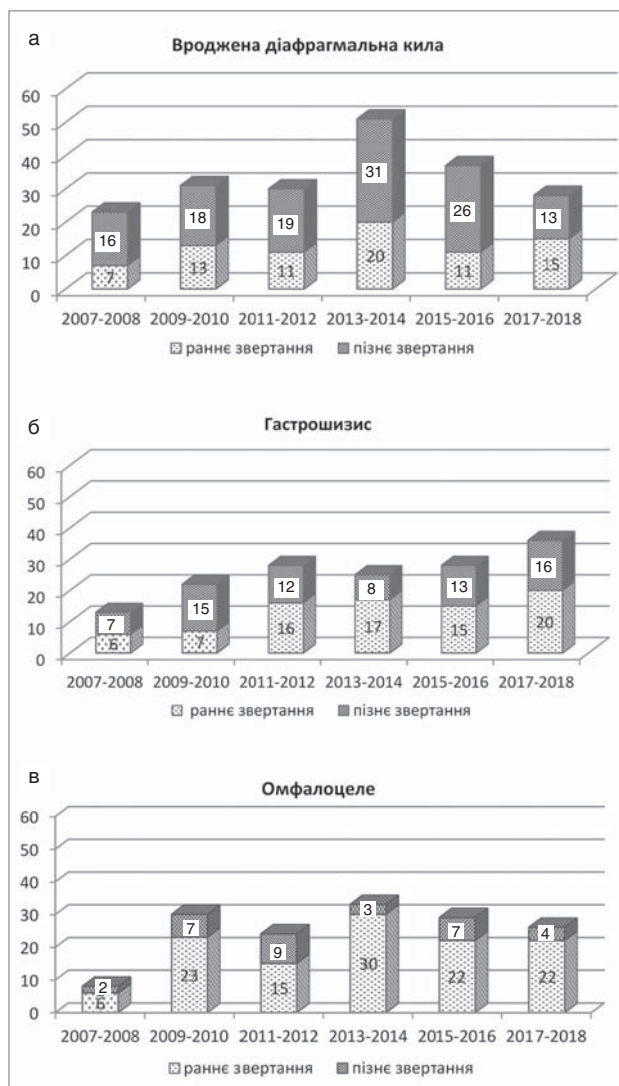
Порівняння даних комплексного пренатального обстеження дало змогу окреслити характерні риси для кожної патології (табл. 2). Максимальна частота асоційованих множинних вад розвитку та хромосомних аномалій реєструвалася при ОЦ у плода: ізольована вада визначалася лише в 36,0% (n=54), тоді як частка ізольованої патології при ВДК і ГШ становила відповідно 73,5% і 87,5% (відмінно-

сті статистично достовірні в усіх трьох групах). Інвазивні процедури для визначення каріотипу плода проводилися у 77,3% вагітних при ОЦ у плода, у 54,6% при ГШ і 45,0% при ВДК.

До характерних ознак, що достовірно частіше визначалися при ГШ у плода, можна віднести затримку росту плода (ЗРП) і маловоддя (відповідно 40,1% і 18,4%). Інші дослідники також вважають ЗРП типовим ускладненням при ГШ, що зустрічається в третині випадків або частіше [21]. Механізм порушення росту плода при ГШ остаточно не визначений, вірогідно важливу роль відіграє порушення абсорбції поживних речовин у кишечнику [20]. Розрахунок частоти ЗРП з ОЦ не проводився через високу частку випадків, обстежених лише в І триместрі.

При ВДК часто (27,5%) діагностувалося багатоводдя. Можна припустити, що дистопія органів, порушення ковтання та пасажу рідини в ШКТ плода призводять до поступового збільшення кількості навколоплодових вод.

Звертає на себе увагу частота багатоплідної вагітності (8,7%) у групі ОЦ у плода, яка достовірно перевищувала відповідний показник при двох інших патологіях (1,3% — у групі ГШ, 1,5% — у групі ВДК) і загальнопопуляційну частоту — в 1,56% [27]. Подібні дані наведені Hwang та Kousseff: у великому популяційному дослідженні частота багатопліддя при ОЦ становила 7,1%, при ГШ — 2,5% [17]. Можливі



**Рис.** Динаміка звернень пацієнток із (а) вродженою діафрагмальною кілою, (б) гастрошизисом та (в) омфалоцеле у плода за роками, абс.

причини подібної асоціації не встановлені і потребують подальшого вивчення.

Як зазначено вище, ВДК і ВВР ПЧС є комплексними вадами розвитку з високою клініко-анатомічною варіабельністю та, відповідно, різними перинатальними наслідками. Тому своєчасне звернення до закладу ІІІ рівня для уточнення діагнозу і прогнозу є вкрай важливим. Проведено порівняння термінів первинного звернення та частоту раннього звернення до відділення медицини плода при ОЦ, ГШ і ВДК, у тому числі залежно від наявності супутньої патології плода — структурної або хромосомної. Найменший середній термін первинного звернення ( $18,46 \pm 7,20$ ) виявлявся при ОЦ у плода, 78,67% пацієнток звернулося до 22 тиж. вагітності, що дало змогу своєчасно і в повному обсязі обстежити жінок для планування подальшого ведення вагітності; при

цьому наявність супутніх структурних аномалій не асоціювалося з більш раннім зверненням жінок (72,58% проти 74,1% при ізольованій патології). Подібна тенденція реєструвалася також при ГШ у плода: 54,13% вагітних були обстежені до 22 тиж. при ізольованій патології та 47,36% при множинних ВВР. При ВДК у плода визначалися найбільші середні терміни первинного звернення та найменша частка пацієнток зі своєчасним/раннім зверненням (38,5%), що є неприйнятним для подібної тяжкої патології з високим рівнем летальності. За наявності множинних ВВР при ВДК до 22 тиж. первинно обстежено 46,8% вагітних, при ізольованій патології — 34,2%, проте різниця не досягла статистичної значущості.

Серед випадків діагностованої хромосомної патології плода у відділенні своєчасно звернулися для обстеження 96,9% пацієнток з ОЦ у плода і 71,43% із ВДК, різниця статистично достовірна. За наявності ГШ у плода жодного випадку хромосомної патології не виявлено.

Розподіл ранніх і пізніх звернень пацієнток із ВДК, ГШ та ОЦ у плода за роками наведено на рис. 1.

Відсоток ранніх звернень у періоди 2007–2008, 2009–2010, 2011–2012, 2013–2014, 2015–2016 та 2017–2018 рр. при ВДК становив 30,4%, 41,9%, 36,7%, 39,2%, 29,7% і 53,6% відповідно, при ГШ — 46,2%, 31,8%, 57,1%, 68,0%, 53,6% і 55,6% відповідно, при ОЦ — 75,0%, 76,7%, 62,5%, 90,1%, 75,9% і 84,6%. При ГШ частка ранніх звернень помітно збільшилася після 2010 р., у подальшому за наявності певних коливань не була нижчою за 50,0%. При ОЦ частка ранніх звернень завжди була понад 60,0%, у 2013–2014 рр. своєчасно звернулася максимальна кількість (90,1%) вагітних, проте в подальшому цей показник дещо зменшився. При ВДК системи в коливаннях частоти ранніх звернень не знайдено, лише за останній період (2017–2018 рр.) частка пацієнток, які звернулися до 22 тиж. вагітності, досягла 53,6%. Наскільки цей показник є випадковим або ознакою позитивної тенденції покажуть подальші спостереження.

Визначення причин пізнього звернення в рамках цього дослідження не проводилося, також не визначалася частка пренатально виявлених випадків відносно всіх дітей, народжених із цими вадами розвитку. Зазвичай терміни звернення вагітних жінок при ВВР у плода до спеціалізованого закладу ІІІ рівня обумовлені низкою факторів. До найбільш впливових можна віднести терміни первинної діагностики, а також усвідомлен-



ня лікарями первинної та вторинної ланок важливості своєчасного скерування для поглиблених досліджень і спостереження в динаміці. Можна припустити, що ВДК пренатально діагностувалась гірше та в пізніші терміни. У літературі наводяться лише дослідження з визначенням розподілу пренатально та постнатально діагностованих випадків. За цими дослідженнями протягом значного періоду частка пренатально діагностованих випадків ВДК залишалася досить низькою в усьому світі і коливалася від 25,0% до 54,0% [8, 11, 15], лише дослідження останніх років повідомляють про вищий відсоток пренатально діагностованих випадків — понад 70,0% [28]. Незважаючи на виразну УЗ-семіотику ГШ і ОЦ, в деяких дослідженнях повідомляють про низьку частку пренатально діагностованих випадків — 56,0% — 61,8% — 69,0% [18, 25]. За даними інших авторів, частка пренатально виявлених випадків ВВР ПЧС сягає 95–96%, більшість випадків діагностується до УЗД у 20 тиж. [14]. Визначення якості пренатальної діагностики в Україні при різних вадах розвитку потребує додаткових досліджень.

## References/Література

- Antypkin YuH, Slepov OK, Veselskiy VL, Hordiienko Iu, Hrasukova NI, Avramenko TV, Soroka VP, Slepova LF, Ponomarenko OP. (2014). Suchasni orhanizatsiino-metodychni pidkhody do perynatalnoi diahnostyky ta khirurgichnoho likuvannya pryrodzhenykh vitalnykh vad rozvytku u novonarodzhenykh ditei v umovakh perynatalnoho tsentru. Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy. 20 (2): 189–199. [Антипкін ЮГ, Слепов ОК, Весельський ВЛ, Гордієнко ІЮ, Грасюкова Ні, Авраменко ТВ, Сорочка ВП, Слепова ЛФ, Пономаренко ОП. (2014). Сучасні організаційно-методичні підходи до перинатальної діагностики та хірургічного лікування природжених вітальних вад розвитку у новонароджених дітей в умовах перинатального центру. Журнал Національної академії медичних наук України. 20 (2): 189–199].
- Hordiienko Iu, Hrebinichenko HO, Tarapurova OM, Velychko AV. (2018). Varianty prenatalnoi ultrazvukovoi kartyny pry vrodzhenii diafrahmalnii kyli u ploda. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. (4): 12–21. [Гордієнко ІЮ, Гребініченко ГО, Тарапурова ОМ, Величко АВ. (2018). Варіанти пренатальної ультразвукової картини при вродженій діафрагмальній килі у плода. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. (4): 12–21]. URL: <http://rdrt.com.ua/index.php/journal/article/view/242>.
- Hordiienko Iu, Hrebinichenko HO, Tarapurova OM, Velychko AV, Nosko AO (2019). Varianty prenatalnoi ultrazvukovoi kartyny pry hastroshyzyi u ploda. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. (1): 19–28. [Гордієнко ІЮ, Гребініченко ГО, Тарапурова ОМ., Величко АВ, Носко АО (2019). Варіанти пренатальної ультразвукової картини при гастрози́зисі у плода. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. (1): 19–28]. URL: <http://rdrt.com.ua/index.php/journal/article/view/253>.
- Kabinet Ministriv Ukrainy. (2006). Pro realizatsiiu statti 281 Tsyvilnoho kodeksu Ukrainy. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 15.02.2006 No.144 (144–2006-n) [Кабинет Міністрів України. (2006). Про реалізацію статті 281 Цивільного кодексу України. Постанова Кабінету Міністрів України від 15.02.2006 №144 (144–2006-n)]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/144-2006-%D0%BF>.
- Luchak MV, Luk'ianenko NS, Kitsera NI, Kosmylina NS (2010). Analiz chastoty ta spektra sotsialno vahomykh pryrodzhenykh vad rozvytku shlunkovo-kyshkovoho traktu u Lvivskii oblasti za 2000–2007 roky. Zdorove rebenka. 6(27) [Лучак МВ, Лук'яненко НС, Кіщера Ні, Косміна НС (2010). Аналіз частоти та спектра соціально вагомих природжених вад розвитку шлунково-кишкового тракту у Львівській області за 2000–2007 роки. Здоров'я ребенка. 6 (27)]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15391>.
- Slepov OK, Gordienko Mu, Veselskiy VL, Tarapurova OM, Hrebinichenko GO, Soroka VP, Ponomarenko OP, Velychko AV. (2016). Prenatal diagnosis of gastroschisis in fetuses and newborns. Perinatologiya i pediatriya. 2(66): 70–76. [Слепов ОК, Гордієнко ІЮ, Весельський ВЛ, Тарапурова ОМ, Гребініченко ГО, Сорочка ВП, Пономаренко ОП, Величко АВ. (2016). Перинатальна діагностика гастрози́зису у плодів та новонароджених дітей. Перинатология и педиатрия. 2(66): 70–76]. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/perinatologiy\\_2016\\_2\\_18](http://nbuv.gov.ua/UJRN/perinatologiy_2016_2_18). doi 10.15574/PP.2016.66.70
- Slepov OK, Ponomarenko OP, Migur MYu, Grasyukova NI. (2019). Gastroschisis: classification. Paediatric surgery.Ukraine. 2(63): 50–56. [Слепов ОК, Пономаренко ОП, Мигур МЮ, Грасюкова Ні. (2019). Гастрози́зис: класифікація. Хірургія дитячого віку. 2(63): 50–56]. doi:10.15574/PS.2019.63.50
- Ackerman KG, Vargas SO, Wilson JA, Jennings RW, Kozakewich HP, Pober BR. (2012). Congenital diaphragmatic defects: proposal for a new classification based on observations in 234 patients. Pediatr Dev Pathol. 15 (4): 265–274.
- Bhat YR, Kumar V, Rao A. (2008). Congenital diaphragmatic hernia in a developing country. Singapore Med J. 49 (9): 715–718.
- Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H; EUROCAT Working Group. (2008). Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and

## Висновки

Порівняння результати комплексного пренатального обстеження показало, що максимальна частота поєднаних множинних вроджених вад розвитку та хромосомних аномалій визначалася при ОЦ у плода, також при цій патології визначалася асоціація з багатоплідними вагітностями. Отримані дані свідчать про високий рівень пренатальної діагностики ОЦ у плода та своєчасного скерування пацієнтів до закладу III рівня для дообстеження — передусім для каріотипування. На другому місці за частотою супутньої патології була ВДК; при цій патології спостерігалось найбільш пізніше звернення пацієнток до відділення медицини плода. При ГШ визначався найменший вік вагітних, найменша частота супутньої патології та висока частота ЗРП; раннє звернення відмічалось в більш ніж половині випадків. Уточнення факторів, що впливають на звернення пацієнток із вродженою патологією плода до закладів III рівня, потребує подальших досліджень.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

- Down's syndrome. *BJOG*. 115 (6): 689–696. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01700.x.
11. Brantberg A, Blaas HG, Haugen SE, Eik-Nes SH. (2005). Characteristics and outcome of 90 cases of fetal omphalocele. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 26 (5): 527–537.
  12. Brantberg A, Blaas HG, Salvesen KA, Haugen SE, Eik-Nes SH. (2004). Surveillance and outcome of fetuses with gastroschisis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 23 (1): 4–13. URL: <https://doi.org/10.1002/uog.950>.
  13. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. (2005). Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics*. 116 (3): e356-363.
  14. Feldkamp ML, Botto LD, Byrne JLB, Krikov S, Carey JC. (2016). Clinical presentation and survival in a population-based cohort of infants with gastroschisis in Utah, 1997–2011. *Am J Med Genet A*. 170A (2): 306–315. doi: 10.1002/ajmg.a.37437.
  15. Ferguson CC. (1955). Surgical emergencies in the newborn. *Can Med Assoc J*. 15; 72 (2): 75–82.
  16. Fleurke-Rozema H, van de Kamp K, Bakker M, Pajkrt E, Bilardo C, Sniijders R. (2017). Prevalence, timing of diagnosis and pregnancy outcome of abdominal wall defects after the introduction of a national prenatal screening program. *Prenat Diagn*. 37 (4): 383–388. doi: 10.1002/pd.5023.
  17. Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, Francannet C, Laurichesse-Delmas H, Jani J, Coste K, Deprest J, Labbe A, Sapin V, Lemery D (2007). Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 29 (3): 276–283. doi: 10.1002/uog.3863.
  18. Gallot D, Coste K, Francannet C, Laurichesse H, Boda C, Ughetto S, Vanlieferinghen P, Scheye T, Vendittelli F, Labbe A, Dechelotte PJ, Sapin V, Lemery D. (2006). Antenatal detection and impact on outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 12-year experience in Auvergne, France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1; 125 (2): 202–205. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.06.030.
  19. Garne E, Haeusler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M; Euroscan Study Group (2002, Apr). Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 19 (4): 329–333.
  20. Gordienko IY, Slepov OK, Tarapurova OM, Grebinichenko GO, Velichko AV. (2016). Impact of prenatal evaluation of congenital malformations in fetus on postoperative mortality. *The Journal of Maternal—Fetal & Neonatal Medicine*. 29 (1): 19.
  21. Hijkoop A, Peters NCJ, Lechner RL, van Bever Y, van Gils-Frijters APJM, Tibboel D, Wijnen RMH, Cohen-Overbeek TE, IJsselstijn H. (2019, Jan). Omphalocele: from diagnosis to growth and development at 2 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 104 (1): F18-F23. doi: 10.1136/archdischild-2017-314700.
  22. Hwang PJ, Kousseff BG. (2004). Omphalocele and gastroschisis: an 18-year review study. *Genet Med*. 6 (4): 232–236.
  23. Ionescu S, Mocanu M, Andrei B, Bunea B, Carstoveanu C, Gurita A, Tabacaru R, Licsandru E, Stanescu D, Selleh M. (2014). Differential diagnosis of abdominal wall defects — omphalocele versus gastroschisis. *Chirurgia (Bucur)*. 109 (1): 7–14.
  24. Kamil D, Tepelmann J, Berg C, Heep A, Axt-Fliedner R, Gembruch U, Geipel A. (2008, Mar). Spectrum and outcome of prenatally diagnosed fetal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 31 (3): 296–302. doi: 10.1002/uog.5260.
  25. Langer JC, Bell JG, Castillo RO, Crombleholme TM, Longaker MT, Duncan BW, Bradley SM, Finkbeiner WE, Verrier ED, Harrison MR. (1990 Nov). Etiology of intestinal damage in gastroschisis. II. Timing and reversibility of histological changes, mucosal function, and contractility. *J Pediatr Surg*. 25 (11): 1122–1126.
  26. Nelson DB, Martin R, Twickler DM, Santiago-Munoz PC, McIntire DD, Dashe JS. (2015, Dec). Sonographic Detection and Clinical Importance of Growth Restriction in Pregnancies With Gastroschisis. *J Ultrasound Med*. 34 (12): 2217–2223. doi: 10.7863/ultra.15.01026.
  27. Raboei EH. (2008). The role of the pediatric surgeon in the perinatal multidisciplinary team. *Eur J Pediatr Surg*. 18 (5): 313–317. doi: 10.1055/s-2008-1038641.
  28. Russo FM, Cordier AG, De Catte L, Saada J, Benachi A, Deprest J; Workstream Prenatal Management, ERNICA European reference network. (2018). Proposal for standardized prenatal ultrasound assessment of the fetus with congenital diaphragmatic hernia by the European reference network on rare inherited and congenital anomalies (ERNICA). *Prenat Diagn*. 38 (9): 629–637. doi: 10.1002/pd.5297.
  29. Smith LK, Manktelow BN, Draper ES, Boyle EM, Johnson SJ, Field DJ. (2014). Trends in the incidence and mortality of multiple births by socio-economic deprivation and maternal age in England: population-based cohort study. *BMJ Open*. 3; 4 (4): e004514. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004514.
  30. Snoek KG, Peters NCJ, van Rosmalen J, van Heijst AFJ, Eggink AJ, Sikkels E, Wijnen RM, IJsselstijn H, Cohen-Overbeek TE, Tibboel D. (2017 Jul). The validity of the observed-to-expected lung-to-head ratio in congenital diaphragmatic hernia in an era of standardized neonatal treatment; a multicenter study. *Prenat Diagn*. 37 (7): 658–665. doi: 10.1002/pd.5062.
  31. Sweed Y, Puri P. (1993). Congenital diaphragmatic hernia: influence of associated malformations on survival. *Arch Dis Child*. 69 (1 Spec No): 68–70.
  32. Melov SJ, Tsang I, Cohen R, Badawi N, Walker K, Soundappan SSV, Alahakoon TL. (2018). Complexity of gastroschisis predicts outcome: epidemiology and experience in an Australian tertiary centre. *BMC Pregnancy Childbirth*. Vol. 18 (1): 222. URL: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1867-1>.
  33. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung K-Y, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W on behalf of ISUOG Clinical Standards Committee. (2011). Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 37 (1): 116–126. URL: <https://doi.org/10.1002/uog.8831>.
  34. Sawicka E, Wieprzowski L, Jacyznska R, Maciejewski T. (2013). Wplyw wybranych czynnikow na przebieg leczenia i rokowanie u noworodkow z wrodzonym wytrzewieniem na podstawie doswiadczen wlasnych *Developmental Period Medicine*. XVII/3, 17: 37–46.
  35. Shanmugam H, Brunelli L, Botto LD, Krikov S, Feldkamp ML. (2017). Epidemiology and Prognosis of Congenital Diaphragmatic Hernia: A Population-Based Cohort Study in Utah. *Birth Defects Res*. 1; 109 (18): 1451–1459. doi: 10.1002/bdr2.1106.
  36. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Zodzika J, Donders GG. (2012 Feb). Adaptive changes in the splenic artery and left portal vein in fetal growth restriction. *J Ultrasound Med*. 31 (2): 223–229.
  37. Zhang S, Lei C, Wu J, Sun H, Yang Y, Zhang Y, Sun X. (2017 Sep). A Retrospective Study of Cytogenetic Results From Amniotic Fluid in 5328 Fetuses With Abnormal Obstetric Sonographic Findings. *J Ultrasound Med*. 36 (9): 1809–1817. doi: 10.1002/jum.14215.

### Відомості про авторів:

**Гребінченко Ганна Олександрівна** — к.мед.н., ст. дослідник, ст.н.с. відділення медицини плода ДУ «ПАГ 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>.  
Стаття надійшла до редакції 02.12.2019 р.; прийнята до друку 15.03.2020 р.

УДК 618.15-002:616.992.282-08-039.34УДК

## Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, О.М. Кравець, А.О. Тарнавська Роль дуальної терапії в лікуванні повторного епізоду вульвовагінального кандидозу

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 27-33; doi 10.15574/PP.2020.81.27

**For citation:** Davydova IuV, Lymanska AY, Kravets OM, Tarnavska AA. (2020). Role of dual therapy on the repeated episode of vulvovaginal candidiasis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 27-33. doi 10.15574/PP.2020.81.27

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) — одна з найчастіших інфекцій жіночих статевих шляхів, асоційована переважно з *Candida albicans*. Різні види *Candida* виявляються у 10–20% здорових жінок фертильного віку в сечостатевих органах. На сьогодні вивчаються фактори впливу на еволюцію дріжджової інфекції від колонізації до клінічної симптоматики, що включають сприйнятливість, запальні реакції, дисбаланс вагінальної мікробіоти. У 75% жінок протягом життя спостерігається епізод повторного ВВК, а у 5–10% — рецидивний вульвовагінальний кандидоз. Під час вагітності кандидоз сечостатевих органів зустрічається у 2–3 рази частіше, ніж у невагітних жінок.

**Мета** — проаналізувати ефективність впливу дуальної терапії на профілактику повторного епізоду вагінального кандидозу.

**Пацієнти та методи.** Обстежено та проліковано 52 жінки, які мали перший епізод кандидозу під час вагітності (отримали відповідне лікування) та повторний епізод у перші 3 місяці післяпологового періоду. Проведено культуральний метод, а також мікроскопію вагінального мазка, пофарбованого за Грамом, що дало змогу виявити супутню грибам мікрофлору, і це вплинуло на вибір раціональної етіотропної терапії. У всіх 52 жінок виявлено *C. albicans* (92,3%), *C. glabrata* (3,8%), *C. crusei* (1,9%), *C. dubliniensis* (1,9%), а також патологічну флору, різке зниження рівнів лактобацил.

**Результати.** Враховуючи потенційно загрозливий наслідок кандидозу для вагітної та плода, вкрай важливим є ефективне лікування першого гострого епізоду кандидозу під час вагітності. Для цього слід провести адекватне обстеження, яке дасть змогу правильно обрати препарат і встановити тривалість лікування.

**Висновки.** Дуальна терапія препаратом комплексної дії на мікст-інфекцію та підтримка його ефективності терапією супроводу має доведену задоволеність пацієнток, що становить 96,2%.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вагітність, вульвовагінальний кандидоз, дуальна терапія.

### Role of dual therapy on the repeated episode of vulvovaginal candidiasis

Iu.V. Davydova, A.Yu. Limanskaya, O.M. Kravets, A.A. Tarnavska

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

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is one of the most common infections of female genital tract and is mainly associated with *Candida albicans*, different types of *Candida* are found in 10–20% of healthy women of childbearing age in the genitourinary organs. Currentl, the factors that influence the evolution of yeast infection from colonization to clinical symptoms, including susceptibility, inflammatory reactions, and imbalance of vaginal microbiota, are being studied. 75% of women experience an repeated episode of VVC, and 5–10% of women experience recurrent vulvovaginal candidiasis. During pregnancy, candidiasis of the genitourinary organs occurs 2–3 times more often than in non-pregnant women.

**Purpose** — to conduct an analysis of the effectiveness of the dual therapy influence on the recurrent episode of vaginal candidiasis.

**Patients and methods.** We examined and treated 52 women who had a first episode of candidiasis during pregnancy (they received short-term treatment) and next episode in the first three months of the postpartum period. The cultural method and the microscopy of a vaginal smear, gram-stained, were performed, revealed the microflora which accompanies fungi, that influenced on the choice of rational aetiotropic therapy. In all 52 women we revealed different strains: *C. albicans* (92.3%), *C. glabrata* (3.8%), *C. crusei* (1.9%), *C. dubliniensis* (1.9%), as well as the presence of pathological flora, a significant reduction of lactobacilli levels.

**Results.** Given the potentially threatening effects of candidiasis on pregnancy and the fetus, it is essential to effectively treat the first acute episode of pregnancy during pregnancy, which is possible if adequate examination is made to select the drug correctly and to determine the duration of treatment.

**Conclusions.** Carrying out dual (combined vaginal tablets and multistrain probiotic) therapy with a compound action on mixed infection and maintaining its effectiveness with accompanying therapy has a proven patient satisfaction rate of 96.2%.

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 this Institute. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** pregnancy, vulvovaginal candidiasis, dual treatment.

### Роль дуальной терапии в лечении повторного эпизода вульвовагинального кандидоза

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, О.М. Кравец, А.А. Тарнавская

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

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) — одна из самых частых инфекций женских половых путей и в основном ассоциируется с *Candida albicans*. Различные виды *Candida* обнаруживаются у 10–20% здоровых женщин детородного возраста в мочеполовых органах. На сегодня изучаются факторы влияния на эволюцию дрожжевой инфекции от колонизации к клинической симптоматике, включающие восприимчивость, воспалительные реакции, дисбаланс вагинальной микробиоты. У 75% женщин в течение жизни наблюдается эпизод повторного ВВК, а у 5–10% — рецидивирующий ВВК. Во время беременности кандидоз мочеполовых органов встречается в 2–3 раза чаще, чем у небеременных женщин.

**Цель** — проанализировать эффективность влияния дуальной терапии на профилактику повторного эпизода вагинального кандидоза.

**Пациенты и методы.** Проведено обследование и лечение 52 женщин, которые имели первый эпизод кандидоза во время беременности (получили соответствующее лечение) и повторный эпизод в первые три месяца послеродового периода. Проведен культуральный метод, а также микроскопия влагалищного мазка, окрашенного по Граму, что позволило выявить сопутствующую грибам микрофлору, что повлияло на выбор рациональной

етиотропної терапії. У всіх 52 жінок виявлено *C. albicans* (92,3%), *C. glabrata* (3,8%), *C. crusei* (1,9%), *C. dubliniensis* (1,9%), а також присутність патологічної флори, різке зниження рівней лактобацилл.

**Результати.** Учитывая потенціально угрожающие последствия кандидоза для беременной и плода, крайне важно эффективно лечить первый острый эпизод кандидоза во время беременности. Для этого необходимо провести адекватное обследование, которое позволит правильно выбрать препарат и определить длительность лечения.

**Выводы.** Проведение дуальной терапии препаратом комплексного действия на микст-инфекцию и поддержка его эффективности терапией сопровождения характеризуются значительной удовлетворенностью пациенток, которая составляет 96,2%.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** беременность, вульвовагинальный кандидоз, дуальная терапия.

## Актуальність

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) — Одна з найчастіших інфекцій жіночих статевих шляхів, асоційована переважно з *C. albicans*. Різні види *Candida* виявляються у 10–20% здорових жінок фертильного віку в сечостатевих органах. На сьогодні вивчаються фактори впливу на еволюцію дріжджової інфекції від колонізації до клінічної симптоматики, що включають сприйнятливість, запальні реакції, дисбаланс вагінальної мікробіоти [9, 12].

Слід зазначити, що у 75% жінок протягом життя спостерігається епізод повторного ВВК а у 5–10% усіх жінок — рецидивний вульвовагінальний кандидоз (РВВК), критерієм встановлення даного діагнозу є  $\geq 4$  епізодів ВВК за рік [12, 13].

Під час вагітності кандидоз сечостатевих органів зустрічається в 2–3 рази частіше, ніж у невагітних жінок. Висока частота виникнення вагінального кандидозу в період гестації обумовлена низкою факторів: змінами гормонального балансу; накопиченням глікогену в епітеліальних клітинах піхви; імуносупресивною дією високого рівня прогестерону і наявністю в сироватці крові фактора імуносупресії, пов'язаного з глобулінами. Також встановлено прямий зв'язок між терміном гестації і частотою виникнення вагінального кандидозу [7, 9, 15].

Під час вагітності вагінальний кандидоз може перебігати безсимптомно, що, поряд зі збільшенням числа факторів ризику і широким поширенням кандидозної інфекції, появою нових даних про патогенез на тлі імунодефіцитних станів, призвело до складності профілактики та лікування кандидозу в цей період. Слід наголосити, вагітні та породіллі з вагінальним кандидозом можуть бути джерелом як внутрішньоутробного, так і постнатального інфікування новонароджених. За останні 20 років частота кандидозу серед доношених новонароджених зросла з 1,9% до 15,6% [2, 7, 9, 12, 13, 17].

Патогенез вагінального кандидозу. Так, виділяють певні етапи розвитку кандидозу: прикріплення (адгезія) грибів до поверхні сли-

зової оболонки з її колонізацією, занурення (інвазія) в епітелій, подолання епітеліального бар'єру слизової оболонки, проникнення в сполучну тканину, подолання тканинних і клітинних захисних механізмів, проникнення в судини, гематогенна дисемінація з ураженням різних органів і систем. Значну роль у патогенезі кандидозу відіграє стан імунної системи жінки, збалансованість вагінальної мікробіоти [9, 12].

На окрему увагу заслуговує адгезивна здатність лактобацилл до епітеліальних клітин, яка реалізується в запобіганні діареї, зокрема антибіотик-асоційованої, модуляції кишкової флори, підвищенні толерантності до лактози, зниженні рівня холестерину в сироватці крові, пригніченні патогенів і підвищенні імунної системи. Для максимізації цих функцій штами *Lactobacillus* повинні бути здатні до адгезії та колонізації шлунково-кишкового тракту. Тому одним із важливих критеріїв відбору пробіотичних бактерій, а також препарату для відновлення власної флори, є здатність прилипати до епітеліальних клітин кишкового тракту.

Адгезія — це специфічна взаємодія між поверхневими компонентами лактобактерій та кишковою поверхнею, яка відображає здібності лактобактерій зв'язуватися з різними поверхневими компонентами, включаючи (ліпо) тейхоеві кислоти, полісахариди та білки. Саме поверхневі білки відіграють важливу роль у приєднанні лактобактерій до епітеліоцитів. Ідентифіковано багато різноманітних груп цих поверхневих білків. Білки, що містять локус розпізнавання С-кінцевої сортази (LPXTG) різних штамів *Lactobacillus*, зв'язуються із клітинами слизу та епітелію, а інші адгезини, включаючи білок SpBP, що зв'язує колаген, білок MarA, що зв'язує муцин, та білки FbpA, що зв'язують фібрoneктин, прикріплюються до білків позаклітинного матриксу, таких як колаген, ламін і фібрoneктин.

Останнім часом виявлено багато нових білків на зовнішній клітинній поверхні різних штамів *Lactobacillus*: фактор подовження Tu,



шапероніновий білковий комплекс GroEL та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа (GAPDH), за участю яких білки лактобацил можуть зв'язуватися з компонентами позаклітинного матриксу, що і допомагає їм прилипати до клітин організму-господаря. Оскільки канонічні функції цих білків усередині клітини знаходяться у важливих клітинних процесах, таких як гліколіз, синтез білка та шаперони, створення мутаційного вибивання неможливо. Таким чином, у небагатьох дослідженнях наведені прямі експериментальні докази ролі цих білків клітинної поверхні в адгезії лактобактерій до клітин-господарів. Найвища здатність до адгезії виявлена у *L. plantarum* [6, 8].

Окрім того, *Lactobacillus fermentum* – гетероферментативна лактобацила, яка має статус GRAS (Generally Regarded As Safe, вважається загалом безпечним) і володіє корисними властивостями, такими як імуномодуляція, зниження рівня холестерину, зменшення виразності симптомів, спричинених респіраторними захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів [18].

До беззаперечної ефективності *L. fermentum* належить те, що вона виживає при шлунковому транзиті, щільно прилягає до епітеліальних клітин кишечника, позаклітинного матриксу, а в деяких випадках, як відомо, колонізується і зберігається в кишечнику. *L. fermentum* МТСС 8711 має потенційні пробіотичні властивості, такі як толерантність до кислот, жовчі та  $\beta$ -галактозидазна активність. Здатність пробіотичної бактерії прилипати до епітеліальних клітин кишечкового тракту є абсолютно необхідною умовою встановлення колонізації, а ефективна колонізація *L. fermentum* може гальмувати та виключати діяльність шлунково-кишкових збудників [19, 20].

Здатність бактеріальної адгезії до епітеліальних клітин людини може бути оцінена за допомогою аналізу на адгезію *in vitro* за допомогою клітин Caco-2. Ці клітини карциноми товстої кишки при повній диференціації мають характеристики зрілих ентероцитів з функціональними щітковими рамками мікроворсинок і верхівкових гідролаз. Таким чином, вона стала рутинною моделлю для проведення експериментів на адгезію бактерій та інвазії. Так, у дослідженні [18] виявлено, що *L. fermentum* 8711 має потенційну властивість адгезії до клітин Caco-2, а оцінка адгезованих бактеріальних клітин становила

$1,0 \times 10^7$  КУО/мл. Примітно, що інгібіторний вплив *L. fermentum* на адгезію MRSA становив 96,5%, а пригнічення адгезії MRSA *L. fermentum* може не бути виключно наслідком конкуренції за рецептори епітеліальних клітин. Важливу роль грають такі явища, як мікробний антагонізм антимікробних речовин, вироблених *L. Fermentum* [19, 21, 22].

Геном *L. fermentum* 8711 був секвенований [19], було винайдено ген, що кодує білок синтезу коліцину V та два гени, що кодують білки холіну. Ці білки можуть бути відповідальними за кращу живучість лактобацили в конкурентних умовах. Також виявлено 98 можливих адгезинів з геному *L. fermentum* 8711. Функціональна характеристика цих білків може допомогти зрозуміти молекулярні механізми адгезії *L. fermentum* та їх роль у виключенні збудників з клітин кишечника [20, 21].

Тому, вибір пробіотиків, які можуть витіснити конкретний збудник, був би логічним терапевтичним підходом для лікування інфекцій, спричинених шлунково-кишковими збудниками, а також збудників, що атакують верхні та нижні дихальні шляхи. Це, імовірно, важливо при подоланні ускладнень з боку респіраторного тракту після застосування в тому числі і ШВЛ.

Застосування антибіотиків, імунодепресантів, кортикостероїдів, наявність цукрового діабету, запальних захворювань кишечника призводять до втрати динамічної рівноваги між грибами, що не можуть проникнути в глибші шари слизової оболонки, і макроорганізмом, що стримує їх, але не здатний повністю елімінувати збудник, що призводить або до загострення захворювання, або до ремісії чи одужання [12, 16].

З урахуванням стану піхвового мікроценозу виділяють три форми кандидозної інфекції піхви:

1. Безсимптомне кандидоносійство, при якому немає клінічних ознак захворювання, дріжджеподібні гриби виявляються в низькому титрі (менш  $10^4$  КУО/мл), а у складі мікробних асоціантів вагінального мікроценозу абсолютно домінують лактобацили в помірно великій кількості.

2. Істинний кандидоз, при якому гриби відіграють роль монозбудника, викликаючи клінічно виражену картину вагінального кандидозу. При цьому у вагінальному мікроценозі у високому титрі наявні гриби *Candida* (понад  $10^4$  КУО/мл) поряд із високим титром лактобацил (понад  $10^6$  КУО/мл) за відсутності діагно-

стично значущих титрів інших умовно-патогенних мікроорганізмів.

3. Оверлап вагінального кандидозу та бактеріального вагінозу, при якому дріжджеподібні гриби беруть участь у полімікробних асоціаціях як збудники захворювання. У цьому разі дріжджеподібні гриби (частіше у високому титрі) виявляються на тлі великої кількості (понад  $10^9$  КУО/мл) облігатних анаеробних бактерій і гарднерел за різкого зниження концентрації або за відсутності лактобацил [9].

Розрізняють три клінічні форми генітального кандидозу:

1. Кандидоносійство.

2. Гострий урогенітальний кандидоз.

3. Хронічний (рецидивний) урогенітальний кандидоз [12].

Однією з основних особливостей перебігу генітального кандидозу є часте поєднання кандидоінфекції з бактеріальною умовно-патогенною флорою, якій притаманна висока ферментативна і літична активність, що створює сприятливі умови для інвазії грибів у тканини.

На сьогодні за результатами експериментів *in vitro* доведено, що деякі штами лактобактерій пригнічують приєднання і/або ріст *C. albicans*. Так, Osset et al. встановили, що 8 із 15 досліджених лактобактерій значно інгібували адгезію *C. albicans* Y18 до клітин піхви, а Strus et al. виявили, що *Lactobacillus delbrueckii*, який виробляє значну кількість  $H_2O_2$ , гальмує ріст *C. albicans* сильніше і швидше, ніж багато інших досліджених штамів, виділених із піхви здорових жінок, тоді як *Lactobacillus plantarum*, яка не виробляє  $H_2O_2$ , має найтривалішу інгібіторну активність. Схильність *C. albicans* до клітин епітелію піхви, зібраних у тих самих жінок, значно зменшилася в разі додавання *L. acidophilus* порівняно зі схильністю, яка спостерігалася за наявності лише *Candida*. Тісне прилягання до піхви є важливим фактором вірулентності *C. albicans*; таким чином, зниження її схильності може запобігти ВВК. Коагрегація лактобактерій з *Candida* також може бути важливою для профілактики проти вагінальних інфекцій, запобігаючи зв'язуванню *Candida* з рецепторами піхвового епітелію [5, 10, 11, 14, 16].

Лікування вагінальними протигрибковими засобами гострих неускладнених випадків є ефективним лише у 80–90% жінок. Однак показники резистентності до азолів перевищують 15% у жінок із повторними ВВК. Проти-

грибкова резистентність, рецидиви інфекції та мікст-інфекції грибів з іншою патогенною флорою (у тому числі з найпростішими, тобто трихомонадами) є ключовими питаннями для пошуку альтернативних втручань у профілактиці та лікуванні ВВК [5, 10, 14, 16].

Імунну систему можна розділити на дві загальні складові: вроджений (природний або неспецифічний) та адаптаційний (набутий або специфічний) імунітет, які працюють синергічно. В організмі жінки важливим є імунітет слизового (місцевого) типу, де взаємодіють складні масиви клітин і молекул, щоб забезпечити захист від ураження патогенними мікробами (бактеріями, вірусами, паразитами) [4].

Здорова мікробіота кишечника відіграє важливу роль у нормальній регуляції кишечника та гомеостазі, впливаючи на ріст та виживання епітелію, вроджений та адаптаційний розвиток імунітету, а також на його регуляцію. Використання лактобактерій як пробіотиків у терапії супроводу потребує чітко налаштованого відбору біологічно релевантних штамів та всебічного усвідомлення його впливу на елементи імунної системи [1].

Слизові поверхні включають поверхневу оболонку шлунково-кишкового, дихального і сечостатевого трактів, де відбуваються зустрічі з антигенами або інфекційними агентами. Епітеліальні клітини стають первинним фізичним бар'єром, які створюють селективну клітинну межу, саме їх визнають головним інтерфейсом взаємодії з мікробіотою, ініціації імунних реакцій. Лактобацили беруть участь в анатомічному та функціональному розвитку імунітету слизової, опосередкованої внутрішньо-епітеліальними лімфоцитами та іншими імуномодулюючими клітинами (клітини, що продукують цитокіни, фагоцитарні клітини, келихоподібні клітини, клітини, що секретують IgA). Багато пробіотичних штамів після адгезії та колонізації кишечника можуть маніпулювати імунною системою слизової оболонки господаря шляхом секреції «імуномодулінів», які впливають на сигнальні шляхи клітин, а дендритні клітини можуть самі виступати через інтактні епітеліальні щільні з'єднання та навіть поглинати бактерії. Доведено, що введення коменсальних або пробіотичних бактерій впливає на Пеєрові залози через асоціацію із S-IgA. Інші пробіотичні бактерії сприяють утворенню та поліпшенню регуляції регуляторних DC та Т-клітин, і це пов'язано із збільшен-

ням продукції регуляторних цитокінів TGF $\beta$ , зокрема IL-10. Таким чином, лактобактерії впливають на різні відділи імунної системи слизової кишки [1, 3, 4].

Усе це обумовлює застосування дуального впливу на дріжджову інфекцію — препарату комплексної дії (Неотризол) безпосередньо на збудники в піхві у поєднанні з терапією супроводу мультиштамовим синбіотиком (Пробіз Феміна). До складу препаратів входять орнідазол 500 мг, міконазолу нітрат 100 мг, неоміцину сульфат 100 мг, преднізолон 3 мг; а також *Lactobacillus acidophilus* 2,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus rhamnosus* 2,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus casei* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus reuteri* 2,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus plantarum* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, *Lactobacillus fermentum* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, *Bifidobacterium bifidum* 1,0x10<sup>9</sup> КУО, усього 10x10<sup>9</sup> КУО живих пробіотичних організмів.

**Мета** дослідження — проаналізувати ефективність дуального впливу на повторний епізод вагінального кандидозу.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження і лікування 52 жінок, які мали перший епізод кандидозу під час вагітності (отримали відповідне лікування) і повторний епізод у перші 3 місяці післяпологового періоду. Проведено культуральний метод, а також мікроскопію вагінального мазка, пофарбованого за Грамом, що дало змогу виявити супутню мікрофлору, що вплинуло на вибір раціональної етіотропної терапії.

Самостійне повідомлення про свербіж, вульварну болючість/подроздрення та печучий біль у вульві, виділення із піхви, еритему вульви та її набряк оцінено за допомогою напівкількісної шкали (0 — відсутня, 1 — легка, 2 — помірна та 3 — сильна). Також проведено оцінку ефективності і переносимості препарату з використанням напівкількісної шкали (0 — неадекватна, 1 — справедлива, 2 — хороша, 3 — дуже хороша), враховано оцінку жінками складових лікування, їх переносимість і задоволення ефективністю лікування, для цього використано анкету щодо задоволення лікуванням лікарськими засобами (TSQM, версія 1.4), яка дає результати за чотирма шкалами — побічні ефекти, ефективність, зручність і загальне задоволення [2, 17, 11].

Усім жінкам призначено Неотризол внутрішньо в піхву по 1 свічці на ніч протягом 8 днів, а також терапію супроводу Пробіз Феміна по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

З анамнезу встановлено, що під час вагітності у 42 жінок (1-ша група) кандидоз виявлений у II триместрі (мікроскопія вагінального мазка), проведена терапія гострого кандидозу, але в III триместрі у них відбувся рецидив захворювання, повторне лікування; а у 10 жінок (2-га група) кандидоз виявлений у III триместрі (мікроскопія вагінального мазка), проведена терапія гострого кандидозу. В обох групах після лікування на амбулаторному етапі, на жаль, не проведений контроль мікроскопії вагінального мазка після лікування. Усі жінки після пологів виписані в належний термін для амбулаторного спостереження, їм надані рекомендації звернутися для обстеження і лікування за наявності рецидиву кандидозу.

У всіх 52 жінок виявлено *C. albicans* (92,3%), *C. glabrata* (3,8%), *C. crusei* (1,9%), *C. dublimiensis* (1,9%), а також патологічну флору, різке зниження рівнів лактобацил.

Так, у 1-й групі мікст-інфекцію з бактеріальною флорою виявлено у 30 (71,4%) жінок, а мікст-інфекцію з умовно патогенною флорою — у 12 (28,6%) пацієнток. У 2-й групі аналогічні показники становили 30,0% і 70,0% відповідно. Таким чином, для визначення належного методу лікування потрібно провести комбіноване обстеження культуральним методом і мікроскопію вагінального мазка.

Проведене дослідження чутливості *Candida* до основних антимікотиків виявило, що в жінок 1-ї групи чутливість до клотримазолу та флуконазолу становила 33,3% і 40,5% відповідно, а до міконазолу — 90,5%. У жінок 2-ї групи ці показники дорівнювали 40,0%, 30,0% і 80,0% відповідно. Таким чином, відсутність контролю чутливості до антимікотиків під час лікування першого (гострого) епізоду кандидозу може унеможливити повноцінну елімінацію збудника та привести до рецидивів.

Дані стосовно тривалості позитивного результату лікування наведено в таблиці 1. До позитивного результату лікування включено дані щодо самооцінки жінками їхнього стану за напівкількісною шкалою та отримано показники культурального методу дослідження і мікроскопії вагінального мазка.

Таблиця 1  
Показники позитивного результату лікування в жінок досліджуваних груп (абс./%)

Група	15 днів	30 днів	45 днів
1-ша група	42/(100)	42/(100)	40/(95,2)
2-га група	10/(100)	10/(100)	10 (100)

Таблиця 2  
Аналіз задоволеності пацієнток лікуванням

Параметр	Загальна кількість пацієнток	Частка пацієнток у когорті	%
Ефективність	52	52	100
Відсутність побічних ефектів	52	52	100
Зручність	52	46	88,5
Сумарна задоволеність	52	50	96,2

За даними таблиці 1, позитивний результат настає швидко, після закінчення курсу, а тривалість ефекту становить 95,2–100%, що свідчить про високу ефективність терапії, підтверджену лабораторно.

У таблиці 2 наведено дані щодо задоволеності жінок лікуванням.

За даними таблиці 2, переважна більшість жінок повідомила про ефективність лікування, відсутність побічних ефектів і високу сумарну задоволеність.

## Дискусія

Вульвовагінальний кандидоз — поширена інфекція серед жінок, пов'язана зі значною захворюваністю та витратами на охорону здоров'я. Так, за даними Фоксман та ін., у США від 6,5% до 8% жінок віком від 18 років вказали на  $\geq 1$  та  $\geq 4$  епізоди ВВК протягом 2 місяців і за рік до обстеження. Утім, загальна річна вартість лікування ВВК становить 1,8 млрд доларів. Таким чином, високий рівень захворюваності та пов'язані з нею витрати на охорону здоров'я пацієнток

із ВВК вказують на необхідність розроблення ефективних засобів для його профілактики й лікування повторних епізодів [14, 15, 16, 17].

У дослідженні доведено ефективність дуального підходу до лікування повторного епізоду ВВК (вагінальні таблетки і мультиштамовий синбіотик Пробізі Феміна). Однак у цьому дослідженні, як і в більшості відповідних клінічних досліджень стосовно застосування пробіотиків для лікування повторного ВВК, невелика вибірка, а також немає контрольної групи (плацебо). Тому потрібні масштабні дослідження, які б довели ефективність пробіотиків у лікуванні кандидозу та профілактики його рецидивів, що дасть змогу рекомендувати таке лікування в широкій медичній практиці.

## Висновки

Враховуючи потенційно загрозові наслідки кандидозу для вагітної та плода, вкрай важливим є ефективне лікування першого (гострого) епізоду кандидозу під час вагітності. Для цього слід провести адекватне обстеження, яке дасть змогу правильно обрати препарат і визначити тривалість лікування.

Враховуючи зростання антифунгальної резистентності, значну роль позитивного впливу пробіотиків на відновлення власної мікробіоти кишечника та піхви для підвищення ефективності лікування і тривалості позитивного результату, необхідно додати до терапії супроводу мультиштамовий синбіотик Пробізі Феміна.

Дуальна терапія препаратом комплексної дії на мікст-інфекцію та підтримка його ефективності терапією супроводу має доведену задоволеність пацієнток, яка становить 96,2%.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Ashraf R, Shah NP. (2014). Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 54: 938–956.
- Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL et al. (2004). Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2: 12.
- Bienenstock J, Gibson G, Klaenhammer TR, Walker AW, Neish AS. (2013). New insights into probiotic mechanisms A harvest from functional and metagenomic studies. *Gut Microbes*. 4: 1–7.
- Boirivant M, Strober W. (2007). The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol*. 23: 679–692.
- Borges S, Silva J, Teixeira P. (2014). The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet*. 289: 479–489.
- Choi SB, Lew LC, Yeo SK, Nair Parvathy S, Liong MT. (2015). Probiotics and the BSH-related cholesterol lowering mechanism: a Jekyll and Hyde scenario. *Crit. Rev. Biotechnol*. 35: 392–340.
- De Seta F, Parazzini F, De Leo R, Banco R, Maso GP, De Santo D et al. (2014). Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 182: 136–139.
- Dhanani AS, Bagchi T. (2013). The expression of adhesin EF-Tu in response to mucin and its role in Lactobacillus adhesion and competitive inhibition of enteropathogens to mucin. *J. Appl. Microbiol*. 115: 546–554.
- Dovnik A, Golle A, Novak D, Arko D, Takac I. (2015). Treatment of vulvo-vaginal candidiasis: a review of literature. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 24: 5–7.
- Hill C, Guarner F, Reid G et al. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 11: 506–514.



11. Kumar RN, Kirking DM, Hass SL, Vinokur AD, Taylor SD, Atkinson MJ, McKercher PL (2007). The association of consumer expectations, experiences and satisfaction with newly prescribed medications. *Qual Life Res.* 16 (7): 1127–1136.
12. Mendling W, Brasch J, Cornely OA, Effendy I, Friese K, Ginter-Hanselmayer G et al. (2015). Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072). S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses.* 58: 1–15. doi: 10.1111/myc.12292.
13. Murina F, Graziottin A, Felice R et al. (2011). The recurrent vulvovaginal candidiasis: proposal of a personalized therapeutic protocol. *ISRN Obstet Gynecol:* 806065. doi: 10.5402/2011/806065.
14. Osset J, Garcia E, Bartolome RM et al. (2001). Role of *Lactobacillus* as protector against vaginal candidiasis. *Med Clin.* 117: 285–288.
15. Peters BM, Yano J, Noverr MC, Fidel PL. (2014). *Candida* vaginitis: when opportunism knocks, the host responds. *PLoS Pathog.* 10: e1003965.
16. Strus M, Brzychczy-Wloch M, Kucharska A et al. (2005). Inhibitory activity of vaginal *Lactobacillus* bacteria on yeasts causing vulvovaginal candidiasis. *Med Dosw Mikrobiol.* 57: 7–17.
17. Zhiwei Z, Gerstein DR, Friedmann PD. (2008). Patient satisfaction and sustained outcomes of drug abuse treatment. *J Health Psychol.* 13: 388–400.
18. Jayashree S., Jayaraman K., Kalaichelvan G. (2010). Probiotic properties of the riboflavin producing *Lactobacillus fermentum* strain isolated from yoghurt sample. *J. Ecobiotechnol.* 2: 11–16.
19. Jayashree S., Pooja S., Pushpanathan M., Rajendhran J., Gunasekaran P. (2014). Identification and characterization of bile salt hydrolase genes from the genome of *Lactobacillus fermentum* MTCC 8711. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 174: 855–866.
20. Jayashree S., Pooja S., Pushpanathan M., Vishnu U., Sankarasubramanian J., Rajendhran J., et al. (2013). Genome sequence of *Lactobacillus fermentum* strain MTCC 8711, a probiotic bacterium isolated from yogurt. *Genome Announc.* 1: e00770–13.
21. Kumar H., Salminen S., Verhagen H., Rowland I., Heimbach J., Banares S., et al. (2015). Novel probiotics and prebiotics: road to the market. *Curr. Opin. Biotechnol.* 32: 99–103.
22. Jayashree S, Karthikeyan R, Nithyalakshmi S, Ranjani J, Gunasekaran P, Rajendhran J. (2018). Anti-adhesion Property of the Potential Probiotic Strain *Lactobacillus fermentum* 8711 Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Front Microbiol.* 9: 411.

## Відомості про авторів:

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

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

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

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

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

Стаття надійшла до редакції 10.01.2020 р.; прийнята до друку 15.03.2020 р.

# ДО УВАГИ АВТОРІВ!

## АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## В.А. Пучков, Ю.Я. Круть Затримка росту плода в структурі перинатальних втрат

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 34-37; doi 10.15574/PP.2020.81.34

**For citation:** Puchkov VA, Krut YuYa. (2020). Intrauterine growth restriction in the structure of perinatal losses. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 34-37. doi 10.15574/PP.2020.81.34

**Мета** — провести ретроспективний аналіз історій пологів для визначення ролі затримки росту плода (ЗРП) у структурі мертвородження.

**Пацієнти та методи.** Проведено ретроспективний аналіз перебігу 532 одноплідних вагітностей, що закінчилися мертвородженням за період 2014–2018 рр. у термінах гестації 23–40 тижнів у Запорізькій області. Критеріями виключення з дослідження були: багатоплідна вагітність, хромосомна аномалія плода, не визначений термін гестації в I триместрі.

**Результати.** Встановлено, що за вказаний період на тлі зниження кількості пологів поступово зростали перинатальні втрати за рахунок мертвороджень. Ознаки ЗРП спостерігалися в 38% випадків серед одноплідних вагітностей, що завершилися мертвородженням. Середній вік вагітних становив 31,1±7,4 року. У групі дослідження у 57,9% вагітних пологи були першими. Пізніше встановлення на облік або відсутність спостереження за перебігом вагітності відмічалось у 77,3% жінок групи дослідження. Середній термін вагітності на момент загибелі плода у вагітних досліджуваної групи становив 32,5±4,3 тижня. При цьому середня маса загиблих плодів дорівнювала 1580,0±685,0 г. Діагноз ЗРП до моменту загибелі плода (за даними ультразвукового дослідження) встановлювався лише в кожному третьому випадку (32,6%).

**Висновки.** Проведений аналіз перинатальних втрат у Запорізькій області за останні п'ять років показує зростання перинатальної смертності за рахунок збільшення кількості мертвороджень. Переважна більшість вагітних із ЗРП належить до групи низького ризику (жінки без соматичної патології та ускладненого перебігу вагітності). Високі показники перинатальної смертності в Запорізькій області свідчать про проблему як своєчасної діагностики ЗРП, так і тактики подальшого ведення вагітності. На сьогодні прогнозування ризику антенатальної смерті плодів із ЗРП є невирішеною проблемою. 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:** затримка росту плода, антенатальна загибель плода, перинатальна смертність, мертвородження.

### Intrauterine growth restriction in the structure of perinatal losses

V.A. Puchkov, Yu. Ya. Krut

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

**Purpose** — to determine the role of fetal growth retardation in the structure of stillbirth by a retrospective analysis of the history of childbirth.

**Patients and methods.** a retrospective analysis of the course of 532 single pregnancies ended in stillbirths that occurred during the period from 2014–2018 in gestation periods of 23–40 weeks in the Zaporizhzhia region was carried out. Criteria for exclusion from the study were: multiple pregnancies, the presence of chromosomal abnormalities in the fetus, undefined gestational age in the first trimester.

**Results and conclusions.** The analysis of perinatal losses in the Zaporizhzhia region over the past five years showed an increase in perinatal mortality due to the number of stillbirths. The results of the study allowed us to establish that the vast majority of women with FGR belong to the low-risk group (women without somatic pathology and complicated pregnancy). High rates of perinatal mortality in the Zaporizhzhia region indicate the problem of both timely diagnosis of FGR and tactics of further pregnancy management. Nowadays, predicting the risk of antenatal death in fetuses with FGR remains an unresolved problem.

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 this Institute. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** intrauterine growth restriction, perinatal mortality, perinatal outcomes, stillbirth.

### Задержка роста плода в структуре перинатальных потерь

V.A. Puchkov, Yu. Ya. Krut

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

**Цель** — провести ретроспективный анализ историй родов для определения роли задержки роста плода (ЗРП) в структуре мертворождения.

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ течения 532 одноплодных беременностей, закончившихся мертворождением за период 2014–2018 гг. в сроках гестации 23–40 недель в Запорожской области. Критериями исключения из исследования были: многоплодная беременность, хромосомные аномалии у плода, не определенный в I триместре срок гестации.

**Результаты.** Установлено, что за отчетный период на фоне снижения количества родов постепенно увеличивалось количество перинатальных потерь за счет мертворождений. Признаки ЗРП наблюдались в 38% случаев среди одноплодных беременностей, завершившихся мертворождением. Средний возраст беременных составлял 31,1±7,4 года. В группе исследования 57,9% беременных были первородящими. Поздняя постановка на учет или отсутствие наблюдения за течением беременности наблюдались у 77,3% женщин группы исследования. Средний срок беременности на момент гибели плода у беременных исследуемой группы составил 32,5±4,3 недели. Средняя масса погибших плодов — 1580,0±685,0 г. Диагноз ЗРП до момента гибели плода (по данным ультразвукового исследования) устанавливался только в каждом третьем случае (32,6%).

**Выводы.** Проведенный анализ перинатальных потерь в Запорожской области за последние пять лет показал рост перинатальной смертности за счет числа мертворождений. Подавляющее большинство женщин с ЗРП относятся к группе низкого риска (женщины без соматической патологии и осложненного течения беременности). Высокие показатели перинатальной смертности в Запорожском регионе свидетельствуют о проблеме как своевременной диагностики ЗРП, так и тактики дальнейшего ведения беременности. Сегодня прогнозирование риска антенатальной смерти плодов с задержкой роста плода остается нерешенной проблемой.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, антенатальная гибель плода, перинатальная смертность, мертворождение.

## Вступ

Найбільш несприятливим наслідком невагітності вважають мертвонародження, що потребує активізації зусиль щодо профілактики цього ускладнення вагітності. Щороку у світі реєструють понад 5 млн перинатальних смертей [3], із них близько 2,6 млн припадає на мертвонародження [7, 8]. За останні роки цей показник суттєво не змінився, навпаки, частота перинатальних втрат мала тенденцію до зростання. В Україні з 2014 р. зменшується кількість пологів більше ніж на 100 тис. на рік, при цьому рівень перинатальних втрат не має тенденції до зниження. Кількість народжених в Україні за 2017 р. порівняно з 2013 р. в абсолютному вимірі скоротилася на 111,1 тис. осіб. У 2017 р. народилося на 33,0 тис. дітей менше, ніж у 2016 р. [2]. У Запорізькій області за цей період спостерігалася така сама динаміка змін у структурі зменшення кількості пологів (у середньому на 1500 пологів за рік), при цьому зростали показники перинатальних втрат (з 8,72% у 2014 р. до 11,68% у 2018 р.). Зростання показника перинатальної смертності відбулося за рахунок збільшення кількості випадків мертвонародження. На сьогодні основними причинами мертвонародження у світі вважають: порушення здоров'я матері (гіпертензивні розлади, діабет), затримку росту плода (ЗРП) і вроджені аномалії [5, 10, 12]. Розуміння причин загибелі плода дасть змогу встановити першопричини мертвонародження, а також своєчасно провести розродження вагітної з високим ризиком загибелі плода і поліпшити перинатальний результат.

**Мета** дослідження — провести ретроспективний аналіз історій пологів; визначити роль затримки росту плода в структурі мертвонародження.

## Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети проведено ретроспективний аналіз перебігу 600 вагітностей, що закінчилися мертвонародженням за період 2014–2018 рр. у термінах гестації 23–40 тижнів у Запорізькій області. Критерії виключення з дослідження: багатоплідна вагітність, хромосомна аномалія плода, не визначений термін гестації в I триместрі. Мертвонародженою визначено дитину, яка народилася після 22-го тижня вагітності без жодних ознак життя. ЗРП встановлено за масою плода, яка була менша за 10-й перцентиль для відповідного терміну гестації на момент встановлення антенатальної

загибелі плода, відповідно до чинного наказу МОЗ України від 29.12.2005 № 782 [1]. Для цього використано перцентильні таблиці за Kiserud T. et al. (2017) [9]. Гестаційний вік кожного мертвонародженого плода скориговано шляхом віднімання двох днів від тривалості вагітності під час пологів, щоб виправити передбачувану середню затримку в 48 год між внутрішньоутробною загибеллю й пологоми.

Обраний напрям дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. Статистичну обробку результатів здійснено з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу STATISTICA 13.0 (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5).

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

За результатами аналізу 600 випадків мертвонароджень за період 2014–2018 рр. у Запорізькій області, у структурі мертвонароджень одноплідна вагітність відмічалася у 532 ви-

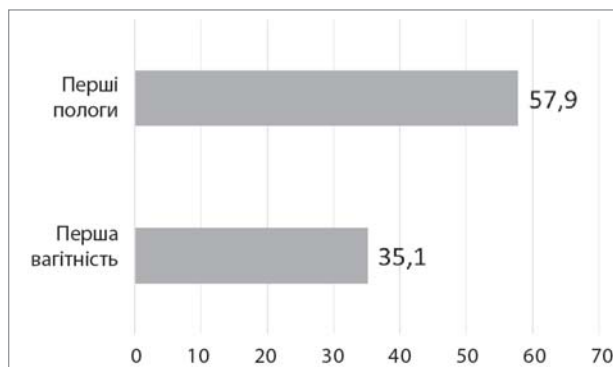


Рис. 1. Паритет у жінок групи дослідження в структурі мертвонародження (%)

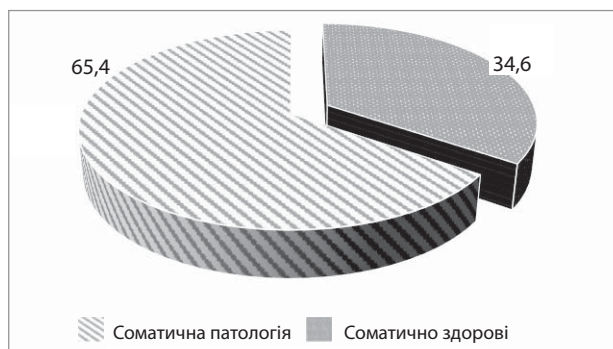


Рис. 2. Соматична патологія серед вагітних групи дослідження (%)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

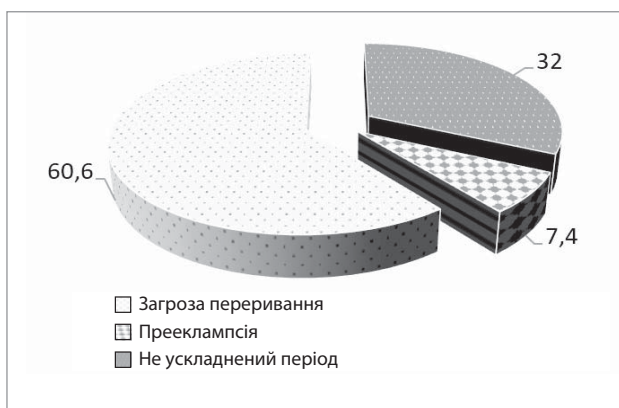


Рис. 3. Ускладнений перебіг вагітності у досліджуваній групі (%)

падках, серед яких у 38% (202 плодів) виявлялися ознаки ЗРП (невідповідність маси плода до терміну гестації). Відповідно до критеріїв дослідження проаналізовано випадки з одноплідною вагітністю та ознаки ЗРП із розрахунком відповідності перцентилу маси тіла до терміну гестації. Середній вік вагітних становив  $31,1 \pm 7,4$  року і коливався у межах від 17 до 46 років. У переважній більшості жінок групи дослідження пологи були першими, що становило 57,9%. Причому перша вагітність відмічалася у 35,1% (рис. 1). Соматична патологія зустрічалася у 34,6% випадків (рис. 2).

У структурі акушерських ускладнень вагітних групи дослідження основні позиції посіло невиношування вагітності – 32,6%. Слід зазначити, що частота преєклампсії становила лише 7,4%. Таким чином, 60% вагітних із мертвонародженням, в яких встановили ЗРП, не мали ускладнень перебігу вагітності (рис. 3).

За результатами аналізу облікових карт, у 29,7% випадків не було даних щодо заповнення гравідаграм. Причому пізнє встановлення на облік або відсутність спостереження за перебігом вагітності відмічалася у 77,3% жінок групи дослідження.

Середній термін вагітності на момент загибелі плода у вагітних досліджуваної групи в цілому становив  $32,5 \pm 4,3$  тижня. Перший пік мертвонародження у плодів із ЗРП припадав на термін гестації 28 тижнів, із подальшим поступовим зростанням, досягаючи максимального значення з 37-го тижня вагітності (рис. 4).

При цьому середня маса загиблих плодів становила  $1580,0 \pm 685,0$  г. За результатами дослідження, діагноз ЗРП до моменту загибелі плода (за даними ультразвукового дослідження) встановлювався лише в кожному третьому випадку (32,6%).

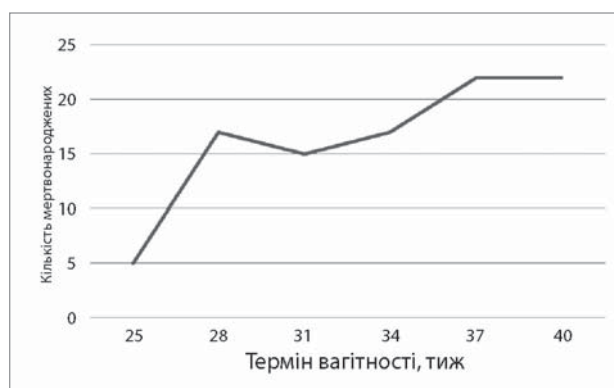


Рис. 4. Частота мертвонароджень залежно від терміну вагітності жінок групи дослідження (%)

Основною проблемою у вивченні ЗРП є відсутність «золотого стандарту» діагностики, оскільки генетичний потенціал росту плода невідомий. В Україні ведення вагітності, ускладненої ЗРП, регламентовано наказом МОЗ України від 29.12.2005 № 782 [1]. У цьому наказі наведено такі визначення: малий для гестаційного віку (МГВ) плід (відноситься до таких плодів, які не досягають специфічного біометричного або вагового порогу до відповідного гестаційного віку) та затримка росту плода (ускладнення вагітності, що розвивається внаслідок плацентарної недостатності і призводить до народження дитини з масо-ростовими параметрами нижче 10-го перцентилу для даного терміну вагітності). МГВ ґрунтується на статистичному відхиленні розміру, від часто орієнтованої популяції. У групі плодів МГВ 60% – із затримкою росту, а 40% – фізіологічно малі [4, 5, 11].

Під час вагітності пропонується визначати ступінь ЗРП за результатами ультразвукової фетометрії, що включає визначення розмірів голівки, окружності живота і довжини стегна. Найбільш цінним показником є прогнозована маса плода. За даними УЗД виділяють три ступені тяжкості ЗРП: I ступінь (відставання показників фетометрії на 2 тижні від гестаційного терміну), II ступінь (відставання на 3–4 тижні від гестаційного терміну), III ступінь (більше ніж на 4 тижні) [1]. За результатами аналізу, у термінах гестації до 28 тижнів визначення ступеня ЗРП, яка спирається на відставання показників фетометрії в тижнях, не дає змоги вчасно діагностувати найтяжчі випадки ЗРП унаслідок плацентарної дисфункції на більш ранніх термінах гестації. Те саме стосується діагностики ЗРП, яка розвивається в пізньому терміні гестації (після 35 тижнів), про що свідчить другий пік мертвонародження за даними проведеного дослідження. Таким



чином, можна припустити, що прогноз для плода більшою мірою визначається не масою як такою, а терміном гестації і ступенем його стійкості до гіпоксії. Низький відсоток своєчасного встановлення на облік (лише в кожній п'ятій вагітній) свідчить про низький рівень якості спостереження, що, можливо, спричинило несвоєчасну діагностику патологічного стану. Середня маса плодів ( $1580,0 \pm 685,0$  г) вказує на життєздатність плодів. Тому за умови своєчасної діагностики ЗРП та відповідного ведення вагітності в більшості випадків можна уникнути мертвородження.

### Висновки

Проведений аналіз перинатальних втрат у Запорізькій області за останні п'ять років свідчить про зростання рівня перинатальної смертності за рахунок числа мертвороджень.

За результатами дослідження, переважна більшість жінок із ЗРП належить до групи

низького ризику (жінки без соматичної патології та ускладненого перебігу вагітності).

Високі показники перинатальної смертності в Запорізькій області свідчать про проблему як своєчасної діагностики ЗРП, так і тактики подальшого ведення вагітності. На сьогодні прогнозування ризику антенатальної смерті плодів із ЗРП залишається не вирішеною проблемою.

### Перспективи подальших досліджень

Необхідне поглиблене вивчення патогенетичних механізмів формування ЗРП. Дослідження, що поєднують ультразвукову оцінку розмірів плода з біохімічними показниками функції плаценти, дасть змогу розробити більш чутливі та специфічні методики виявлення ЗРП і поліпшити перинатальні наслідки при відповідній тактиці ведення вагітності.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. MOZ. (2005). Pro zatverdzhennya klinichnih protokoliv z akusherskoyi ta ginekologichnoyi dopomogi. Nakaz MOZ 782 vid 29.12.2005 roku. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0782282-05>. [МОЗ. (2005). Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Наказ МОЗ № 782 від 29.12.2005. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0782282-05>].
2. Chepelevska LA, Rudnickij OP. (2018). Analiz demografichnoyi situaciyi v Ukraini. Shorichna dopovid pro stan zdorov'ya naselennya, sanitarno-epidemichnu situaciyu ta rezultati diyalnosti sistemi ohoroni zdorov'ya Ukraini. 2017 rik. MOZ Ukraini, DU «UISD MOZ Ukraini». Kyiv: MVC «Medinform»: 15–19. [https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/22919/1/ЩД\\_за\\_2017\\_rik.pdf](https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/22919/1/ЩД_за_2017_rik.pdf). [Чепелевська ЛА, Рудницький ОП. (2018). Аналіз демографічної ситуації в Україні. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік. МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України»: 15–19].
3. Blencowe H, Cousens S, Bianchi JF et al. (2016). National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet Global Health*. 4: 98–108.
4. Figueras F, Gratacos E. (2017). An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 38: 48–58.
5. Figueras F, Gratacos E. (2014). Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther*. 36: 86–98.
6. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M et al. (2013). Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ*. 346: f108.
7. Goldenberg R. (2011). Stillbirths: the vision for 2020. *Lancet*. 377 (9779): 1798–1805.
8. Heazell AP, Hayes DL, Whitworth M et al. (2019). Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small for gestational age infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 5. Art. No.: CD012245.
9. Kiserud T, Piaggio G et al. (2017). The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med*. 14 (1): 1–36.
10. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N. (2016). Intrauterine growth restriction — part 1. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 29 (24): 3977–3987.
11. Smith G. (2018). Universal screening for fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 49 (5): 16–28.
12. Spencer R, Ambler G, Brodzki J et al. (2017). EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth*: 17–43.

### Відомості про авторів:

**Пучков Володимир Анатолійович** — к.мед.н., асистент каф. акушерства і гінекології Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0003-4393-5079>  
**Круть Юрій Якович** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства і гінекології Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2019 р.; прийнята до друку 18.03.2020 р.

УДК 618.2-059:618.177-071.1:616.43-085:615.322

О.В. Коломієць

## Фітокомплекс в поєднанні зі стандартним лікуванням для корекції метаболічних розладів та прегравідарної підготовки в жінок з ендокринною безплідністю

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 38-44; doi 10.15574/PP.2020.81.38

**For citation:** Kolomiets EV. (2020). Phytocomplex in combination with standard treatment for the correction of metabolic disorders and pregravidar training in women with endocrine infertility. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 38-44. doi 10.15574/PP.2020.81.38

Висока частота метаболічних порушень у жінок з ендокринною безплідністю пояснюється наявністю таких факторів ризику, як вік від 30 років, метаболічний синдром, ожиріння, інсулінорезистентність.

**Мета** — з'ясувати глибину обмінно-метаболічних порушень та удосконалити комплекс прегравідарної підготовки в жінок з ендокринною безплідністю.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 102 пацієнтки з ендокринним безпліддям, яким призначено різні курси прегравідарної підготовки протягом 3 місяців. Для дослідження відібрано пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) і метаболічним синдромом. Пацієнток розподілено на групи залежно від схеми лікування: I група — 35 жінок з ендокринною безплідністю, які отримували для прегравідарної підготовки Доменорм Максї в поєднанні з дієтою; II група — 37 пацієнток з ендокринною безплідністю, які отримували для прегравідарної підготовки Метформїн у поєднанні з дієтою; III група — 30 пацієнток з ендокринною безплідністю, які отримували для прегравідарної підготовки Доменорм Максї, Метформїн у поєднанні з дієтою. Усім жінкам до та після лікування проведено вимірювання артеріального тиску (АТ) й окружності талії (ОТ); у крові визначено рівень глюкози та індекс НОМА, тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

**Результати.** У III групі жінок з ендокринною безплідністю, які застосовували Доменорм Максї, Метформїн і дієту, встановлено найкращі результати щодо нормалізації метаболічних порушень: зниження АТ — 83,3%, нормалізація рівня глюкози крові — 90%, індексу НОМА — 93,3%, зниження ЛПВЩ і ТГ — 90%, зменшення ОТ — 73,3%.

У I та II групах дещо різнилися дані щодо ефективності залежно від впливу на ту чи іншу ланку патогенезу метаболічного синдрому. Але обидві схеми довели ефективність.

У I групі прегравідарна підготовка (Доменорм Максї та дієта) була досить ефективною: зниження АТ — 71,4%, нормалізація рівня глюкози крові — 57,1%, індексу НОМА — 62,9%, ЛПВЩ — 71,4%, ТГ — 74,3%, зменшення ОТ — 28,6%.

У III групі жінок застосування Метформіну та дієти для прегравідарної виявило слабкий ефект у зниженні АТ (18,7%). При цьому ОТ зменшилася у 48,6%, ЛПВЩ знизилася у 73,3%, ТГ — у 78,4% пацієнток, рівень глюкози крові нормалізувався у 81%, індекс НОМА — у 78,4% пацієнток.

**Висновки.** З'ясовано глибину обмінно-метаболічних порушень у жінок із СПКЯ та можливість корекції цих порушень за допомогою багатфакторного підходу до комплексної терапії прегравідарної підготовки. Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, СПКЯ, ендокринна безплідність в анамнезі, Доменорм Максї, Метформїн.

### Phytocomplex in combination with standard treatment for the correction of metabolic disorders and pregravidar training in women with endocrine infertility

*E.V. Kolomiets*

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

High rates of metabolic disorders in women with endocrine infertility are due to the presence of such risk factors as: age over 30 years, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance.

**Purpose** — to determine the depth of metabolic disorders and to improve the complex of pregravidar training for women with endocrine infertility.

**Patients and methods.** We examined 102 patients with endocrine infertility who were assigned various courses of pregravidar training for 3 months. The selection of patients included women with polycystic ovary syndrome (PCOS) who had metabolic syndrome. Patients were divided into groups, depending on the prescribed treatment regimen: I — the group of 35 women with endocrine infertility, who were assigned Domenorm maxi in combination with diet as pregravidar training; II — the group of 37 patients with endocrine infertility, who for the purpose of pregravidar training received Metformin in combination with diet; III — the group of 30 patients with endocrine infertility, which as pregravidar training was assigned a complex of Domenorm maxi, Metformin in combination with diet. All women before and after treatment were measured blood pressure (BP) and waist circumference (WC); blood glucose levels and the HOMA index, as well as triglycerides (TG) and high-density lipoproteids (HDL).

**Results.** The best results in the normalization of metabolic disorders, namely: the decrease in blood pressure was in 83.3%, normalization of blood glucose levels — in 90%, HOMA index returned to normal — in 93.3%, HDL and TG decreased in 90%, WC decreased 73.3% of women in the third group with endocrine infertility who took the scheme were in the Domenorm maxi, Metformin and diet.

Somewhat differed in effectiveness depending on the effect on a particular link pathogenesis of metabolic syndrome, the schemes that took the I and the II group. But both schemes have shown their effectiveness.

Scheme: the Domenorm maxi and diet, which were taken by the patients of the group was quite effective. Thus, the blood pressure of these women decreased in 71.4% of patients, blood glucose — in 57.1%, the HOMA index — in 62.9%, HDL — in 71.4%, TG — in 74.3%, waist circumference decreased by 28.6%. Treatment with Metformin and diet showed a weak effect in lowering blood pressure, only 18.7% of patients, but their waist circumference decreased in almost half — in 48.6% of women II group. HDL decreased in 73.3% and TG in 78.4% of patients, and blood glucose decreased in 81% and the HOMA index in 78.4% of patients in the second group.

**Conclusions.** The depth of metabolic disorders in women with PCOS and the possibility of their correction taking into account the need for a multifactorial approach to complex therapy of pregravidity training has been investigated. 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 this Institute. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the author.

**Key words:** metabolic syndrome, PCOS, endocrine infertility in history, Domenorm maxi, Metformin.

## Фитокомплекс в сочетании со стандартным лечением для коррекции метаболических нарушений и прегравидарной подготовки у женщин с эндокринным бесплодием

*Е.В. Коломиец*

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

Высокий уровень метаболических нарушений у женщин с эндокринным бесплодием обусловлен наличием таких факторов риска, как возраст старше 30 лет, метаболический синдром, ожирение, резистентность к инсулину.

**Цель** — определить глубину обменно-метаболических нарушений и улучшить комплекс прегравидарной подготовки у женщин с эндокринным бесплодием.

**Пациенты и методы.** Обследованы 102 пациентки с эндокринным бесплодием, которым назначены различные курсы прегравидарной подготовки на 3 месяца. В исследование отобраны женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и метаболическим синдромом. Пациентки разделены на группы в зависимости от назначенной схемы лечения: I группа — 35 женщин с эндокринным бесплодием, которые в качестве прегравидарной подготовки получали Доменорм Макси в сочетании с диетой; II группа — 37 пациенток с эндокринным бесплодием, которые для прегравидарной подготовки получали Метформин в сочетании с диетой; III группа — 30 пациенток с эндокринным бесплодием, которые в качестве прегравидарной подготовки получали Доменорм Макси, Метформин в сочетании с диетой. Всем женщинам до и после лечения проведено измерение артериального давления (АД) и окружности талии (ОТ); определены в крови уровни глюкозы и индекса НОМА, а также триглицериды и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП).

**Результаты.** В III группе с эндокринным бесплодием, которые принимали Доменорм Макси, Метформин и диету, выявлены наилучшие результаты в нормализации метаболических расстройств: снижение АД — 83,3%, нормализация уровня глюкозы в крови — 90%, индекса НОМА — 93,3%, снижение ЛПВП и триглицеридов — 90% пациенток, уменьшение ОТ — 73,3%.

В I и II группах женщин несколько отличались данные по эффективности в зависимости от влияния на то или иное звено патогенеза метаболического синдрома. Но обе схемы показали свою эффективность.

В I группе прегравидарная подготовка (Доменорм Макси и диета) была достаточно эффективной: снижение АД — 71,4%; нормализация уровня глюкозы в крови — 57,1%; индекса НОМА — 62,9%; ЛПВП — 71,4%, триглицеридов — 74,3%, уменьшение ОТ — 28,6%.

Во II группе применение Метформина и диеты в качестве прегравидарной подготовки показало слабый эффект в снижении АД (18,7%). При этом ОТ уменьшилась у 48,6% женщин, ЛПВП снизились у 73,3%, триглицериды — у 78,4%, уровень глюкозы крови нормализовался у 81%, индекс НОМА — у 78,4% пациенток II группы.

**Выводы.** Исследована глубина обменно-метаболических нарушений у женщин с СПКЯ и возможность их коррекции с учетом многофакторного подхода к комплексной терапии прегравидарной подготовки. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, СПКЯ, эндокринное бесплодие в анамнезе, Доменорм Макси, Метформин.

Загальновідомо, що найчастіше причиною Ендокринної безплідності в жінок є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Це дуже поширене ендокринне порушення серед жінок репродуктивного віку. За даними різних авторів, СПКЯ в загальній популяції спостерігається у 6–15% жінок [3].

Національний консенсус [3] щодо ведення пацієток із гіперандрогенією (ГА), 2016 р., зазначає, що зазвичай СПКЯ виявляється вже в ранньому репродуктивному періоді та його клінічні ознаки вкрай варіабельні:

- порушення менструального циклу (МЦ) на тлі оліго-/ановуляції;
- безплідність;

— полікістозні яєчники за даними ультразвукового дослідження (УЗД);

— дерматопатії (акне, гірсутизм, зменшення росту волосся на голові в ділянці «скальпа»);

— метаболічні порушення: ожиріння, інсулінорезистентність (ІР) і, як наслідок, метаболічний синдром (МС).

Більшість провідних наукових гінекологічних товариств рекомендує дотримуватися Роттердамських критеріїв для діагностики СПКЯ. Робоча група експертів Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health, NIH), яка базувалася на методології даних доказової медицини (NIH Evidence — based Methodology Workshop), виділяє чотири

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

фенотипи СПКЯ (клінічні варіанти), що включають такі ознаки [3]:

– фенотип А (класичний): гіперандрогенія + ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);

– фенотип В (неповний класичний): гіперандрогенія + ановуляція;

– фенотип С (овуляторний): гіперандрогенія + полікістозні яєчники (за даними УЗД);

– фенотип D (неандрогенний): ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);

За критеріями NIH, 2012 р., діагноз СПКЯ є повним лише тоді, коли вказаний його клінічний варіант лежить в основі вибору індивідуального лікування пацієнтки. Такий розподіл СПКЯ за фенотипом може допомогти лікарю оцінити рівень ризиків і профіль можливих супутніх порушень. Так, ГА частіше корелює з метаболічними порушеннями, тоді як порушення МЦ і полікістозні яєчники за даними УЗД — із безпліддям [1, 5].

Гіперандрогенія зустрічається в 65–75% пацієнток із СПКЯ та має місце у 3 із 4 фенотипів. Вона пов'язана з надмірною гландулярною (в яєчниках і наднирниках) і екстрагандулярною (у тому числі у шкірі) продукцією андрогенів. Крім того, ключову роль у патогенезі синдрому відіграє ІР. ГА та ІР — дві ключові ланки патогенезу цього захворювання, які утворюють патологічне «замкнене» коло [4, 6]:

– високий рівень андрогенів зумовлює абдомінальне ожиріння та ІР;

– ІР призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, що, своєю чергою, спричиняє утворення андрогенів в яєчниках і корі наднирників;

– гіперінсулінемія пригнічує утворення в печінці глобуліна, що зв'яже статеві гормони, який підвищує в плазмі вільні фракції андрогенів (особливо тестостерону).

Відомо, що ІР — це стійкість до метаболічних ефектів інсуліну, включаючи супресивний його ефект на ендогенну продукцію глюкози; стимулююча дія на поглинання глюкози периферією і синтез глікогену [7, 8].

Основною ознакою ІР є абдомінальне ожиріння; при якому надлишок жирової тканини відкладається переважно в області живота і верхній частині тулуба. Особливо небезпечним є внутрішнє абдомінальне ожиріння, коли жирова тканина накопичується навколо органів і заважає їх правильному функціонуванню. Жирова тканина в ділянці живота дуже активна. З неї утворюється велика кількість біологічно активних речовин, які спричиняють розвиток: атеросклерозу, онкологічних захворювань, артеріаль-

ної гіпертензії, захворювань суглобів, тромбозів, дисфункції яєчників [3, 8].

Патологія, асоційована з ІР:

– ожиріння;

– цукровий діабет 2-го типу;

– порушення толерантності до глюкози;

– дисліпідемія;

– СПКЯ;

– атеросклероз;

– акантоз;

– артеріальна гіпертензія.

Нас зацікавили метаболічні порушення в жінок з ендокринною безплідністю, спричиною СПКЯ. Основною ознакою є МС.

На сьогодні існують загальні критерії МС за багатьма міжнародними рекомендаціями. Перелік критеріїв за даними американського доказового клінічного керівництва Adult Treatment Panel (АТР), 2001 р., для жінок ( $\geq$  трьох нижчезазначених критеріїв):

– окружність талії  $> 88$  см;

– рівень тригліцеридів (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л.

– вміст ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)  $< 1,29$  ммоль/л.

– артеріальний тиск (АТ)  $\geq 130/85$  мм рт. ст.

– рівень глюкози натще  $\geq 5,6$ – $6,1$  ммоль/л.

Доведено, що поліпшення обміну речовин сприяє нормалізації МЦ, відновленню овуляції і підвищенню фертильності. Таким чином, особливої уваги заслуговує новий рослинний препарат для регуляції обмінно-метаболічних порушень у жінок із СПКЯ — Доменорм Максі, який недавно з'явився на фармацевтичному ринку України.

Доменорм Максі — це збалансований продукт екстрактів лікарської рослинної сировини, що позитивно впливає на стан жіночої статевої системи і може бути рекомендований при вегетосудинних порушеннях і МС. Доменорм Максі ефективно коригує порушення гормонального балансу в жінок на тлі артеріальної гіпертензії, ожиріння, гіперхолістеринемії та порушення толерантності до глюкози.

Склад Доменорму Максі: екстракт чаги (березового гриба), екстракт бруньок берези, екстракт квіток календули, екстракт коренів бадану товстистого, екстракт коренів діоскори кавказької, екстракт коренів півонії клонистої, екстракт коренів червоної щітки (родіоли холодної), екстракт кореня солодки густого, екстракт листя волоського горіха, екстракт листя кропиви. Екстракти лікарських рослин, що входять до складу препарату Доменорм Максі, містять комплекс біологічно активних речовин (органічних



кислот, каротиноїдів, флавоноїдів ліквіритин, ізокверцетин, рутин та інші), фенолів, інозитолів, дубильних речовин, тритерпенових сапонінів, гліциризин і гліциризинову кислоту, а також мікроелементів (кальцію, магнію, калію, міді, заліза, цинку та інших), вітамінів, ароматичних речовин і ефірних масел.

Ефект Доменорму Максї зумовлений сукупною дією активних речовин, виділених із рослинної сировини, що мають такі властивості: протизапальну, гормонрегуляторну, протиупхлинну, антипроліферативну, бактерицидну, ранозагоювальну, кровоспинну, сечогінну, спазмолітичну, жовчогінну, легку седативну і м'яку гіпотензивну, судинозміцнювальну. Препарат стимулює моторну і секреторну функцію шлунково-кишкового тракту, активує синтез жовчних кислот із холестерину в печінці, підсилюючи секрецію жовчі гепатоцитами і виведення холестерину з жовчю. Застосовується як загальнозміцнювальний і антиоксидантний засіб при хронічній інфекції, наприклад, у комплексі реабілітаційних заходів при циститі.

Доменорм Максї нормалізує роботу щитоподібної та підшлункової залоз; знижує рівень цукру в крові за рахунок стимуляції утворення інсуліну, а також підсилює чутливість тканин до інсуліну при ІР.

Препарат чинить онкопрофілактичну дію при доброякісних захворюваннях молочних залоз, матки. Доменорм Максї застосовується в комплексному лікуванні запальних і проліферативних гінекологічних захворювань, менструального болю, порушень МЦ і гормонального балансу, а також при запальних захворюваннях шийки матки (сприяє відновленню місцевого імунітету і швидкій регенерації тканин), а також при СПКЯ.

Доменорм Максї зменшує прояви психоемоційних і нейровегетативних розладів.

При МС препарат рекомендують застосовувати на тлі збалансованої дієти зі зниженою енергетичною цінністю.

Як стандартне лікування МС ми призначали Метформін.

Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після вживання їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє трьома шляхами:

- знижує продукування глюкози в печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;

- поліпшує чутливість до інсуліну в м'язах, що поліпшує периферичне захоплення та утилізацію глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здібність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Незалежно від впливу на глікемію Метформін чинить позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Препарат знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та ТГ.

Особливо нас зацікавили ефекти як у монотерапії, так і в комплексі фітопрепарату Доменорм Максї і Метформіну.

Отже, подальше вивчення метаболічних порушень із використанням сучасних клініко-лабораторних ендокринологічних досліджень дасть змогу не тільки прояснити патогенетичні механізми захворювання, але й обґрунтувати і запропонувати шляхи впливу для відновлення репродуктивного здоров'я, профілактики вказаного захворювання, підвищення якості життя жінок із СПКЯ, а також для прегравідарної підготовки.

**Мета** дослідження — з'ясувати глибину обмінно-метаболічних порушень та удосконалити комплекс прегравідарної підготовки в жінок з ендокринною безплідністю.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 102 жінок віком від 23 до 40 років з ендокринною безплідністю, яким застосовано курси прегравідарної підготовки протягом 3 місяців. У жінок із безпліддям ендокринного генезу в анамнезі найчастіше був склерополікістоз яєчників (СПКЯ) і/або в поєднанні з гіперпролактинемією. СПКЯ у 75% супроводжувався МС, ожирінням, ІР.

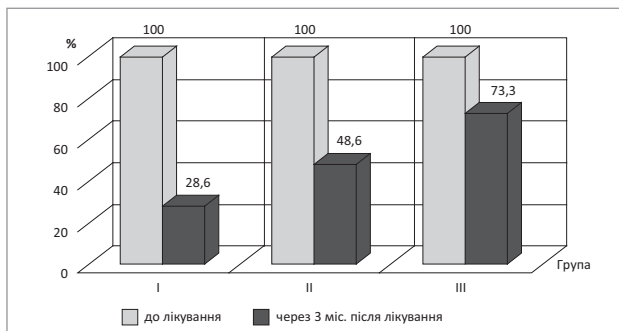
Пацієнток розподілено на групи залежно від схеми лікування:

I група — 35 жінок з ендокринною безплідністю, які отримували для прегравідарної підготовки Доменорм Максї у поєднанні з дієтою.

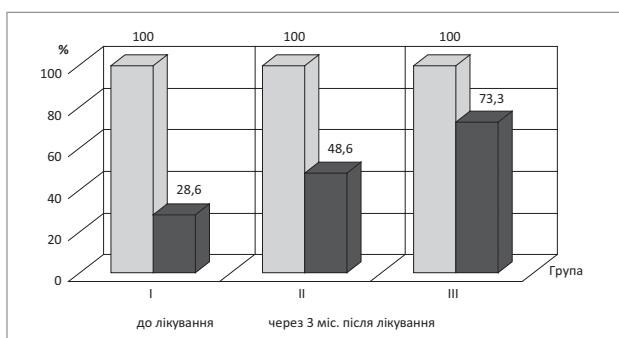
Таблиця 1  
Дані вимірювання артеріального тиску в жінок з ендокринною безплідністю по групах, абс. (%)

Група	Кількість, n=102	Артеріальний тиск (>130/85 мм рт. ст.)	
		до лікування	через 3 міс. після лікування
I	35	35 (100)	10 (28,6)*
II	37	37 (100)	30 (81,1)
III	30	30 (100)	5 (16,7)*

Примітка: \* — різниця достовірна відносно показників до лікування, p<0,05.



**Рис. 1.** Окружність талії ( $\geq 88$ см) у жінок з ендокринною безплідністю по групах



**Рис. 2.** Глюкоза плазми ( $\geq 5,6$ ) у жінок з ендокринною безплідністю по групах

II група — 37 пацієнок з ендокринною безплідністю, які отримували для прегравідарної підготовки Метформін у поєднанні з дієтою.

III група — 30 пацієнок із ендокринною безплідністю, які отримували для прегравідарної підготовки Доменорм Максї, Метформін у поєднанні з дієтою.

У I групї застосовували Доменорм Максї по 2,5 мл (0,5 чайної ложки) 3 рази на добу до вживання їжі, попередньо розчинивши препарат у невеликій кількості води, на тлі збалансованої дієти зі зниженою енергетичною цінністю (обмеження жирної, смаженої їжі та легкозасвоюваних вуглеводів).

У II групї отримували Метформін по 1 табл. (500 мг) 3 рази на добу після вживання їжі, при цьому дотримувались збалансованої дієти зі зниженою енергетичною цінністю.

У III групї приймали Доменорм Максї по 2,5 мл (0,5 чайної ложки) 3 рази на добу до вживання їжі, попередньо розчинивши препа-

рат у невеликій кількості води, також отримували Метформін по 1 табл. (500 мг) 3 рази на добу після вживання їжі. І ці пацієнтки також дотримувались збалансованої дієти зі зниженою енергетичною цінністю.

Для оцінки метаболічних порушень усім жінкам проведено вимірювання АТ та окружності талії (ОТ); у крові визначено рівні глюкози та індекс НОМА, ТГ і ЛПВЩ.

Розраховано сурогатний індекс, що дало змогу оцінити ІР натще, функцію  $\beta$ -клітин і чутливість до інсуліну на підставі формули [8]. Індекс НОМА (Homeostasis Model Assessment) розраховано за формулою:  $\text{НОМА} = \frac{\text{глікемія натщесерце (ммоль/л)} \times \text{інсулін натщесерце (мкОд/л)}}{22,5}$ . Цей показник корелює з оцінкою резистентності до інсуліну в класичному прямому методі оцінки ефектів інсуліну на метаболізм глюкози — гіперінсулінічному еуглікемічному клемп-методі.

Для характеристики ліпідного обміну визначено ЛПВЩ і ТГ.

Для визначення індексу НОМА (розрахункового тесту на інсулін) застосовано імунохемилюмінісцентний метод дослідження на аналізаторі Centaur XP Siemens (Німеччина), інсулін-аналітичні межі — 0,5–300 мОд/л. Глюкозу визначено гексокіназним методом на аналізаторі Advia 1800 Siemens (Німеччина), глюкоза-аналітичні межі — 0,2–38,9 ммоль/л. ТГ визначено за допомогою ферментативного колориметричного методу на аналізаторі Advia 1800 Siemens (Німеччина), ТГ-аналітичні межі — 0,071–6,22 ммоль/л. ЛПВЩ визначено кінетичним ферментативним методом на аналізаторі Advia 1800 Siemens (Німеччина), ЛПВЩ-аналітичні межі — 0,1–3,0 ммоль/л.

Достовірність для відносних величин оцінено методом кутового перетворення Фішера.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами вимірювання АТ у жінок з ендокринною безплідністю по групах до і після лікування виявлено, що в I групї (Доменорм Максї у поєднанні з дієтою) АТ нормалізувався у 25 (71,4%) жінок; у III групї (Доменорм Максї, Метформін у поєднанні з дієтою) — у 25 (83,3%) осіб; тоді як у II групї (Метформін у поєднанні з дієтою) — у 7 (18,9%) пацієнок (табл. 1).

Таблиця 2

Дані вимірювання індексу НОМА у жінок з ендокринною безплідністю по групах, абс. (%)

Група	Кількість, n=102	Індекс НОМА (до 2,7)	
		до лікування $\geq 2,7$	через 3 міс. після лікування $\leq 2,7$
I	35	35 (100)	22 (62,9)*
II	37	37 (100)	29 (78,4)*
III	30	30 (100)	28 (93,3)*

Примітка: \* — різниця достовірна відносно показників до лікування,  $p < 0,05$ .

Таблиця 3

Дані вимірювання ліпопротеїдів високої щільності у жінок з ендокринною безплідністю по групах, абс. (%)

Група	Кількість, n=102	Ліпопротеїди високої щільності (<1,3 ммоль/л)	
		до лікування	через 3 міс. після лікування
I	35	35 (100)	10 (28,6)*
II	37	37 (100)	8 (26,7)
III	30	30 (100)	3 (10)*

Примітка: \* – різниця достовірна відносно показників до лікування, p<0,05.

Під час вимірювання окружності талії (ОТ) у жінок з ендокринною безплідністю по групах до і після лікування встановлено, що у I групі ОТ зменшилась у 10 (28,6%) жінок і не змінилась у 25 (71,4%) осіб; у II групі – відповідно у 18 (48,6%) і 19 (51,4%) пацієнток; тоді як у III групі – відповідно у 22 (73,3%) і 8 (26,7%) жінок (рис. 1).

Вимірювання глюкози в жінок з ендокринною безплідністю по групах до і після лікування показали, що в I групі рівень глюкози нормалізувався у 20 (57,1%) пацієнток і не змінився у 10 (42,9%) жінок; у II групі – відповідно у 30 (81%) і 17 (19%) пацієнток; у III групі – відповідно у 27 (90%) і 3 (10%) жінок (рис. 2).

Під час визначення індексу НОМА виявлено, що в I групі він знизився у 22 (62,9%) пацієнток і не змінився у 13 (37,1%) жінок; у II групі – відповідно у 29 (78,4%) і 8 (21,6%) осіб; у III групі – відповідно у 28 (93,3%) і 2 (6,7%) пацієнток (табл. 2).

Аналіз даних вимірювання ЛПВЩ у жінок з ендокринною неплідністю по групах до і після лікування виявив, що в I та II групах цей показник знизився майже однаково – відповідно у 71,4% і 73,3% жінок; а от у III групі – у 90% пацієнток (табл. 3).

Оцінка даних вимірювання рівня ТГ у жінок з ендокринною безплідністю по групах до і після лікування показала, що у I групі ТГ знизились у 26 (74,3%) осіб і залишились сталими у 9 (25,7%) пацієнток; у III групі – відповідно у 27 (90%) і 3 (10%) жінок; тоді як у II групі – відповідно у 29 (78,4%) і 8 (21,6%) пацієнток (рис. 3).

Отримані дані АТ, ОТ, індексу НОМА, глюкози, ЛПВЩ, ТГ вказали на наявність ІР в обстежених жінок із СПКЯ та підвищеним індексом маси тіла.

На сьогодні відомо, що ІР:

– знижує сприйнятливність периферичних тканин до інсуліну в середньому на 50%;

– має універсальний характер і не залежить від наявності і ступеня ожиріння;

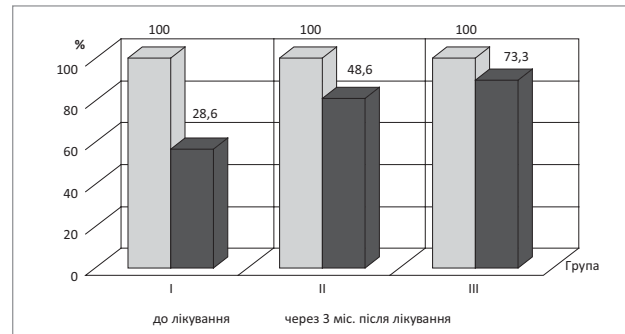


Рис. 3. Рівень тригліцеридів ( $\geq 1,7$  ммоль/л) у жінок з ендокринною безплідністю по групах

– резистентність жирової, м'язової тканин, печінки до інсуліну призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, яка запускає каскад дисметаболических порушень;

– у відповідь на гіперінсулінізм збільшується вироблення чоловічих статевих гормонів, що посилює ГА.

### Висновки

Встановлено характер обмінно-метаболических порушень у жінок із СПКЯ і можливість корекції цих порушень за допомогою різних схем залежно від переважання того чи іншого фактора.

Найкращі результати щодо нормалізації метаболических порушень спостерігались у жінок III групи: зниження АТ – 83,3%, нормалізація рівня глюкози крові – 90%, індексу НОМА – 93,3%, зниження ЛПВЩ і ТГ – 90%, зменшення ОТ – 73,3%.

У I та II групах дещо різнилися дані щодо ефективності залежно від впливу на ту чи іншу ланку патогенезу МС. Але обидві схеми довели ефективність.

У I групі прегравідарна підготовка (Доменорм Максі та дієта) була досить ефективною: зниження АТ – 71,4%, нормалізація рівня глюкози крові – 57,1%, індексу НОМА – 62,9%, ЛПВЩ – 71,4%, ТГ – 74,3%, зменшення ОТ – 28,6%.

У III групі жінок застосування Метформіну та дієти для прегравідарної виявило слабкий ефект у зниженні АТ (18,7%). При цьому ОТ зменшилась у 48,6%, ЛПВЩ знизилась у 73,3%, ТГ – у 78,4% пацієнток, рівень глюкози крові нормалізувався у 81%, індекс НОМА – у 78,4% пацієнток.

Таким чином, введення Доміноорму Максі до комплексу прегравідарної підготовки показало його високу ефективність.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## References/Література

1. Pyrohova VI. (2019). Suchasni trendy v likuvanni syndromu polikistoznykh yaiechnykv. Zdorov'ia Ukrainy. 2 (34): 28–29. [Пирогова ВІ. (2019). Сучасні тренди в лікуванні синдрому полікістозних яєчників. Здоров'я України. 2 (34): 28–29].
2. Tatarchuk TF, Tutchenko TM, Perekhrestenko OV, Kalashnikov OO, Hlamazda MI. (2018). Metabolichniy syndrom: shcho zminylos za 30 rokiv. Almanakh reproduktyvnoho zdorov'ia: 53–69. [Татарчук ТФ, Тутченко ТМ, Перехрестенко ОВ, Калашников ОО, Гламазда МІ. (2018). Метаболічний синдром: що змінилось за 30 років. Альманах репродуктивного здоров'я: 53–69].
3. Tronko MD, Antypkin YuH, Kamynskyi VV, Tatarchuk TF. (2016). Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientok iz hiperandroheniieiu. Reproduktyvna endokrynolohiia. 4 (30): 3–15. [Тронько МД, Антипкін ЮГ, Камінський ВВ, Татарчук ТФ. (2016). Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією. Репродуктивна ендокринологія. 4 (30): 3–15].
4. Antuna-Puente B et al. (2011, Jun). How can we measure insulin sensitivity/resistance? Diabetes Metab. 37 (3): 179–188. doi: 10.1016/j.diabet.2011.01.002. Epub 2011 Mar 23.
5. Gayoso-Diz P et al. (2013, Oct 16). Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. BMC Endocr Disord. 13: 47. doi: 10.1186/1472-6823-13-47.
6. Lann D et al. (2007, Nov). Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. Med Clin North Am. 91 (6): 1063–1077.
7. Moghetti P et al. (2016, Dec). Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. Curr Pharm. 22 (36): 5526–5534.
8. Polac K et al. (2017). New markers of insulin resistance and polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 40: 447–454.

## Відомості про авторів:

Коломієць Олена Володимирівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8. <http://orcid.org/0000-0003-4511-1663>

Стаття надійшла до редакції 17.11.2019 р.; прийнята до друку 11.03.2020 р.



НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА  
ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»



## Шановні колеги! Запрошуємо вас на online-семінари «Антикризовий менеджмент в період пандемії: як захистити репродуктивне та соматичне здоров'я»

Ми усвідомлюємо необхідність надання достовірної та неупередженої інформації стосовно перинатальних та акушерських аспектів впливу COVID-19

Враховуючи наш беззаперечно всеосяжний досвід у веденні тяжких соматичних ускладнень у вагітних, ми готові поділитись нашими знаннями, результатами наших клінічних та наукових розробок, а також глибинними висновками світових досліджень впливу коронавірусної інфекції на організм із зміненою системою імунного захисту (коморбідність, вагітність, порушення психоемоційного стану).

**Спікери вебінару:** Давидова Юлія Володимирівна, Лиманська Аліса Юріївна

### Теми вебінару:

- Захворювання серцево-судинної системи та вагітність. Особливості впливу COVID-19 на серцево-судинну систему в різних вікових категоріях (ESCardio, AHA, ACA)
- Захворювання шлунково-кишкового тракту та вагітність
- Захворювання системи крові та вагітність з урахуванням впливу анемії, імуносупресивного стану на розвиток ускладнень при COVID-19

### План-тайм вебінару:

#### Розглянемо:

- COVID-19, вагітність — STOP FAKE! — 30 хвилин Ю.В. Давидова
- Основна частина: три дует-лекції Ю.В. Давидова — А.Ю. Лиманська по 60 хвилин кожна
- Акушерські питання, ризики. Терапевтичні акценти щодо ведення вагітності під час інфекційного навантаження.
- TUTTI-FRUTTI часто виникаючі питання в акушерстві, гінекології, соматичній медицині, на стику спеціальностей: загроза викидню (ефективна терапія з урахуванням тромбофілічного профілю, соматичних захворювань, тощо), анемія (діагностика, показання до таблетованих та внутрішньовенних препаратів), питання імунотерапії та імунпрофілактики та інші питання які Ви маєте можливість задати (40 хв)

**Термін проведення:** 4 години (з 12–15.30) + час на питання-відповіді

**Кому буде цікаво:** Лікарям акушером гінекологам, сімейним лікарям, кардіологам, терапевтам, акушерським анестезіологам, гастроентерологам гематологам, всім лікарям, які надають допомогу вагітним в мультидисциплінарній команді.

Лікарі отримають інформацію, яка допоможе відокремити найважливіші факти, які допоможуть саме в їх індивідуальній медичній практиці. На окрему увагу заслуговують алгоритми надання допомоги саме вагітним з коморбідністю (найбільш вразлива частка вагітних) в умовах пандемії, як на цьому наполягають провідні міжнародні організації (ВООЗ, ЮНЕСКО).

Робочі мови семінару - українська, російська, англійська

**КІЛЬКІСТЬ МІСЦЬ ОБМЕЖЕНА! Усі зареєстровані учасники додатуть до особистого освітнього портфолію 5 балів.**

**Дати проведення та реєстрація на сайті:** <http://med-expert.com.ua/>



УДК 618.36-008.64-07:616-053.1:504.3.054

**Ю.В. Давидова, І.С. Лук'янова, А.Ю. Лиманська,  
О.М. Дзюба, Л.П. Бутенко, О.М. Кравець**

## **Сучасні підходи до проблеми затримки внутрішньоутробного росту плода: від причин до віддалених наслідків**

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 45-53; doi 10.15574/PP.2020.81.45

**For citation:** Davydova YuV, Lukyanova IS, Limanskaya AYU, Butenko LP et al. (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. doi 10.15574/PP.2020.81.45

Внутрішньоутробне обмеження росту плода (IUGR, FGR) означає стан, при якому плід не в змозі досягти генетично визначеного потенційного розміру за різних умов. Таке функціональне визначення має на меті відокремити популяцію плодів, перинатальні наслідки яких можна модифікувати (запобігти антенатальній загибелі або народженню дитини з тяжкою інвалідністю).

Таким чином, завданням клініциста та експерта з ультразвукової діагностики (плодово-материнської медицини) є виявлення плодів з обмеженням росту плода (ОРП), які мають найвищий ризик антенатальної загибелі внаслідок «несприятливого внутрішньоутробного середовища» та потребують окремого алгоритму контролю й ятрогенного втручання для дострокового розродження. Також необхідно чітко виокремити плоди з малою гестаційною вагою (МГВ) для зниження ятрогенних ризиків.

Найактуальнішою є розробка такого діагностично-клінічного алгоритму в клініці екстрагенітальної патології, оскільки ризик ОРП значно зростає в жінок із тяжкою патологією, насамперед із системним червоним вовчаком, артеріальною гіпертензією, «ціанотичними» вадами серця матері (неперованими), хворобою Аерзи, онкологічною патологією, виявленою під час вагітності, та в разі проведення поліхіміотерапії.

У статті проаналізовано дані світових та власних досліджень із вищезазначеного питання. Систематизовано дані про види, причини, терміни виникнення та особливості показників залежно від форм ОРП.

Основною причиною ОРП є недостатнє забезпечення плода киснем і поживними речовинами, порушення системи доставки кисню або пошкодження структур плацентарного бар'єру внаслідок захворювань матері.

При ОРП виникає багато ускладнень, що потребують вчасної діагностики та проведення адекватних втручань для запобігання перинатальної захворюваності та смертності.

Розроблено алгоритм діагностики ОРП на підставі клінічного перебігу вагітності, даних лабораторного, ультразвукового, доплерометричного досліджень та створено акушерську стратегію при ОРП. У разі виявлення цієї патології мультидисциплінарна команда має скласти індивідуальний план спостереження за станом плода, оцінити ефективність терапії основного захворювання вагітної з екстрагенітальною патологією. Як програма максимум розглядається збільшення терміну гестації при розродженні, мінімізація ризиків захворюваності та смертності новонароджених.

Короткотривала мета — виявити плід із підозрою на ОРП/МГВ і підтвердити або виключити ОРП. Середньотривала мета — створити алгоритм частоти та набору спостережень з урахуванням екстрагенітальної патології та акушерських ускладнень вагітної. Довготривала мета — оптимізувати термін пологів, щоб мінімізувати гіпоксемію і забезпечити максимально досяжний термін гестації для розродження й поліпшення результату для матері.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** обмеження росту плода, малий для гестаційного віку плід, екстрагенітальна патологія, доплерометрія, фетометрія, динамічне спостереження.

### **Modern approaches to the problem of intrauterine growth restriction: from causes to long-term consequences**

*Yu.V. Davydova, I.S. Lukyanova, A.Yu. Limanskaya, L.P. Butenko, E.N. Dzyuba, O.M. Kravets*

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

Intrauterine growth restriction of the fetus (IUGR, FGR) denotes a condition in which the fetus is not able to reach its genetically determined potential dimensions under various conditions (external, congenital, etc.). This functional definition aims to isolate the fetal population whose perinatal consequences can be modified (to prevent antenatal death or the birth of a child with severe disability).

Thus, the task of a clinician and an expert in ultrasound diagnostics (maternal-fetal medicine) is to identify precisely fetuses with fetal growth restriction (FGR), which have the highest risk of antenatal death due to a «hostile intrauterine environment» and which require a separate control algorithm and iatrogenic intervention for the purpose of early delivery. Also, it is necessary to clearly isolate fetuses with low gestational weight (LGW) in order to reduce iatrogenic risks for them. The most urgent is the development of such a diagnostic and clinical algorithm in the clinic of extragenital pathology, since the risk of FGR is significantly increased in women with severe pathology, primarily with systemic lupus erythematosus, arterial hypertension, Aertz's disease, and oncological pathology detected during pregnancy and required polychemotherapy.

The aim of our work was to analyze the data of world and our own research on this issue. Systematized data on the types, causes, timing of occurrence and characteristics of indicators, depending on the forms of FGR, are represented.

The main cause of FGR is the insufficient supply of oxygen and nutrients to the fetus, a violation of the oxygen delivery system or damage to the structures of the placental barrier due to maternal diseases.

In FGR, a chain of complications arises that must be promptly diagnosed and adequate interventions are performed to prevent perinatal morbidity and mortality. An algorithm for diagnosing ARI has been developed on the basis of the clinical course of pregnancy, data from laboratory, ultrasound, Dopplerometric studies, and an obstetric strategy for FGR has been created. If this pathology occurs, a multidisciplinary team must create an individual plan for monitoring the condition of the fetus, assessing the effectiveness of therapy for the underlying disease of a pregnant woman with EHP. As a maximum program, an increase in gestational age during delivery, minimization of the risks of morbidity and mortality in newborns is considered.

The short-term goal is to identify the fetus with suspected ARI/MGV, with further confirmation or exclusion of ARI. The medium-term goal is to create an algorithm for the frequency and set of observations taking into account EGP and obstetric complications of a pregnant woman; the long-term goal is to optimize the term of delivery to minimize hypoxemia and maximize the gestational age and improve the outcome for the mother.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** fetal growth restriction, fetus small for gestational age, extragenital pathology, dopplerometry, fetometry, dynamic observation.

## Современные подходы к проблеме задержки внутриутробного роста плода: от причин к отдаленным последствиям

Ю.В. Давыдова, И.С. Лукьянова, А.Ю. Лиманская, Л.П. Бутенко, Е.Н. Дзюба, О.М. Кравец

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

Внутриутробное ограничение роста плода (IUGR, FGR) обозначает состояние, при котором плод не в состоянии достичь генетически определенного потенциального размера в различных условиях. Цель данного функционального определения — обособить популяцию плодов, перинатальные последствия которых можно модифицировать (предотвратить антенатальную гибель или рождение ребенка с тяжелой инвалидностью).

Таким образом, задачей клинициста и эксперта по ультразвуковой диагностике (плодово-материнской медицины) является выявление плодов с ограничением роста плода (ОРП), которые имеют наиболее высокий риск антенатальной гибели вследствие «враждебной внутриутробной среды» и требуют отдельного алгоритма контроля и ятрогенного вмешательства с целью досрочного родоразрешения. Также необходимо четко обособить плоды с малым гестационным весом (МГВ) для снижения у них ятрогенных рисков.

Наиболее актуальной является разработка такого диагностически-клинического алгоритма в клинике экстрагенитальной патологии, так как риск ОРП значительно повышается у женщин с тяжелой патологией, в первую очередь с системной красной волчанкой, артериальной гипертензией, болезнью Аэрза, онкологической патологией, выявленной во время беременности, и при проведении полихимиотерапии.

В статье проанализированы данные мировых и собственных исследований по указанному вопросу. Систематизированы данные о видах, причинах, сроках возникновения и особенностях показателей в зависимости от форм ОРП.

Основной причиной ОРП является недостаточное обеспечение плода кислородом и питательными веществами, нарушение системы доставки кислорода или повреждение структур плацентарного барьера вследствие заболеваний матери.

При ОРП возникает много осложнений, требующих своевременной диагностики и проведения адекватных вмешательств для предотвращения перинатальной заболеваемости и смертности.

Разработан алгоритм диагностики ОРП на основании клинического течения беременности, данных лабораторных, ультразвуковых, доплерометрических исследований; создана акушерская стратегия при ОРП. При возникновении данной патологии мультидисциплинарная команда должна создать индивидуальный план наблюдения за состоянием плода, оценить эффективность терапии основного заболевания беременной с экстрагенитальной патологией. В качестве программы максимум рассматривается увеличение срока гестации при родоразрешении, минимизация рисков заболеваемости и смертности новорожденных.

Краткосрочная цель — выявить плод с подозрением на ОРП/МГВ с дальнейшим подтверждением или исключением ОРП. Среднесрочная цель — разработать алгоритм частоты и набора наблюдений с учетом экстрагенитальной патологии и акушерских осложнений беременной. Долгосрочная цель — оптимизировать срок родов, чтобы минимизировать гипоксемию и обеспечить максимально возможный срок гестации для родоразрешения и улучшения результата для матери.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** ограничение роста плода, малый для гестационного возраста плод, экстрагенитальная патология, доплерометрия, фетометрия, динамическое наблюдение.

### Актуальність

Внутрішньоутробне обмеження росту плода (IUGR, FGR) означає стан, при якому плід не в змозі досягти свого генетично визначеного потенційного розміру за різних умов. Таке функціональне визначення має на меті виокремити популяцію плодів, перинатальні наслідки яких можна модифікувати (запобігти антенатальній загибелі або народженню дитини з тяжкою інвалідністю). До цієї групи не входять плоди з малою масою для конкретного гестаційного віку (МГВ), але зменшення розмірів яких не має патологічних основ. З усієї когорти плодів на рівні 10-го перцентилію лише для 40% є шанс запобігти перинатальній смертності. У 40% є усі ознаки МГВ, а у решти 20% плодів із МГВ є хромосомна патологія (трисомія 18) або інфекція (цитомегаловірусна інфекція) або інша етіологія (алкогольний синдром) [1, 2, 13].

У дослідженні за участю 23 немовлят, народжених у доношеному терміні з вагою <2000 г, Warkany et al. запропонували таке визначення «внутрішньоутробної затримки росту» (intra-

uterine growth retardation, IUGR): це — «всі умови, що призводять до помітного зменшення розмірів протягом внутрішньоутробного життя» і переважно спричиняють зниження ваги при народженні. На той час ще не були вивчені інші віддалені наслідки несприятливого перебігу вагітності, впливу внутрішньоутробного «несприятливого середовища» [17].

Згодом, незважаючи на те, що в багатьох дослідженнях вивчено перебіг вагітності та стан плода і новонародженого з великою різницею фенотипу, наприклад, із гіпертензивними синдромами або без морфологічних аномалій, зроблено поворотний момент, в якому враховано середовище розвитку плода і роль плаценти в цьому процесі. Крім того, розвиток людини виходить далеко за рамки впливу виключно генетичного успадкування. З вивченням впливу куріння або періодичного голодування на вагітність доведено багато механізмів регулювання такого впливу на внутрішньоутробний розвиток плода (експресія ростових факторів, їх взаємодія, гормональний вплив, формування та становлення взаємозв'язків

Таблиця 1

**Показники симетричної та асиметричної форми обмеження росту плода**

Характеристика	Симетрична форма	Асиметрична форма
Період призупинення росту	До 20 тижнів	Після 20 тижнів
Частота серед усіх випадків ОРП	20–30%	70–80%
Етіологія	Генетичні порушення, інфекційний вплив на плід	Матково-плацентарна недостатність
УЗД Окружність головки, окружність живота, біпаріетальний розмір, довжина стегна	Усі пропорційно зменшені	Окружність живота — знижена, біпаріетальний розмір, окружність голови, довжина стегна — норма
Число клітин (гістологічно)	Знижене	Норма
Розмір клітин (гістологічно)	Норма	Знижений
Пондеральний індекс	Норма (>2)	Низький (<2)
Постнатальна антропометрія (вага, зріст, окружність головки)	Зниження всіх параметрів	Зниження ваги Зріст, окружність головки норма
Різниця окружності головки та окружності грудної клітки при визначенні ОРП	<3 см	>3 см
Ознаки порушення харчування	Менш виражені	Більш виражені
Прогноз	Сумнівний	Хороший

органів внутрішньої секреції плода). Вивчено посттрансляційні зміни в дітей раннього віку, що доводить вірогідність гіпотези «ощадливого фенотипу». Так, дефіцит поживних речовин, зокрема щодо забезпечення амінокислотами, зменшує функцію бета-клітин підшлункової залози та індукує зміни функціонування м'язової, печінкової й жирової тканин. У цих новонароджених виявлено вищий ризик захворюваності та смертності. Тому наразі існує термін «обмеження росту плода» (fetal growth restriction, FGR, ОРП), що уособлює досягнення останніх років у фундаментальних і клінічних дослідженнях, а також пояснює філософію й клінічний менеджмент цієї патології [4, 6, 9, 11, 13, 16].

Таким чином, завдання клініциста й експерта з ультразвукової діагностики (плодово-материнської медицини) полягають у виявленні плодів з ОРП, які мають найвищий ризик антенатальної загибелі внаслідок «ворожого внутрішньоутробного середовища» і потребують окремого алгоритму контролю й ятрогенного втручання для дострокового розродження. Також необхідно чітко виокремити плоди із МГВ для зниження в них ятрогенних ризиків. Найактуальнішою є розробка такого діагностично-клінічного алгоритму в клініці екстрагенітальної патології, оскільки ризик ОРП значно зростає в жінок із тяжкою патологією, насамперед із системним червоним вовчаком, артеріальною гіпертензією, «ціанотичними» вадами серця матері (неоперованими), хворобою Аерзи, онкологічною патологією, виявленою під час вагітності, а також при проведеному поліхіміотерапії.

**Термінологія:**

— малий для гестаційного віку (small for gestational age) — новонароджений з вагою при народженні <10-го центилію;

— обмеження росту плода (fetal growth restriction) — плід, який не досягнув біологічного потенціалу росту через дисфункцію плаценти.

У дослідженні Delphi вивчено думки 45 експертів стосовно консенсусного виявлення раннього і пізнього початку ОРП, діагностованого до розродження [5].

Ранній початок ОРП (<32 тижні) — три основні параметри (зміна <3-го центилію, очікувана маса плода (ОМП) <3-го центилію і нульовий діастолічний кровотік у матковій артерії) та чотири допоміжні параметри (окружність живота (ОЖ) або ОМП <10-го центилію з PI >95-го центилію або в пупковій артерії, або в матковій артерії).

Пізній початок ОРП (≥32 тижні) — два основні параметри (ОЖ або ОМП

<3-го центилію) і чотири допоміжні параметри (ОМП або ОЖ <10-го центилію, ОЖ або ОМП, що перетинають центилі на >2 чверті на графіках росту, цереброплацентарне співвідношення <5-го центилію або пульсаційний індекс на пуповинній артерії (PI) >95-го центилію) [3, 5, 9, 12, 15].

Відрізняють симетричну та асиметричну форму ОРП (табл. 1) [14, 15].

**Причини обмеження росту плода**

Серед причин ОРП слід виокремити материнські, плацентарні й плодові, пов'язані з патологією пуповини (табл. 2).

Основною причиною ОРП є недостатнє забезпечення плода киснем і поживними речо-

Причини обмеження росту плода

Материнські	Плацентарні	Патологія пуповини	Плодові причини
<p>Вік матері (до 16 років і від 35 років).                      Проживання у високогір'ї (гіпоксія матері).                      Низький соціально-економічний статус.                      Етнічна або расова приналежність.                      Зловживання шкідливими речовинами (куріння як активне, так і пасивне, алкоголізм, наркоманія).                      Застосування певних ліків (варфарин, стероїди, протисудомні засоби, антинеопластичні, антиметаболіти та антагоністи фолієвої кислоти).                      Помірна і тяжка фізична робота.                      Зріст та вага перед вагітністю для матері (ІМТ до 20 кг/м<sup>2</sup>≥3, вага до 45 кг і понад 75 кг).                      Паритет (першороділля і понад 5 народжень).                      Інтервал між вагітностями (до 6 місяців або 120 місяців чи більше).                      Попередні пологи новонародженим з ОРП.                      Допоміжні репродуктивні технології.                      Відсутність адекватного спостереження під час вагітності.                      Сильне голодування матері.                      Повільний набір ваги.                      Бронхіальна астма, цjanотичні вроджені вади серця.                      Гематологічні та імунологічні порушення (вроджені та набуті тромбофілії).                      Медичні розлади в матері (гіпертонічні розлади (гестаційні та негестаційні), цукровий діабет і діабетична ангіопатія, хронічні захворювання нирок, системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром, серпоподібноклітинна анемія).                      Патологічні стани при вагітності, такі як преєклампсія і гестаційний цукровий діабет із васкулопатією.                      Материнська інфекція та інвазії паразитами (TORCH, малярія, туберкульоз, інфекції сечовивідних шляхів і бактеріальний вагіноз).                      Мальформації матки</p>	<p>Вага плаценти (до 350 г).                      Порушення внутрішньо-плацентарної судинної системи.                      Плацентарна дисфункція (преєклампсія).                      Матково-плацентарна патологія, пов'язана з тромбофілією.                      Обмежений плацентарний мозаїзм.                      Авакулярні ворсинки.                      Артеріїт децидуальних або спіральних артерій.                      Множинні інфаркти.                      Частковий міхуровий занос.                      Синцитіальні вузли.                      Хронічні запальні ураження.                      Одинарна пупкова артерія.                      Гемангіома плаценти.                      Зниження експресії ферментів для окислювально-відновної регуляції (тиоредоксин, глутаредоксин).                      Трансфузійний синдром плід—плід.                      Передлежання плаценти.                      Багатоплідна вагітність</p>	<p>Патологія судин пуповини.                      Аномальне входження пуповини (оболонкове прикріплення).                      Патологія пуповини</p>	<p>Конституційно малий плід.                      Хромосомні аномалії [(трисомії 13, 18, 21), аутосомні делеції, кільцеві хромосоми].                      Генетичні синдроми (синдром Блума, синдром Рассела—Сільвера, синдром Корнелії де Ланге, синдром Брахмана — де Ланге, синдром Налісса Мулібрея, синдром Рубенштейна—Тайбі, синдром Дюбовіца, синдром Секеля, синдром Йохансона—Блізарда, синдром Фанконі, синдром Робертса та ін. Синдром Де Санктис—Какхіоне).                      Основні вроджені аномалії (трахео-страховідна нориця, вроджена хвороба серця, вроджена діафрагмальна грижа, дефекти черевної стінки, такі як омфалоцеле та гастрошизис, дефект нервової трубки, аненцефалія та аноректальна вада).                      Багатоплідна гестація.                      Вроджені інфекції (TORCH, малярія, вроджена ВІЛ-інфекція, сифіліс).                      Метаболічні порушення (агенез підшлункової залози, вроджена відсутність острівців Лангерганса, вроджена ліподистрофія, галактоземія, генералізований гангліозидоз I типу, гіпосфатазія, І-клітинна хвороба, лепреханізм, фенілкетонурія плода, транзиторний неонатальний цукровий діабет</p>

винам, найчастіше через захворювання матері (cjанотична хвороба серця, куріння, гемоглобінопатія), порушення системи доставки кисню, через патологію судин матері (діабет із судинними ускладненнями, гіпертонія, аутоімунна хвороба, що впливає на судини, які ведуть до плаценти) або пошкодження структур плацентарного бар'єру внаслідок захворювання матері (куріння, тромбофілія, різні аутоімунні захворювання) [1, 2, 3, 5].

**Перинатальні наслідки обмеження росту плода**

При ОРП виникає багато ускладнень, що потребують вчасної діагностики та адекватних втручань для запобігання перинатальній захворюваності й смертності, адже слід зважати на високу частоту ятрогенної недоношеності, дистресу плода в пологах, необхідність проводити пологовикликання та абдомінальне розродження. Слід зазначити, що у плодів із низкою масою тіла у 10 разів збільшується кількість випадків пізньої смерті плода, а серед мертвонароджених без тяжких вроджених вад розвитку у 40% реєструється низька маса тіла [3, 6, 9].

Серед новонароджених з ОРП значно підвищується частота некротичного ентероколіту, тромбоцитопенії, нестабільної температури та ниркової недостатності. Такі ускладнення виникають унаслідок зміни нормальної внутрішньоутробної фізіології плода. Через обмеження запасу кисню та поживних речовин плід перерозподіляє кровообіг для підтримки функціонування життєвоважливих органів (мозку, серця, надниркових залоз). Унаслідок такого енергозберігаючого ефекту зменшується кровотік до кісткового мозку, м'язів, легень, шлунково-кишкового тракту і нирок, що спричиняє структурні й функціональні порушення в цих органах [1, 2].

**Віддалені перинатальні наслідки обмеження росту плода**

З 90-х років ХХ ст. підтримується ідея так званого «ощадливого фенотипу» — недостатність кисню і поживних речовин призводить до внутрішньоутробного недоїдання, а в подальшому — до інсулінорезистентності втрати бета-клітинної маси підшлункової залози та високого ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу в дорослому віці. За деякими



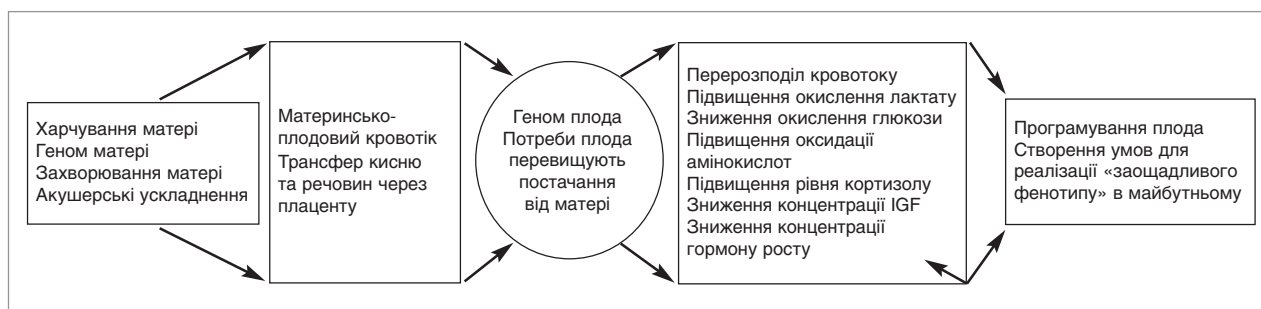


Рис. 1. Формування заощадливого фенотипу плода

даними, особи з таким фенотипом більш схильні до розвитку метаболічного синдрому в подальшому житті (ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, серцево-судинні захворювання тощо). Підвищення периферичної інсулінорезистентності дає змогу зберегти адекватне функціонування головного мозку, але це відбувається при постійному зниженні транспорту глюкози до скелетних м'язів. Також доведений зв'язок між низькою вагою при народженні і значним підвищенням ризику розвитку ішемічної хвороби в дорослому віці [7, 8, 10, 16].

Плід адаптується до нестачі кисню та поживних речовин від матері через зміни в синтезі плодових і плацентарних гормонів, що регулюють обмін речовин, перерозподіляють кровотік і контролюють ріст. Безпосередня метаболічна реакція плода на недостатнє харчування полягає в споживанні власного субстрату для виробництва енергії через катаболізм. Недоїдання плода викликає метаболічну залежність від глюкози як для зниження, так і для збільшення окислення інших субстратів, таких як амінокислоти та молочна кислота. Постійне й прогресуюче недоїдання призводить до обмеження росту, зменшення вживання субстратів і зниження швидкості метаболізму для підвищення життєздатності плода. Тому можна припустити, що метаболічний процес зберігання глюкози триває і в зрілому віці, а інсулінорезистентність є наслідком аналогічного процесу, при якому зниження швидкості окислення в периферичних тканинах, нечутливих до інсуліну, створює підвищену інсулінорезистентність. Наприкінці вагітності, коли тканини та органи швидко розвиваються, будь-які обмеження розвитку значно впливають на органи і приводять до диспропорцій. Під час уповільнення росту плід намагається захистити тканини, особливо мозку, які мають вирішальне значення для негайного виживання через перерозподіл кровотоку, унаслідок чого спосте-

рігається дисбаланс розвитку печінки та інших тканин черевної порожнини [18]. З точки зору ендокринних змін, вважається, що внутрішньоутробний інсулін та інсуліноподібний фактор росту (IGF), що відіграють ключову роль у контролі росту, швидко реагують на зміни харчування плода. Коли плід має обмежену кількість поживних речовин, концентрації анаболічних гормонів контролю росту, таких як IGF-1 та інсулін, знижуються, тоді як рівні концентрації катаболічних гормонів (глюкокортикоїдів), які є основним фактором диференціації клітин, збільшуються (рис. 1.) [17, 18].

Крім підвищеного ризику розладів фізичного розвитку, у дітей з ОРП частіше зустрічаються проблеми з психічним здоров'ям у подальшому житті, зокрема, погіршення когнітивної функції в зрілому віці, порушення в процесі навчання, зниження пам'яті та частіша реалізація розладів аутентичної сфери (РАС) [11, 12].

#### Алгоритм діагностики

Першим критерієм для визначення плода з групи ризику є вирахована маса плода (ВМП) на рівні 10-го перцентилю або нижче. На цьому етапі виокремлюють плодів з ОРП від плодів МГВ. Для плодів із МГВ зважають на:

- низький зріст матері або батька;
- здатність плода підтримувати зріст за стандартизованою кривою;
- відсутність інших ознак плацентарної недостатності (маловоддя, відхилення від норми показників доплерометрії).

На сьогодні для поліпшення чутливості й специфічності діагностики ОРП розроблено індивідуальні криві зросту за етнічною приналежністю, ростовими параметрами батьків, статтю.

Важливою є розробка критеріїв частоти відвідувань для проведення УЗД. Також проводиться друга оцінка зростання через 2–4-тижневий інтервал, якщо виявлені фактори ризику, клінічна ситуація не потребує негайної зміни акушерської тактики. Слід наголосити,

що жодне біометричне або доплерографічне вимірювання не є абсолютно точним для встановлення/виключення діагнозу обмеження росту, але важливим є обстеження на ОРП для виявлення плодів у групі ризику [13, 14].

У клініці вагітних з екстрагенітальною патологією при підозрі на ОРП проводиться динамічна сонографія. У таких пацієнок для виявлення ОРП стартове сканування проводиться на 19–21-му тижні для підтвердження терміну гестації, виявлення вроджених аномалій плода та оцінки розвитку багатоплідної вагітності. Залежно від стану матері повторне сканування призначається на 26–28-й тиждень вагітності для оцінки динаміки росту плода й стану системи «мати—плацента—плід» (особлива увага приділяється плацентографії з оцінкою васкуляризації, кількості навколоплідної рідини, а також гемодинамічним показникам).

Під час рутинного акушерського огляду скринінг на ОРП у популяції проводиться шляхом вимірювання висоти дна матки від симфізу, обов'язкової частини антенатального догляду в терміні після 20 тижнів. У ряді випадків має місце непридатність оцінки висоти дна матки (зокрема, у пацієнок з ожирінням, множинною лейоміомою матки). Однак розбіжність понад 3 см між визначеними й очікуваними вимірюваннями може бути причиною направлення вагітної на УЗД.

#### **Вимірювання амніотичного об'єму та біометрія**

За нормальних показників розмірів голівки й стегнової кістки вимірювання ОЖ <2 стандартних відхилень нижче за середній показник є розумним відсіканням, щоб вважати плід асиметричним, причому саме низький перцентиль ОЖ має найвищу чутливість (98,1%) для діагностики ВМП (вага при народженні <10-го перцентилу). Чутливість ВМП (вага при народженні <10-го перцентилу) становить 85,7%; однак показник ОЖ <2,5-го перцентилу має найнижчу позитивну прогнозну величину (36,3%), тоді як низький показник ВМП має 50% позитивного прогнозного значення [6, 13].

За показниками кількості амніотичної рідини можна підтвердити наявність «ворожого внутрішньоутробного середовища». У жінок із нормальним перебігом вагітності в терміні >24 тижні при амніотичному індексі <5–9% показник ОРП становить 19% [9, 10, 14].

У разі зменшення показника максимальної вертикальної кишені (МВК) ризик ОРП знач-

но зростає. Так, при МВК >20 мм частота ОРП становить 5%, а при МВК <20 мм – 20%, при МВК <1 см – 39%. Так, величина зниження амніотичного індексу може використовуватися як початковий маркер зниження функції плаценти [1, 2, 10, 15].

#### **Показник кровообігу при доплерометрії в матковій артерії**

Показники кровотоку в матковій артерії (МА) використовуються для прийняття рішення щодо зміни частоти УЗД, терміна і варіанта розродження. Так, у дослідженні за участю 1751 жінки, яких обстежували в терміні гестації 23 тижні з будь-якої причини, при виявленні аномальних результатів дослідження МА (двосторонні вирізки або якщо середній показник пульсового індексу (ПІ) перевищує 1,45 в обох артеріях) визначено, що у 90% вагітних згодом спостерігалася тяжка прееклампсія, яка потребувала дострокового розродження до 34 тижнів вагітності, у 70% жінок плоди були <10-го перцентилу, які потребували дострокових пологів у терміні гестації <34 тижня, а у 80% – перинатальні втрати. Негативна прогностична цінність для результатів вагітності до 34-го тижня становила 99% [1, 2, 10, 14].

#### **Вимірювання кровотоку в пуповинній артерії**

Під час нормальної вагітності резистентність пуповинної артерії (ПА) демонструє постійне зниження, а у плодів при плацентарній недостатності цього не спостерігається. Слід визначати систоло-діастолічне співвідношення, оскільки з прогресуванням плацентарної дисфункції кінцева діастолічна швидкість втрачається і, нарешті, стає зворотною [10, 14].

#### **Вимірювання кровотоку в середній мозковій артерії**

Звичайний доплерівський аналіз кровотоку в середній мозковій артерії (СМА) застосовується для виявлення плодів МГВ, у яких, імовірно, не буде серйозного несприятливого результату, негативне прогнозне значення становить 86%. У плодів з аномальними результатами дослідження СМА спостерігається менший термін гестації під час розродження, менша вага при народженні, менша частота вагінальних пологів і підвищення частоти перебування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. На окрему увагу заслуговує оцінка пікової систолічної швидкості СМА (PSV), що вважається найкращим прогнозом ризику перинатальної смертності, пов'язаної з ОРП порівняно з іншими показниками [5, 7, 13, 14, 15].

**Визначення венозного кровотоку**

За показниками кровотоку у венозній протоці (ВП), пуповинній вені (ПВ), нижній порожнистій вені оцінюються серцево-судинні і респіраторні реакції плода на стан внутрішньоутробного середовища. Саме аномальні показники кровотоку в ВП дозволяють послідовно прогнозувати несприятливі перинатальні результати за 0–7 діб до пологів. Показники венозного кровотоку надають додаткову інформацію в прийнятті рішення щодо дострокового розродження, зокрема в термін гестації <32 тижнів [14, 16].

Стадії ОРП наведено в таблиці 3.

Дані критерії в різний спосіб використовуються в регламентуючих документах і рекомендаціях провідних країн світу (табл. 4) [1, 2, 10, 12, 14, 15].

**Акушерська стратегія при обмеженні росту плода**

Після виявлення ОРП мультидисциплінарна команда складає індивідуальний план спостереження за станом плода, оцінює ефективність терапії основного захворювання вагітної з екстрагенітальною патологією (зокрема, при системному червоному вовчаку, артеріальній гіпертензії). Як програма максимум розглядається збільшення терміну гестації

Таблиця 3

**Ознаки стадій обмеження росту плода за даними біометрії, доплерометрії**

Стадія	0	I	II	III
ВМП або ОЖ <10-го перцентилію	+	+	+	+
Допплерометрія ПА та СМА	норма	аномальні показники		
Відсутність або зворотний потік у ПА	-	-	+	
Відсутність або зворотний потік у ВП	-	-	-	+

під час розродження, мінімізація ризиків захворюваності й смертності новонароджених.

На окрему увагу заслуговує тактика введення кортикостероїдів, зокрема, якщо дострокове розродження планується в терміні до 33+6 тижнів вагітності. Якщо розглядається висока вірогідність розродження внаслідок ОРП протягом 7 діб, а пацієнтка не отримувала курс антенатальних кортикостероїдів, їх потрібно вводити між 34+7 і 36+6 тижнями. Також слід вводити сульфат магнію при очікуваних пологах до 32-го тижня для нейропротекції [10, 14]. На окрему увагу заслуговує те, що застосування будь-яких доз кортикостероїдів для лікування системного червоного вовчака, системної склеродермії, хвороби Верльгофа не

Таблиця 4

**Критерії скринінгового ультразвукового дослідження у III триместрі вагітності**

Країна	Велика Британія	Нова Зеландія	Канада	Ірландія	США	Франція
Скринінг, рутинне УЗД у III триместрі в жінок із низьким перинатальним ризиком	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Рекомендовано в 32 тижні
Критерії для серійних скринінгів	≥1 великого фактора ризику, непридатність визначення висоти дна матки для моніторингу, аномальні показники кровотоку на маткових артеріях при доплерометрії, початок сканування з 26–28-го тижня	Великий фактор ризику або непридатність визначення висоти дна матки, початок УЗД сканування залежить від вираженості факторів ризику	Не визначено	Жінкам із факторами ризику з 26-го тижня	МГВ в анамнезі, інші фактори ризику або непридатність для визначення висоти дна матки для моніторингу	Не визначено
Рекомендовані діаграми біометрії	Індивідуальна діаграма ОМП; немає жодних доказів, які б рекомендували 1 конкретний метод вимірювання ОЖ, а також яку центильну діаграму використовувати	Індивідуальна діаграма ОМП; ОЖ за графіками Австралійського товариства ультразвуку в медицині	ОМП або ОЖ за прийнятими графіками	Графік розрахунку ОМП	ОМП та біометрія, графіки не визначені	ОМП за графіками, прийнятими для населення
Показники доплерометрії в пупковій артерії	Так — з 26–28 тижнів при високому ризику	Якщо плід є малим за біометрією або є зменшення швидкості росту	Якщо плід є малим за біометрією	Так — критерії не визначені	Так — критерії не визначені	Так — критерії не визначені
Інтервал УЗД при МГВ/ОРП	3 тижні	2–3 тижні	2 тижні	2–4 тижні	3–4 тижні	3 тижні

Примітки: ОЖ — окружність живота; ОМП — очікувана маса плода; ОРП — обмеження росту плода; МГВ — малий для гестаційного віку. McCowan. Evidence-based national guidelines for management of suspected fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2018.

Таблиця 5

**Ведення вагітності при ранньому обмеженні росту плода**

Країна	Велика Британія	Нова Зеландія	Канада	Ірландія	США	Франція
Введення кортикостероїдів	До 35+6 тижнів	До 34+0 тижнів	До 34+0 тижнів	До 34+0 тижнів	До 34+0 тижнів	До 34+0 тижнів
Введення сульфату магнію	Не визначено	<30 тижнів	Не визначено	<32 тижнів	<32 тижнів	<32–33 тижнів
Рекомендоване розродження за ВКДО або РКДО	ВКДО до 32 тижнів; РКДО до 32 тижнів	ВКДО до 34 тижнів; РКДО до 32 тижнів	ВКДО або РКДО не визначені «Потребує втручання і, можливо, розродження»	ВКДО <34 тижнів; РКДО <30 тижнів	ВКДО ≥34 тижнів а; РКДО ≥32 тижнів	ВКДО ≥34 тижнів; РКДО ≥34 тижнів
Показання до розродження	Патологічні показники комп'ютерної КТГ або доплерометрії у ВП	Не застосовується для МГВ ≥34 тижнів	Патологічні показники БФП, КТГ або доплерометрії у ВП	Патологічні показники комп'ютерної КТГ	Патологічні показники (КТГ, амніотичний індекс, БФП)	Патологічні показники комп'ютерної КТГ або доплерометрії у ВП
Варіант розродження	КР при ВКДО або РКДО	КР при ВКДО або РКДО	Не визначено	КР при ВКДО або РКДО	ОРП ізольовано не є показанням для КР	КР при ВКДО або РКДО

*Примітки:* ВКДО – відсутність кінцевого діастолічного об'єму, БФП – біофізичний профіль, КР – кесарів розтин, КТГ – кардіотокограма, ВП – венозна протока, ОРП – обмеження росту плода, РКДО – реверсний кінцевий діастолічний об'єм.  
*McCoigan. Evidence-based national guidelines for management of suspected fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2018.*

замінює планового введення парентеральних кортикостероїдів для профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода.

Слід зазначити, що на сьогодні не існує ефективних методів лікування ОРП, окрім розродження найбільш зрілим плодом у задовільному фізіологічному стані (до виникнення ацидозу), при цьому слід мінімізувати ризик для матері. Незважаючи на існування чисельних протоколів для антенатального спостереження за плодом з ОРП, основним вважають нестресовий тест КТГ, який можна доповнити визначенням об'єму навколоплідних вод, оцінкою біофізичного профілю і/або оцінки показників кровотоку за даними доплерографії (табл. 5) [1, 2, 10, 14, 16].

**Висновки**

Незважаючи на значні досягнення УЗД і доплерометрії, діагностика ОРП залишається досить складною проблемою для клініцистів.

У клініці екстрагенітальної патології необхідно досягти настання вагітності, контролювати активність аутоімунного процесу при системному червоному вовчаку, системній склеродермії, імунній тромбоцитопенії, а також артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії.

Крім того, слід виявляти жінок із неоперованими «ціанотичними» вадами серця, патологією аорти (коарктацією аорти); рекомендувати корекцію вроджених вад серця до настання вагітності. Тому плануванню сім'ї в цій групі жінок надається велике значення. Однак значна кількість випадків ОРП спостерігається при вагітностях без факторів ризику, тому клініцист має пам'ятати про вірогідність порушень росту плода в будь-якої жінки.

У разі патологічних маркерів УЗД мультидисциплінарна команда (акушер-гінеколог, експерт з УЗД і плодово-материнської медицини, акушерський інтерн) має розробити індивідуальний план діагностики, спостереження і розродження.

Короткотривала мета – виявити плід із підозрою на ОРП/МГВ, у подальшому підтвердити або виключити ОРП. Середньотривала мета – створити алгоритм частоти і набору спостережень з урахуванням екстрагенітальної патології та акушерських ускладнень вагітної. Довготривала мета – оптимізувати термін пологів, щоб мінімізувати гіпоксемію і забезпечити максимально досяжний термін гестації для розродження та поліпшення результату для матері.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*



## References/Література

- Anderson N, Sadler L, Stewart A, McCowan L. (2012). Maternal and pathological pregnancy characteristics in customized birthweight centiles and identification of at-risk small-for-gestational-age infants: a retrospective cohort study. *BJOG*. 119: 848–856.
- Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJD, McCowan LME. (2016). INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 214 (4): 509.e1-509.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.931.
- Figueras F, Gratacos E. (2014). Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 34 (7): 655–659.
- Gardosi J. (2011). Clinical strategies for improving the detection of fetal growth restriction. *Clin Perinatol*. 38: 21–31.
- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B et al. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 48: 333–339.
- Graz MB, Tolsa J-F, Fumeaux CJF. (2015). Being small for gestational age: does it matter for the neurodevelopment of premature infants? A cohort study. *PLoS One*. 10 (5). doi: 10.1371/journal.pone.0125769.e0125769.
- Hales CN, Barker DJP. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 60 (1): 5–20.
- Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L et al. (2015). Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences. *Endocrinology*. 156 (10): 3416–3421.
- Kabiri D, Romero R, Gudicha DW et al. (2019). Prediction of adverse perinatal outcomes by fetal biometry: a comparison of customized and population-based standards. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. doi: 10.1002/uog.20299.
- McCowan Lesley M, Figueras F, Anderson Ngaire H. (2018 February 01). Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Expert review*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 218 (2): S855–S868.
- Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsal K. (2011). Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics*. 127 (4): e874–882.
- Reeves S, Galan HL. (2012). Fetal growth restriction. In: Berghella V, editor. *Maternal-fetal evidence based guidelines*. 2nd ed. London: Informa Health Care: 329–344.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31).
- Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. (2016). Intrauterine growth restriction-part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 29: 4037–4048.
- Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG et al. (2014). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 384: 857–868.
- Wang N, Wang X, Li Q et al. (2017). The famine exposure in early life and metabolic syndrome in adulthood. *Clinical Nutrition*. 36 (1): 253–259.
- Warkany J, Monroe BB, Sutherland B. (1961). Intrauterine growth retardation. *The American Journal of Diseases of Children*. 102: 249–279.
- Vaughan OR, Forhead AJ, Fowden AL. (2011). Glucocorticoids and placental programming. In: Burton GJ, Barker DJ, Moffett A, Thornburg KL (editors). *The placenta and human developmental programming*. Cambridge: Cambridge University Press: 175–187.

## Відомості про авторів:

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

**Лук'янова Ірина Сергіївна** — д.мед.н., проф., керівник відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-14-46.

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

**Бутенко Людмила Петрівна** — лікар акушер-гінеколог відділення для вагітних із захворюваннями серця ГУ «ИПАГ імені акад. Лук'янової Е.М. НАМН України». Адреса: г. Київ, ул. П. Майбороди, 8.

**Дзюба Олена Миколаївна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044)483-14-46.

**Кравець О.М.** — ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8

Стаття надійшла до редакції 07.11.2019 р.; прийнята до друку 04.03.2020 р.

## УВАГА!

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

**Н.В. Симонова, Т.Р. Стрельцова**

## **Вплив ВПЛ-інфекції на клінічний перебіг хронічних цервіцитів**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 54-58; doi 10.15574/PP.2020.81.54

**For citation:** Simonova NV, Streltsova TR. (2020). HPV infection effect on the clinical course of chronic cervicitis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 54–58. doi 10.15574/PP.2020.81.54

**Мета** — оцінити вплив ВПЛ-інфекції на розвиток і формування передракової трансформації багат шарового епітелію шийки матки в пацієнток протягом 3 років за відсутності медикаментозного, фізіотерапевтичного або хірургічного впливу на вогнище ураження.

**Пацієнти та методи.** Дослідження проведено серед 71 жінки репродуктивного віку 25–45 років зі встановленим раніше діагнозом «хронічний цервіцит» тривалістю захворювання від 3 до 7 років: до основної групи увійшли 47 пацієнток, в яких на момент дослідження діагностовано ВПЛ-інфекцію висококанцерогенних типів, до групи порівняння — 24 жінки, в яких виявлено негативні показники за результатами проведення ПЛР-діагностики ВКР ВПЛ-інфекції, але в цитологічному висновку вказано на ознаки папіломавірусної інфекції. Усім хворим проведено комплексне обстеження, що включало загальноклінічні методи: вивчення анамнестичних і епідеміологічних даних, загальний і гінекологічний огляд. Застосовано спеціальні методи: розширену кольпоскопію, метод ПЛР для встановлення високоонкогенних типів ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), бактеріоскопічне дослідження виділень із цервікального каналу і заднього склепіння піхви, за необхідності — біопсію. Усім пацієнткам запропоновано динамічне спостереження протягом 36 місяців.

**Результати.** Найпоширенішими типами ВПЛ, що викликають розвиток хронічного цервіциту, є 16, 18, 31, 33, 58. ВПЛ-асоційований хронічний цервіцит часто супроводжується атиповою кольпоскопічною картиною. Інфекції з хронічним перебігом і умовно-патогенна мікрофлора призводять до прогресування абнормальної кольпоскопічної картини.

**Висновки.** Жінки із діагностованою ВПЛ-інфекцією високоонкогенного ризику мають звертатися до лікарів для проведення кольпоскопії 1 раз на 6 місяців, що дасть змогу своєчасно виявити патологічні зміни епітеліального покриву шийки матки і профілакувати серйозні цервікальні патологічні процеси.

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:** ВПЛ-асоційований цервіцит, папіломавірусна інфекція, дисплазія (CIN), комплексна діагностика.

### **HPV infection effect on the clinical course of chronic cervicitis**

**N.V. Simonova, T.R. Streltsova**

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

**The aim** is to evaluate the effect of HPV infection on the development and formation of precancerous transformation of stratified cervical epithelium in patients for 3 years in the absence of drug, physiotherapeutic, or surgical treatment of the lesion.

**Patients and methods.** The trial was conducted among 71 women of reproductive age 25–45 years old who were previously diagnosed with chronic cervicitis disease lasting for 3 to 7 years: the main group included 47 patients who at the time of the trial were diagnosed with HPV infection of highly carcinogenic types; the comparison group consisted of 24 women in whom negative indicators were found according to the results of PCR diagnostics of HPV infection of a high carcinogenic risk, but whose cytological results indicate signs of papillomavirus infection. All patients underwent comprehensive examination, which included general clinical methods: analysis of anamnestic and epidemiological data, general and gynecological examination. Special methods were used: advanced colposcopy, PCR method for establishing highly oncogenic types of HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), bacterioscopic testing of secretions from the cervical canal and posterior vaginal fornix, when necessary — biopsy. All patients were offered dynamic observation for 36 months.

**Results.** The most common types of HPV that cause the development of chronic cervicitis are types 16, 18, 31, 33, 58. HPV-associated chronic cervicitis is often accompanied by atypical colposcopic picture. Infections with a chronic course and conditionally pathogenic microflora lead to progression of abnormal colposcopic picture.

**Conclusions.** Women diagnosed with HPV infection of highly oncogenic types should consult a doctor for colposcopy once every 6 months, which will allow for timely detection of pathological changes in the cervical epithelium and prevent serious cervical pathological processes.

The trial was carried out in accordance with the principles of WMA Declaration of Helsinki. The trial protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institutions indicated in the paper. The informed consent of women was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

**Key words:** HPV-associated cervicitis, papillomavirus infection, dysplasia (CIN), complex diagnosis.

### **Влияние ВПЧ-инфекции на клиническое течение хронических цервицитов**

**Н.В. Симонова, Т.Р. Стрельцова**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

**Цель** — оценить влияние ВПЧ-инфекции на развитие и формирование предраковой трансформации многослойного эпителия шейки матки у пациенток в течение 3 лет при отсутствии медикаментозного, физиотерапевтического или хирургического воздействия на очаг поражения.

**Пациенты и методы.** Исследование проведено среди 71 женщины репродуктивного возраста 25–45 лет с установленным ранее диагнозом «хронический цервицит» длительностью заболевания от 3 до 7 лет: в основную группу вошли 47 пациенток, у которых на момент исследования диагностирована ВПЧ-инфекция высококанцерогенных типов, в группу сравнения — 24 женщины, в которых обнаружены негативные показатели по результатам проведения ПЦР-диагностики ВКР ВПЧ-инфекции, но в цитологическом заключении указано на признаки папилломавирусной инфекции. Всем больным проведено комплексное обследование, включавшее общеклинические методы: изучение анамнестических и эпидемиологических данных, общий и гинекологический осмотр. Применены специальные методы: расширенная кольпоскопия, метод ПЦР для установления высокоонкогенных типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), бактериоскопическое исследование выделений из цервикального канала и заднего свода влагалища, при необходимости — биопсия. Всем пациенткам предложено динамическое наблюдение в течение 36 месяцев.

**Результати.** Самими розпростореними типами ВПЧ, викликаючими розвиток хронічного цервіцита, являються 16, 18, 31, 33, 58. ВПЧ-асоційований хронічний цервіцит часто супроводжується атипичною кольпоскопічною картиною. Інфекції з хронічним теченням і умовно-патогенна мікрофлора приводять до прогресуванню абнормальної кольпоскопічної картини.

**Висновки.** Жінки з діагностованою ВПЧ-інфекцією високоонкогенного ризику повинні звертатися до лікарів для проведення кольпоскопії 1 раз в 6 місяців, що дозволить своєчасно виявити патологічні зміни епітеліального покриття шийки матки і профілактику серйозних цервікальних патологічних процесів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Хельсинської Декларації. Протокол дослідження затверджено Локальним етичним комітетом вказаних в роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** ВПЧ-асоційований цервіцит, папіломавірусна інфекція, дисплазія (CIN), комплексна діагностика.

Однією з найбільш дискусійних тем у сучасній гінекології безсумнівно є тактика ведення цервіцитів, асоційованих із вірусом папіломи людини (ВПЛ). Ризики розвитку онкопатології шийки матки у ВПЛ-асоційованих жінок дуже високі. На сьогодні немає обґрунтованого патогенетичного лікування процесів, викликаних папіломавірусною інфекцією (ПВІ).

Особи віком 25–35 років вважаються максимально сексуально активними і мають найвищі ризики інфікування вірусом папіломи людини. Дуже часто в однієї пацієнтки виявляється кілька різних типів ПВІ з різним вірусним навантаженням.

Генітальна ВПЛ-інфекція належить до урогенітальних інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), і має високу контагіозність. Одного статевих контакту достатньо для зараження в 65% випадків. Проникнення вірусу в слизову і шкірні покриви статевих органів відбувається за наявності мікротравм, які забезпечують можливість інфікування епітеліальних клітин базального шару.

Виділяють такі етапи розвитку ВПЛ-інфекції:

1. Первинна інфекція (ІПСШ).
2. Персистенція вірусного генома в епісомальній формі з продукцією вірусних частинок.
3. Поліклональна інтеграція вірусної ДНК у клітинний геном.
4. Індукція мутацій у клітинній ДНК, що викликає нестабільність генома.
5. Селекція клону клітин із мутантною ДНК, що містить інтегровану вірусну ДНК.
6. Активне поширення цього клону клітин і ріст пухлини.

У ВПЛ-інфікованих клітинах спостерігається зміна процесу диференціювання внаслідок клональної експансії уражених клітин, що приводить до трансформації і подальшої малигнізації. Порушується процес природного апоптозу. Клінічні прояви і результат патологічно-

го процесу залежить від типу ВПЛ, кількості різних типів, що виявляються в одного індивідуума, і сумарного вірусного навантаження.

### **Класифікація ВПЛ-асоційованих уражень нижнього відділу геніталій:**

1. Клінічні форми (візуалізуються неозброєним оком).
  - а) екзофітні кондиломи (гострі типові, папілярні, папулоподібні);
  - б) симптоматичні дисплазії (CIN);
2. Субклінічні форми (не візуалізуються неозброєним оком і безсимптомні, виявляються тільки при кольпоскопії і/або цитологічному або гістологічному дослідженні):
  - а) плоскі кондиломи (типова структура з безліччю койлоцитів у цитології);
  - б) малі форми: різні ураження МПЕ і метастатичного епітелію з поодинокими койлоцитами);
  - в) конділоматозний цервіцит/вагініт.
3. Латентні форми (відсутність клінічних, морфологічних змін при виявленні ДНК ВПЛ — при проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)).
4. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження):
  - а) CIN I — слабо виражена дисплазія +/- койлоцити, дискератоз;
  - б) CIN II — виражена дисплазія +/- койлоцити, дискератоз;
  - в) CIN III — CIS важка дисплазія або карцинома in situ +/- койлоцити, дискератоз;
  - д) мікроінвазивна плоскоклітинна карцинома.

### **Ураження переважно урогенітального тракту різними типами ВПЛ**

- а) тип 6 — гострі кондиломи, дисплазія шийки матки, вульви;
- б) тип 11 — гострі кондиломи, дисплазія шийки матки, вульви;

с) тип 16 — дисплазія шийки матки, піхви, вульви, статевого члена, злоякісні новоутворення статевих органів;

д) тип 18 — дисплазія шийки матки, злоякісні новоутворення статевих органів;

е) тип 30 — дисплазія шийки матки, злоякісні новоутворення гортані;

ф) тип 31, 33 — дисплазія шийки матки, рак шийки матки;

г) тип 35, 58 — дисплазія і злоякісні новоутворення шийки матки;

h) тип 39, 40 — дисплазія шийки матки, статевого члена;

і) тип 59 — дисплазія вульви.

Типи 16+18+45 — 73,3-відсоткова імовірність розвитку карциноми шийки матки.

Типи 16+18+45+31 — 76,9-відсоткова імовірність розвитку карциноми шийки матки.

Типи 16+18+45+31+33 — 80,3-відсоткова імовірність розвитку карциноми шийки матки.

Типи 16+18+45+51 — 89,7-відсоткова імовірність розвитку аденокарциноми шийки матки.

Типи 16+18+45+59 — 92,7-відсоткова імовірність розвитку аденокарциноми шийки матки.

Типи 16+18+45+59+33 — 94,1-відсоткова імовірність розвитку аденокарциноми шийки матки.

Типи 61, 62, 68, 70, 73 — передрак і онкопроцес органів уrogenітального тракту.

### **Методи діагностики ПВІ**

1. Клініко-візуальний метод (огляд, кольпоскопія).

2. Молекулярно-біологічний (діагностика ПЛР).

3. Цитологічна діагностика (наявність койлоцитів, гіперкератозу, без'ядерних лусок).

4. Гістологічна діагностика.

Інкубаційний період ПВІ триває від 1 до 3 місяців, але й надалі клінічні прояви зазвичай можуть бути безсимптомними. Відсутність будь-яких клінічних ознак ПВІ за наявності позитивного результату ПЛР характерно для латентної й асимптомної інфекцій. Субклінічні форми виявляються в разі проведення діагностичної проби з 3-процентною оцтовою кислотою або за наявності гістологічного і цитологічного висновку.

Персистенція ВПЛ в уrogenітальному тракті найчастіше реєструється в цервікальному

каналі, приводячи до розвитку запальних процесів шийки матки. Відмічається висока частота ПВІ в жінок із хронічним цервіцитом. Так, за даними Бойко І.В. (2009), ДНК ВПЛ у цервікальному каналі таких хворих виявляється в 79,8% випадків.

Залежно від визначального фактора існують різні класифікації цервіцитів: за перебігом виділяють гострий і хронічний цервіцит; за поширенням запального процесу — вогнищевий і дифузний; за етіологією — специфічний, спричинений збудниками ІПСШ, і неспецифічний, зумовлений впливом умовно-патогенних мікроорганізмів.

**Мета** дослідження — оцінити вплив ВПЛ-інфекції на розвиток і формування передракової трансформації багатошарового епітелію шийки матки в пацієток протягом 3 років за відсутності медикаментозного, фізіотерапевтичного або хірургічного впливу на вогнище ураження.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведено серед 71 жінки репродуктивного віку 25–45 років зі встановленим раніше діагнозом «хронічний цервіцит» тривалістю захворювання від 3 до 7 років: до основної групи увійшли 47 пацієток, в яких на момент дослідження діагностовано ВПЛ-інфекцію висококанцерогенних типів, до групи порівняння — 24 жінки, в яких виявлено негативні показники за результатами проведення ПЛР-діагностики ВКР ВПЛ-інфекції, але в цитологічному висновку вказано на ознаки ПВІ. Усім хворим проведено комплексне обстеження, що включало загальноклінічні методи: вивчення анамнестичних і епідеміологічних даних, загальний і гінекологічний огляд. Застосовано спеціальні методи:

1. Розширена кольпоскопія.

2. Метод ПЛР для встановлення високоонкогенних типів ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). ПЛР із детекцією результату в реальному часі дає змогу не тільки встановити наявність або відсутність вірусу в досліджуваному біоматеріалі, але й у разі його виявлення виконати генотипування й визначити вірусне навантаження. Такий підхід розширює можливості предиктивної діагностики раку шийки матки та дозволяє поступово змістити акцент із діагностики й лікування захворювання, що вже розвивається, на надранню діагностику й профілактику.



На сьогодні лабораторія ІНВІТРО пропонує декілька варіантів ВПЛ-тестування, серед яких найефективнішими є диференційоване, кількісне визначення ДНК ВПЛ 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типів. У цьому дослідженні використовується технологія ПЛР-діагностики з детекцією результатів у режимі реального часу (ПЛР Real time), за допомогою тест-системи РеалБест ДНК ВПЛ. Облік результатів проводиться на ампліфікаторі CFX-96 (Bio-Rad, США). Технологія демонструє 100% специфічність і рівень діагностичної чутливості, який дає змогу отримати результат за наявності 100% і більше копій вірусу в досліджуваному матеріалі.

Для дослідження використовується зішкріб епітеліальних клітин шийки матки.

Традиційна цитологія мазків із екто- і ендоцервіксу.

3. Бактеріоскопічне дослідження виділень із цервікального каналу і заднього склепіння піхви.

4. За необхідності — біопсія.

Усім пацієнткам запропоновано динамічне спостереження протягом 36 місяців.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час аналізу анамнестичних даних виявлено, що в основній групі жінок бар'єрними методами контрацепції нехтували 100% пацієнток, у групі порівняння — 12 (50%) пацієнток.

При первинному огляді всіх пацієнток звертали увагу на клінічні прояви ПВІ — наявність гострих кондилом. У першій групі гострі кондиломи різного ступеня вираження візуалізувалися у 36 (82,9%) пацієнток, у групі порівняння — у 8 (33,4%) жінок.

У результаті обстеження пацієнток на наявність супутніх ІПСШ виявилось, що в обох групах були жінки з ІПСШ — 31 (64,7%) і 14 (58,9%) відповідно. Відзначалася асоціація з умовно-патогенною мікрофлорою. Носійство ІПСШ не завдавало суб'єктивного дискомфорту і не викликало скарг. У разі появи скарг пацієнткам пропонували звернутися до лікаря для уточнення діагнозу та визначення подальшої тактики ведення.

За динамікою клінічного розвитку цервіцитів пацієнтки обох груп розділилися на дві під-

групи — з прогресуванням або регресуванням патологічного процесу.

Прогресування відзначалося в сексуально активних жінок і пацієнток із супутньою хронічною ІПСШ.

За результатами розширеної кольпоскопії в таких пацієнток, із застосуванням стандартної проби з оцтовою кислотою і проби Шиллера, достовірно відмічалось прогресування абнормальної кольпоскопічної картини: в основній групі — у 44 (93%) осіб, у групі порівняння — у 15 (71%). Це виявлялося у формуванні нових патологічних вогнищ у вигляді мозаїки, ділянок ацетобілого епітелію, пунктуації. Патоморфологічна діагностика з вогнища ураження (в основній групі — у 41 (87%) пацієнтки, у групі порівняння — у 8 (38%) жінок) дала змогу виявити ознаки ПВІ у вигляді папіломатозної гіперплазії, акантозу, дискератошу, койлоцитів.

За даними проведеної в динаміці цитологічної і морфологічної діагностики протягом 3 років, патологічний процес у формі цервікальної інтраепітеліальної неоплазії I–II ступеня розвивався у 32 (67,8%) пацієнток основної групи з високоонкогенними типами ВПЛ і в 7 (33,3%) жінок групи порівняння. За наявності CIN частота виділення ВПЛ високоонкогенних серотипів становила в цілому 84,2% (60 пацієнток), що підтверджує роль ВПЛ у формуванні проліферативної патології шийки матки.

Змішана інфекція відмічалася в 46% випадків. У 22% жінок — 2 тип ВПЛ, у 15% — 3 тип, у 9% — 4 тип і більше. Найчастіше виявлявся 16 тип — у 26,3% випадках, 58 тип — 10,6%, 18 тип — 8,4%, 31 тип — 7,8%, 33 тип — 6,1%. У жінок групи порівняння з прогресуванням абнормальної кольпоскопічної картини проводилася повторна ПЛР-діагностика високоонкогенних типів ВПЛ, за результатами якої в 6 пацієнток виявлено такі штами ВПЛ: 16 тип, 18 тип, 31 тип, 33 тип, 58 тип.

### Висновки

Найпоширенішими типами ВПЛ, що викликають розвиток хронічного цервіциту, є 16, 18, 31, 33, 58.

ВПЛ-асоційований хронічний цервіцит часто супроводжується атиповою кольпоскопічною картиною.

Інфекції з хронічним перебігом і умовнопатогенна мікрофлора призводять до прогресування абнормальної кольпоскопічної картини.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Жінки із діагностованою ВПЛ-інфекцією високоонкогенного ризику мають звертатися до лікарів для проведення кольпоскопії 1 раз на 6 місяців, що дасть змогу своєчасно виявити патологічні зміни епітелі-

ального покриву шийки матки і профілювати серйозні цервікальні патологічні процеси.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

References/Література

1. Vaganova IG. (2000). Apoptoz i proliferatsiya epitelitsitov ektotserviksa u bolnyh papillomavirusnyim i hlamidiynym tservitsitom. *Voprosy onkologii*. 46; 5: 578–582. [Ваганова ИГ. (2000). Апоптоз и пролиферация эпителиоцитов эктоцервикса у больных папилломавирусным и хламидийным цервицитом. *Вопросы онкологии*. 46; 5: 578–582].
2. Zabolevaniya sheyki matki, vlagalischa i vulvyi (1999). *Klinicheskie lektsii*. Pod red. prof. V.N. Prilepskoj. Moskva: MEDpress: 427. [Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (1999). *Клинические лекции*. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. Москва: МЕДпресс: 427].
3. Kiselev VI, Ashrafyan LA, Budarina SO i dr. (2004). Etiologicheskaya rol virusa papillomyi cheloveka v razvitii raka sheyki matki, geneticheskie i patogeneticheskie mehanizmyi, vozmozhnosti terapii i profilaktiki. *Ginekologiya*. 6; 4: 174–180. [Киселев ВИ, Ашрафян ЛА, Бударина СО и др. (2004). Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки, генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. *Гинекология*. 6; 4: 174–180].
4. Ivanova TA, Golovina DA, Zavalishina LE et al. (2007). Up-regulation and lack of 5' CpG island hypermethylation of p16 INK4a in HPV-positive cervical carcinomas. *BMC Cancer*: 47.
5. Meyer JL, Hanlon DW, Andersen BT et al. (2007). Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay: correlation with biopsy follow-up results. *Cancer*: 83–92.
6. Rocco JW, Sidransky D. (2001). p16 (MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression. *Exp Cell Res*: 42–55.

Відомості про авторів:

**Симонова Н.В.** — к.мед.н., лікар акушер-гінеколог вищої категорії, асистент каф. акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.  
**Стрельцова Т.Р.** — к.мед.н., лікар акушер-гінеколог вищої категорії, асистент каф. акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.  
Стаття надійшла до редакції 10.10.2019 р.; прийнята до друку 01.03.2020 р.



WORLD THROMBOSIS DAY

IV Науково-практична конференція,  
присвячена World Thrombosis Day:  
«Тромбопрофілактика в Україні.  
Сучасні світові тенденції»  
13 жовтня 2020, м. Київ

**Мета проекту.** Тромбоз і його найчастіші наслідки — ІНСУЛЬТ та ІНФАРКТ є одними з провідних причин смертності пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Тому, мета даного проекту — привернути увагу фахівців до проблеми тромбопрофілактики в Україні та ознайомити зі світовим досвідом боротьби з цією патологією.

**Цільова аудиторія:** хірурги, анестезіологи, акушери-гінекологи, кардіологи, лікарі відділень невідкладної медичної допомоги, неврологи, лікарі загальної практики (сімейні лікарі), співробітники профільних кафедр вищих медичних навчальних закладів та закладів післядипломної освіти.

**За актуальною інформацією стежте на сайті:** [https://med-expert.com.ua/seminars\\_for\\_doctors/nauchno-prakticheskaja-konferencija-posvjashhennaja-world-thrombosis-day-tromboprofilaktika-v-ukraine-sovremennye-mirovye-tendencii/](https://med-expert.com.ua/seminars_for_doctors/nauchno-prakticheskaja-konferencija-posvjashhennaja-world-thrombosis-day-tromboprofilaktika-v-ukraine-sovremennye-mirovye-tendencii/)

УДК 618.2/3:316.356.2:616.155.194.8-07-08

А.Ю. Лиманська, Ю.П. Нерознак

## Короткий інтергенетичний інтервал як передумова виникнення залізодефіцитної анемії у вагітних

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 59-63; doi 10.15574/PP.2020.81.59

**For citation:** Limanskaya AYU, Nerosnak YuP. (2020). Short intergenetic interval as a prerequisite for the occurrence of iron deficiency anemia in pregnant women. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 59-63. doi 10.15574/PP.2020.81.59

**Мета** — визначити ефективність корекції дефіциту заліза та лікування залізодефіцитної анемії (ЗДА) у вагітних із коротким інтергенетичним інтервалом.

**Пацієнти та методи.** У дослідженні взяли участь 19 вагітних жінок із ЗДА легкого ступеня з коротким інтергенетичним інтервалом (від 1 до 2 років). Вагітні отримували пероральний препарат заліза Сорбіфер Дурулес по 1 таблетці двічі на добу (4 мг/кг/добу) переважно із 20 тижнів вагітності. Ефективність лікування оцінювали за показником ретикулоцитів на 8–12-ту добу лікування, за концентрацією гемоглобіну крові — на 3–4-й тиждень лікування і за показником феритину (маркер відновлення депо заліза) — на 3-й місяць антианемічного лікування.

**Результати.** Після лікування вагітних із коротким інтергенетичним інтервалом і висхідною ЗДА легкого ступеня тяжкості спостерігалось підвищення ретикулоцитів (ретикулоцитарний криз) до  $0.6 \pm 0.01\%$  на 8–12-ту добу, а це відповідає референтним значенням і свідчить про ефективність лікування препаратом заліза в достатній дозі. Відзначалось достовірне збільшення показника гемоглобіну більше ніж на 20 г/л через 3–4 тижні та відновлення депо заліза (за рівнем феритину) через 3 місяці лікування, а це підтверджує рекомендації стосовно тривалого застосування пероральних препаратів заліза. Відсутність побічних ефектів на тлі лікування відмітили 16 (84,2%) жінок, а зручність у використанні та відновлення повсякденної діяльності — 100% вагітних. У переважній більшості вагітних позитивний результат спостерігався вже через 10 днів лікування, що підтверджено лабораторними даними і свідчить про високу ефективність препарату.

**Висновки.** У зв'язку з тим, що залізодефіцитний стан вагітних призводить до високої частоти акушерських і перинатальних ускладнень, актуальним є питання профілактики дефіциту заліза і лікування ЗДА під час вагітності. Препарат Сорбіфер Дурулес має доведений профіль безпеки і мінімальну кількість побічних ефектів, тому рекомендований для лікування ЗДА і профілактики дефіциту заліза у вагітних.

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:** вагітність, короткий інтергенетичний інтервал, анемія, Сорбіфер Дурулес.

### Short intergenetic interval as a prerequisite for the occurrence of iron deficiency anemia in pregnant women

A.Yu. Limanskaya, Yu.P. Nerosnak

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

**Purpose** — to determine the effectiveness of correction of iron deficiency and treatment of iron deficiency anemia (IDA) in pregnant women with a short intergenetic interval.

**Patients and methods.** The study included the treatment of 19 pregnant women with mild IDA with a short intergenetic interval. The pregnant women received the oral Sorbifer Durules from 20 weeks of pregnancy 1 tablet twice a day (4 mg/kg/day). The treatment efficacy was evaluated by the reticulocyte count on days 8–12 of treatment, by the hemoglobin concentration at 3–4 weeks of treatment and in terms of ferritin for the third month of antianemic treatment.

**Results.** After treatment of pregnant women with a short intergenetic interval and mild iron deficiency anemia, reticulocytosis was observed on the 8–12<sup>th</sup> day to  $0.6 \pm 0.01\%$ , which indicates the effectiveness of treatment. Increasing the hemoglobin more than 20 g/l was observed after 3–4 weeks, the restoration of iron deficiency (by ferritin level) — after 3 months of treatment. There were no side effects in 16 (84.2%) in women, restoration of daily activity in 100% of pregnant women. In the vast majority of pregnant women, a positive result occurs after 10 days of treatment, which is confirmed by laboratory data and indicates the high effectiveness of the drug.

**Conclusions.** Due to the fact that iron deficiency states of a pregnant woman lead to a high incidence of obstetric and perinatal complications, the issue of preventing iron deficiency and treating iron deficiency anemia during pregnancy is an urgent issue. Sorbifer Durules has a proven safety profile and minimal side effects and recommended for the treatment of iron deficiency anemia and the prevention of iron deficiency in pregnant women.

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 this Institute. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** pregnancy, short intergenetic interval, anemia, Sorbifer Durules.

### Короткий интергенетический интервал как предпосылка возникновения железодефицитной анемии у беременных

А.Ю. Лиманская, Ю.П. Нерознак

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

**Цель** — определить эффективность коррекции дефицита железа и лечения железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных с коротким интергенетическим интервалом.

**Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 19 беременных женщин с ЖДА легкой степени с коротким интергенетическим интервалом от 1 до 2 лет. Беременные получали пероральный препарат железа Сорбифер Дурулес по 1 таблетке 2 раза в сутки (4 мг/кг/сутки), преимущественно с 20 недель беременности. Эффективность лечения оценивали по показателю ретикулоцитов на 8–12-е сутки лечения, по концентрации гемоглобина крови — на 3–4-й неделе лечения и по показателю ферритина (маркер восстановления депо железа) — на 3-й месяц антианемического лечения.

**Результати.** После лечения беременных с коротким интергенетическим интервалом и исходной ЖДА легкой степени тяжести наблюдался подъем ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) до  $0,6 \pm 0,01\%$  на 8–12-е сутки, что соответствует референтным значениям и свидетельствует об эффективности лечения препаратом железа в достаточной дозе. Достоверное увеличение показателя гемоглобина более, чем на 20г/л отмечалось через 3–4 недели, восстановление депо железа (по уровню ферритина) — через 3 месяца лечения. Отсутствие побочных эффектов отметили 16 (84,2%) женщин, а удобство использования и восстановление повседневной деятельности — 100% беременных. У подавляющего большинства беременных положительный результат наступил уже через 10 суток лечения, что подтверждается лабораторными данными и свидетельствует о высокой эффективности препарата.

**Выводы.** В связи с тем, что железодефицитные состояния беременных приводят к высокой частоте акушерских и перинатальных осложнений, актуальным является вопрос профилактики дефицита железа и лечения ЖДА во время беременности. Препарат Сорбифер Дурулес имеет доказанный профиль безопасности и минимальное количество побочных эффектов, поэтому рекомендован для лечения ЖДА и профилактики дефицита железа у беременных.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** беременность, короткий интергенетический интервал, анемия, Сорбифер Дурулес.

## Актуальність

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) під час вагітності значно поширена в усьому світі. У країнах із високим рівнем життя частота ЗДА у вагітних становить 18–25% [1]; у країнах, що розвиваються, вона може сягати 80%. В абсолютній більшості випадків анемія під час вагітності виникає внаслідок залізодефіцитних станів [5]. Анемія становить 90% хвороб крові у вагітних, серед яких у 9 із 10 жінок виявляється ЗДА. Наприкінці вагітності практично у всіх жінок є прихований дефіцит заліза, а у третини з них розвивається ЗДА. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у різних країнах частота ЗДА у вагітних коливається від 21% до 89% під час діагностики за рівнем гемоглобіну і від 49% до 99% — за рівнем сироваткового заліза.

Відомо, що під час вагітності в організмі жінки відбувається ряд фізіологічних змін. Загальний об'єм плазми збільшується до 50% від висхідного, а глобулярний об'єм — тільки на 25%. Унаслідок цього підвищується потреба в мікроелементах і вітамінах, необхідних для синтезу гемоглобіну і забезпечення нормального розвитку плода і плаценти. У разі відсутності адекватного забезпечення зростаючих потреб розвивається дефіцит мікроелементів, насамперед заліза, і, як наслідок, виникає анемія [6, 7].

Дефіцит заліза призводить до гемодинамічних, обмінних, імунних і гормональних порушень, зумовлює ускладнений перебіг вагітності та пологів, негативно впливає на формування плаценти, підвищує ризик перинатальної патології, спричиняє недоношеність, порушення ранньої неонатальної адаптації. Під час вагітності адекватний статус заліза є істотною причиною для нормального розвитку плода і зрілості новонародженого. Ren et al. показали,

що анемія вагітних, діагностована вже в I триместрі, суттєво підвищує ризик невиношування вагітності [8].

За дослідженням Kidanto et al., частота невиношування вагітності та синдрому затримки росту плода корелює зі ступенем тяжкості анемії [9].

У метааналізі Badfar G. et al. за участю 620 080 вагітних показано, що частота синдрому затримки розвитку плода зростає при анемії вагітних у I триместрі (ВР=1,11; 95% ДІ: 1–2,01;  $p=0,044$ ) [10].

Анемія матері впливає на васкуляризацію плаценти, порушуючи ангиогенез на ранніх термінах вагітності, який може спричинити передчасне відшарування плаценти, кровотечі в третьому і ранньому післяпологовому періодах. Плід отримує залізо від матері за рахунок активного транспорту через плаценту переважно у III триместрі вагітності. У новонароджених від матерів із ЗДА рівні феритину, транспортного заліза, коефіцієнта насичення трансферину залізом значно знижені. При анемії тяжкого ступеня в матері можливий розвиток латентного дефіциту заліза та анемії в новонароджених, а також відставання в психомоторному розвитку дітей перших років життя [11, 12, 13]. Важливим є факт збільшення кількості інфекційних ускладнень у вагітних з анемією [1].

Рекомендації щодо інтервалу між народженнями різняться: ВООЗ рекомендує чекати не менше 2–3 років до наступної вагітності, а за даними досліджень USAID (Агентство США з міжнародного розвитку), більш сприятливим є інтервал у 3–5 років [14].

Як відомо, однією з причин ЗДА у вагітних є виснаження запасів заліза під час попередніх вагітностей та короткий інтергенетичний інтервал. Тривалість оптимального інтергенетичного інтервалу — предмет численних обго-



ворень і наукових досліджень. Безперечно, якщо повторна вагітність настає раніше ніж за 2 роки, навіть після природного розродження, то перебігає вона зі значно підвищеним ризиком невиношування, кровотеч, післяпологових запальних захворювань і материнської летальності. У вищезазначених акушерських ускладненнях суттєву роль відіграє ЗДА [2].

У зв'язку з тим, що залізодефіцитний стан у вагітної жінки призводить до високої частоти акушерських і перинатальних ускладнень, актуальним є питання профілактики дефіциту заліза під час вагітності і своєчасної корекції ЗДА [3]. Нераціонально лікувати ЗДА лише за допомогою дієти, що складається із продуктів, багатих на залізо. Максимальна всмоктуваність заліза з їжі — 2,5 мг/добу; із лікарських засобів — у 15–20 разів більше, за умови відсутності певних факторів (запалення, пухлинна патологія).

Обираючи препарат заліза у складі антианемічної терапії під час вагітності, слід враховувати такі критерії: мінімальну кількість побічних ефектів, оптимальний вміст заліза, безпеку, просту схему застосування, що забезпечує комплаєнс, задовільні органолептичні властивості, наявність у складі препарату речовин, що поліпшують засвоєння заліза, найкраще співвідношення ефективність/ціна. Одним із сучасних високоякісних препаратів заліза, який відповідає вищезазначеним критеріям, є Сорбіфер Дурулес (Егіс, Угорщина).

**Мета** дослідження — визначити ефективність корекції дефіциту заліза та лікування ЗДА у вагітних із коротким інтергенетичним інтервалом.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 19 вагітних жінок із ЗДА легкого ступеня з коротким інтергенетичним інтервалом від 1 до 2 років. Вагітні отримували пероральний препарат заліза Сорбіфер Дурулес по 1 таблетці двічі на добу (4 мг/кг/добу) переважно із 20 тижнів вагітності. Ефективність лікування оцінювали

за показником ретикулоцитів на 8–12-ту добу лікування, за концентрацією гемоглобіну крові — на 3–4-й тиждень лікування і за показником феритину (маркер відновлення депо заліза) — на 3-й місяць антианемічного лікування. Суб'єктивне поліпшення стану визначали за шкалою самооцінки задоволеності лікуванням. Висновки щодо позитивного результату лікування робили на основі даних щодо самооцінки жінками власного стану за напівкількісною шкалою та ефективності терапії за отриманими лабораторними показниками.

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

### Результати дослідження та їх обговорення

За даними дослідження, у групі жінок із коротким інтергенетичним інтервалом спостерігалася висхідна ЗДА легкого ступеня тяжкості, обумовлена недостатнім відновленням організму жінки після попередньої вагітності та дефіцитом заліза (табл. 1).

За даними таблиці 1, до лікування у вагітних спостерігалися гемоглобінемія ( $91 \pm 1,2$  г/л), ретикулоцитемія ( $0,4 \pm 0,02\%$ ) і низький рівень феритину ( $13 \pm 0,02$  мкг/л).

Слід зазначити, що лікування ЗДА пероральним препаратом заліза має бути тривалим. Підвищення ретикулоцитів (ретикулоцитарний криз) відзначалося на 8–12-ту добу. У вагітних із коротким інтергенетичним інтервалом спостерігалася достовірне збільшення показника ретикулоцитів до  $0,6 \pm 0,01\%$ , що відповідає референтним значенням і свідчить про ефективність лікування препаратом заліза в достатній дозі.

Достовірне збільшення показника гемоглобіну більше ніж на 20 г/л відмічалось через 3–4 тижні. Визначення феритину сироватки доводить, що нормалізація гемоглобіну ще не

Таблиця 1

**Ефективність антианемічного лікування препаратом Сорбіфер Дурулес у групі вагітних із коротким інтергенетичним інтервалом**

Показник	До лікування	Після лікування		
		через 8–12 діб	через 3-4 тижні	через 12 тижнів
Гемоглобін, г/л	$91 \pm 1,2$	$95 \pm 1,1$	$116 \pm 1,3^*$	$124 \pm 1,1^*$
Ретикулоцити, %	$0,4 \pm 0,02$	$0,6 \pm 0,01^*$	$0,9 \pm 0,02^*$	$1,7 \pm 0,03^*$
Феритин, мкг/л	$13 \pm 0,02$	$13,5 \pm 0,02$	$14 \pm 0,02$	$25 \pm 0,04^*$

Примітка: \* — достовірність різниці порівняно між показниками до- і після лікування ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

## Аналіз задоволеності пацієнок проведеним лікуванням

Параметр	Загальна кількість пацієнок	%
Поліпшення загального самопочуття	18	94,7
Відсутність побічних ефектів	16	84,2
Зручність у використанні (комплаєнс)	19	100
Відновлення повсякденної діяльності	19	100
Сумарна задоволеність	18	94,7



Рис. Показники позитивного результату лікування

означає відновлення запасів заліза в організмі. У нашому дослідженні відновлення депо заліза за рівнем феритину при легкому ступені ЗДА спостерігалось через 3 місяці лікування препаратом Сорбіфер Дурулес, що підтверджує рекомендації стосовно тривалого застосування пероральних препаратів заліза.

Також звертає на себе увагу те, що адекватна антианемічна терапія в достатній дозі поліпшує загальний стан вагітних набагато раніше, ніж нормалізуються всі лабораторні показники.

У таблиці 2 наведено дані щодо задоволеності жінок проведеним лікуванням.

За даними таблиці 2, відсутність побічних ефектів на тлі застосування препарату Сорбіфер Дурулес відмітили 16 (84,2%) жінок, а зручність у використанні та відновлення повсякденної діяльності — 100% вагітних.

Дані стосовно позитивного результату лікування наведено на рисунку. До позитивного результату лікування віднесено дані щодо самооцінки жінками власного стану за напівкількісною шкалою та ефективність терапії за отриманими лабораторними показниками.

За даними рис., у переважної більшості вагітних позитивний результат спостерігався через 10 днів лікування, що підтверджено лабораторними даними і свідчить про високу ефективність препарату.

Враховуючи модифіковане вивільнення іонів заліза з таблетки досліджуваного препарату, 16 (84,2%) жінок відмітили відсутність побічних ефектів після тривалого застосування цього перорального препарату заліза. Наявність аскорбінової кислоти у складі препарату поліпшує всмоктуваність заліза і сприяє ефективності лікування.

## Висновки

У зв'язку з тим, що залізодефіцитний стан вагітної жінки призводить до високої частоти акушерських і перинатальних ускладнень, актуальним є питання профілактики дефіциту заліза і лікування ЗДА під час вагітності.

Жінки репродуктивного віку мають проводити профілактику ЗДА у період між вагітностями відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Критерії ефективності лікування пероральними препаратами заліза такі: підвищення кількості ретикулоцитів на 8–12-ту добу лікування порівняно з показником до лікування; підвищення концентрації гемоглобіну більше ніж на 20 г/л до кінця 4-го тижня лікування; відновлення депо заліза через 3 місяці лікування (у разі лікування анемії легкого ступеня тяжкості).

Нормалізація показника гемоглобіну не є орієнтиром для припинення лікування, оскільки критеріями нівелювання ЗДА вважаються відновлення депо заліза і усунення тканинної сидеропенії, про що свідчить нормалізація феритину.

Важливим є тривале призначення препарату Сорбіфер Дурулес — 3–6 місяців залежно від тяжкості анемії.

Препарат Сорбіфер Дурулес має доведений профіль безпеки і мінімальну кількість побічних ефектів, тому рекомендований для лікування ЗДА і профілактики дефіциту заліза у вагітних.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Davydova I, Limanskaya A, Butenko L. (2016). Prevention of infectious complications after cesarean section in women with congenital heart disease and anemia. *Perinatologiya i pediatriya*. 3(67): 15–19. [Давыдова ЮВ, Лиманская АЮ, Бутенко ЛП. (2016). Профилактика инфекционных осложнений после кесарева сечения у женщин с оперированными врожденными пороками сердца и анемией. *Перинатология и педиатрия*. 3: 15–19]. doi 10.15574/PP.2016.67.15
2. Davydova IuV, Ogorodnyk AA, Limanska AYu, Bayder AK, Butenko LP. (2017). Prophylactics of obstetric disorders in anemia of chronic disease. *Perinatologiya i pediatriya*. 2(70): 37–41. [Давыдова ЮВ, Огородник АА, Лиманская АЮ, Байдер АК, Бутенко ЛП. (2017). Профилактика акушерских осложнений при анемии хронического заболевания. *Перинатология и педиатрия*. 2(70): 37–41]. doi 10.15574/PP.2017.70.37
3. Ogorodnyk AO, Limanskaya AYu, Butenko LP, Davydova IuV. (2018). Correction of iron deficiency in pregnant women with congenital heart defects, heart failure and anaemia. *Perinatologiya i pediatriya*. 3(75): 31–34. [Огородник АО, Лиманская АЮ, Бутенко ЛП, Давыдова ЮВ. (2018). Корекція дефіциту заліза у вагітних з природженими вадами серця, серцевою недостатністю та анемією. *Перинатология и педиатрия*. 3(75): 31–34]. doi 10.15574/PP.2018.75.31
4. Friedrich JR, Friedrich BK. (2017). Prophylactic Iron Supplementation in Pregnancy: A Controversial Issue. *Biochem Insights*. 27: 10. doi: 10.1177/1178626417737738.
5. Sun D, McLeod A, Gandhi S et al. (2017). Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *Obstet Gynecol Surv*. 72 (12): 730–737. doi: 10.1097/OGX.0000000000000510.
6. Bencaiova G, Burkhardt T, Breyman C. (2012). Anemia — prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med*. 23 (6): 529–533.
7. Di Renzo GC, Spano F, Giardina I et al. (2015). Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Health (Lond)*. 11 (6): 891–900. doi: 10.2217/whe.15.35. Epub 2015 Oct 16.
8. Ren A, Wang J, Ye RW et al. (2007). Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet*. 98: 124.
9. Kidanto HL, Mogren I, Lindmark G et al. (2009). Risks for preterm delivery and low birth weight are independently increased by severity of maternal anaemia. *S Afr Med J*. 99 (2): 98.
10. Badfar G, Shohani M, Soleymani A, Azami M. (2017). Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 1: 131. doi: 10.1080/14767058.2017.1411477.
11. Taylor CL, Brannon PM. (2017). Introduction to workshop on iron screening and supplementation in iron-replete pregnant women and young children. *Am J Clin Nutr*. 106 (Suppl 6): 1547–1554. doi: 10.3945/ajcn.117.155747.
12. Lozoff B. (2007). Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull*. 28: 560–571.
13. Shao J, Lou J, Rao R. et al. (2012). Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. *J Nutr*. 142 (11): 2004–2009.
14. WHO. (2005). Report of a WHO Technical Consultation on Birth Spacing. Geneva, Switzerland, 13–15 June 2005.

## Відомості про авторів:

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

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

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

Стаття надійшла до редакції 28.11.2019 р.; прийнята до друку 11.03.2020 р.

## УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

### Зміни в оформленні списку літератури

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

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

### Приклади оформлення джерел літератури

#### Журнальна публікація

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

#### Книжка

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

#### Розділ у книжці

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

#### Інтернет-ресурс

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

УДК 616.248-053.2-08:616.988

Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин, Л.С. Степанова,  
О.О. Руднев, А.А. Буратинська, О.І. Пустовалова

## Вірус-індуковані загострення бронхіальної астми в дітей: ефективність та переносимість препарату «Есберітокс»

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 64-69; doi 10.15574/PP.2020.81.64

**For citation:** Umanets TR, Lapshyn VF, Stepanova LS, Rudnev AA, et al. (2020). Virus-induced asthma exacerbations in children: efficiency and tolerability of the «Esberitox» medication. Ukrainian journal Perinatology and Pediatrics. 1(81): 64-69. doi 10.15574/PP.2020.81.64

**Мета** — вивчити ефективність і переносимість препарату «Есберітокс» у дітей з бронхіальною астмою (БА) та гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ).

**Пацієнти та методи.** Обстежено 34 дитини віком 6–14 років із БА різного ступеня тяжкості та ГРВІ. Дітей розподілено методом простої рандомізації на дві групи. В основній групі (n=20) отримували лікування відповідно до міжнародних рекомендацій GINA (2019) та додатково «Есберітокс» у віковому дозуванні протягом 10 діб. У групі порівняння (n=14) отримували на тлі базисної терапії симптоматичну терапію (жарознижувальні, туалет носової порожнини, антисептичні місцеві засоби). Критеріями ефективності проведеного лікування були: регрес симптомів катару верхніх дихальних шляхів, динаміка показників місцевого імунітету (імуноглобулінів та лізоциму слини, експресія CD56+ клітин у мазку-відбитку зі слизової носа та мигдаликів, кількість макрофагів в індукованому мокротинні), кількість дітей із загостренням БА.

**Результати.** Застосування «Есберітокс» у комплексному лікуванні обстежених дітей сприяло: регресу симптомів катару верхніх дихальних шляхів на 3–5-ту добу (порівняно зі збереженням симптомів у дітей групи порівняння); підвищенню кількості експресуючих CD56+ клітин у слизовій носа та мигдаликів, sIgA та лізоциму в слині, макрофагів у індукованому мокротинні; зменшенню ризику загострення БА (відсутність загострень у 65,0% основної групи та 35,7% групи порівняння). На тлі застосування цього препарату не зареєстровано побічних реакцій.

**Висновки.** Клінічна ефективність та високий профіль безпеки «Есберітокс» у дітей з БА та ГРВІ дає змогу рекомендувати його для лікування й профілактики вірус-індукованих загострень бронхообструктивних захворювань у дітей.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, вірусна інфекція, діти, «Есберітокс».

### Virus-induced asthma exacerbations in children: efficiency and tolerability of the «Esberitox» medication

T.R. Umanets, V.F. Lapshyn, L.S. Stepanova, A.A. Rudnev, A.A. Buratynska, O.I. Pustovalova

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

**Purpose** — to assess the effectiveness and tolerability of «Esberitox» in children with asthma and acute respiratory viral infections.

**Patients and methods.** 34 children aged 6–14 years with asthma of varying severity and acute respiratory viral infection were examined, which were divided into two groups by simple randomization. Children of the main group (n=20) received treatment in accordance with GINA (2019) and additionally «Esberitox» at an age dosage for 10 days. The children of the comparison group (n=14) were given symptomatic treatment (antipyretic, nasal and local antiseptic drugs) and basic therapy. The criteria for the effectiveness of the treatment were: regression of the symptoms of catarrh of the upper respiratory tract, dynamics of local immunity (immunoglobulins and saliva lysozyme, expression of CD56+ cells in a smear from the nasal mucosa and tonsils, number of macrophages in induced sputum), number of children with exacerbation of asthma.

**Results.** The use of «Esberitox» in the complex treatment of the examined children contributed to: regression of the symptoms of catarrh of the upper respiratory tract by 3–5 days compared with the persistence of symptoms in children of the comparison group); increase in the number of expressing CD 56+ cells in the nasal mucosa and tonsils, sIgA and lysozyme in saliva, macrophages in induced sputum; reducing the risk of exacerbation of bronchial asthma (no exacerbations in 65.0% of children in the main group and 35.7% of the comparison group). When prescribing «Esberitox» no adverse reactions.

**Conclusions.** The clinical efficacy and high safety profile of «Esberitox» in children with asthma and acute respiratory infections allows it to be recommended for the treatment and prevention of virus-induced exacerbations of bronchial obstructive diseases in children.

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 this Institute. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** bronchial asthma, viral infection, children, «Esberitox».

### Вірус-індуцированые обострения бронхиальной астмы у детей: эффективность и переносимость препарата «Эсберитокс»

Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин, Л.С. Степанова, А.А. Руднев, А.А. Буратинская, О.И. Пустовалова

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

**Цель** — изучить эффективность и переносимость препарата «Эсберитокс» у детей с бронхиальной астмой (БА) и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ).

**Пациенты и методы.** Обследованы 34 ребенка в возрасте 6–14 лет с БА различной степени тяжести и ОРВИ. Дети разделены методом простой рандомизации на две группы. В основной группе (n=20) получали лечение в соответствии с международными рекомендациями GINA (2019) и дополнительно «Эсберитокс» в возрастной дозировке в течение 10 суток. В группе сравнения (n=14) на фоне базисной терапии принимали симптоматическое лечение (жаропонижающие, туалет носовой полости, антисептические местные средства). Критерии эффективности проводимого лечения: регресс симптомов катара верхних дыхательных путей; динамика показателей местного иммунитета (иммуноглобулинов и



лизоцима слюни, експресія CD56+ кліток в мазке-отпечатке со слизистої носа і міндалин, кількість макрофагов в індуцированній мокроті); кількість дітей з обостренням БА.

**Результати.** Применення «Есберитокс» в комплексному ліченні обслеованих дітей способствовало: регресу симптомів катару верхніх дыхательних путей на 3–5-е сутки (по сравнению с сохранением симптомов у детей группы сравнения); повышению количества экспрессирующих CD56+ клеток в слизистой носа и миндалин, sIgA и лизоцима в слюне, макрофагов в индуцированной мокроте; уменьшению риска обострения БА (отсутствие обострений у 65,0% детей основной группы и 35,7% группы сравнения). При назначении «Эсберитокс» не зарегистрировано побочных реакций.

**Выводы.** Клиническая эффективность и высокий профиль безопасности «Эсберитокс» у детей с БА и ОРВИ позволяет его рекомендовать для лечения и профилактики вирус-индуцированных обострений бронхообструктивных заболеваний у детей.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, вирусная инфекция, дети, «Эсберитокс».

Бронхіальна астма (БА) є однією з найбільш вагомих медико-соціальних проблем педіатрії, що обумовлено її поширеністю, суттєвим впливом на якість життя хворих, формуванням ранньої інвалідизації дітей та значними економічними втратами [2, 18]. Метою терапії хворих із БА є досягнення повного контролю симптомів захворювання, мінімізація ризику виникнення загострень та побічних ефектів від медикаментів у майбутньому [18].

Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні БА в дітей, частота загострень захворювання залишається високою, що спричинено до 80–85% випадків вірусною інфекцією [10, 11, 13, 24]. Найбільш асоційованими з розвитком загострення БА в дітей є такі віруси: риновіруси (HRV), респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), метапневмовірус (hMPV) і вірус грипу. Крім зазначених вірусів, інші респіраторні віруси, такі як: вірус парагрипу, коронавіруси, адено- та бокавіруси визначаються у хворих із загостренням БА [11, 21, 24, 25].

Респіраторні віруси — важливі тригери запалення дихальних шляхів, механізми якого у хворих із БА є складними. Респіраторний епітелій посідає центральне місце для реплікації вірусів як у верхніх, так і в нижніх дихальних шляхах, ступінь ураження якого змінюється залежно від типу вірусу; активації вродженої противірусної імунної відповіді. Респіраторні віруси викликають деструкцію бронхіального епітелію, підвищують проникність слизової оболонки дихальних шляхів, порушують мукоциліарний транспорт та нейрогенну регуляцію тонуусу гладкої мускулатури бронхів, посилюють продукцію прозапальних цитокінів і викликають гіперреактивність дихальних шляхів [16, 20, 22, 23].

Респіраторний епітелій є також головною детермінантою запальної відповіді із продукцією прозапальних цитокінів та хемокинів із залученням до запального процесу ефекторних клітин — еозинофілів, базофілів, мастоцитів, ней-

трофілів, дендритних клітин, моноцитів, макрофагів, Т і В лімфоцитів [19, 20]. Ці клітини, своєю чергою, продукують кількість медіаторів запалення, результатом чого є посилення та загострення алергічного запалення, пригнічення противірусної відповіді, яка у хворих із БА порушена внаслідок недостатньої продукції інтерферону INF- $\beta$  і INF- $\lambda$  у відповідь на вірусні антигени [6, 8]. Порушення противірусної імунної відповіді в цієї категорії хворих можна пояснити дефіцитом CD56 bright (натуральних кілерів) клітин, які продукують INF- $\gamma$  та IL-10. Активація цих клітин пригнічує алергічне запалення та має противірусний ефект [7, 12, 14, 15].

Респіраторні віруси підвищують чутливість до бактеріальної інфекції [21, 25], що може призводити до інвазивних бактеріальних інфекцій дихальних шляхів та асоціюватися з низькою легеневою функцією, довшим періодом і тяжкістю загострення, а також розвитком ускладнень.

Сьогодні для контролю та лікування вірус-індукованих загострень хронічних обструктивних захворювань, у т.ч. БА, розробляють і вивчають ефективність двох стратегій: противірусної та імуномодельючої [10]. Враховуючи кількість респіраторних вірусних антигенів, противірусна стратегія, що передбачає вакцинацію, таргетну терапію щодо блокування зв'язування та проникнення вірусу у клітини, вплив на вірусну реплікацію та функцію, залишається проблематичною. Імуномодельюча стратегія спрямована на підвищення вродженої противірусної імунної відповіді або на блокування медіаторів запалення та їх рецепторів.

Одним із препаратів, що має імуномодельючий та противірусний ефекти, є «Есберитокс». Активні речовини препарату містять природний сухий екстракт чотирьох рослинних компонентів — кореневищ баптизії красильної (*Baptisia tinctoria* L), кореня ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea* Moench), кореня ехіна-

цеї паліди (*Echinacea pallida* Nutt), молоді паго-ни та листя туї (*Thuja occidentalis* L.).

Активні компоненти ехінацеї індукують неспецифічну імунну відповідь — головним чином хемотаксис гранулоцитів і активізацію фагоцитозу, а також ефективно впливають на супер експресію запальних цитокінів шляхом супресії NF- $\kappa$ B і TLR-4, демонструють протизапальний ефект та превентивний ефект щодо вірус-індукованої бактеріальної інфекції [4, 5].

Відомо, що туя активує фагоцитоз, підсилює проліферацію Т-клітин, збільшує синтез інтерлейкіну-2, прискорює диференціювання В-лімфоцитів, має бактеріостатичну, фунгістатичну та противірусну активність. Екстракт із коренів баптизії фарбувальної головним чином впливає на гуморальний імунітет — прискорює проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини та впливає на антитілопродукцію М і G класів, індукує продукцію цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2,  $\alpha$ -і  $\gamma$ -інтерферону. Крім того, баптизія красильна і туя здатні безпосередньо пригнічувати реплікацію вірусів [4, 5].

Клінічна ефективність та безпечність препарату «Есберітокс» у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) продемонстрована в рандомізованих, плацебо контрольованих, а також постмаркетингових дослідженнях [3, 5, 9, 17].

**Мета** дослідження — вивчити ефективність і переносимість препарату «Есберітокс» у дітей з БА та ГРВІ.

### Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 34 дитини віком 6–14 років із БА різного ступеня тяжкості. Дослідження проведено на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Діагноз БА, ступінь тяжкості та період захворювання оцінено за міжнародними рекомендаціями GINA (2019) з діагностики та лікування БА в дітей [18]. Критерії включення пацієнтів у дослідження: діти відповідного віку зі встановленим діагнозом БА, в яких отримано інформовану згоду на участь, а також їхніх батьків; катаральні явища і початок ГРВІ (перші 1–2 доби); відсутність підвищеної чутливості до діючих речовин або будь-якого з допоміжних речовин препарату, непереносимість лактози.

Критерії ефективності проведеного лікування: регрес симптомів катару верхніх дихальних шляхів, динаміка клітинного складу індукованого мокротиння, динаміка показників місце-

вого імунітету (імуноглобулінів (Ig) та лізоциму слини, експресія CD56+ клітин у мазку-відбитку зі слизової носа та мигдаликів), а також відсоток дітей з загостренням БА.

Водночас із ретельним вивченням анамнезу захворювання та життя, даними клінічного огляду проведено комплекс клініко-функціональних досліджень, що включав оцінку загальноклінічних аналізів крові, сечі, біохімічних досліджень і даних 12-канальної ЕКГ.

З метою оцінки запальних змін дихальних шляхів виконано цитологічне дослідження індукованого мокротиння за спрощеною методикою, нами розробленою та запатентованою (Спосіб діагностики запальних змін дихальних шляхів у дітей з захворюваннями органів дихання [1]).

Стан місцевого імунітету оцінено за показниками рівнів секреторного імуноглобуліну А (sIgA) та імуноглобулінів класів М, G, А у слині методом радіальної імунодифузії в гелі за Manchini G. et al. (1965) з використанням відповідних антисироваток виробництва ІЕМ ім. Гамалеї (Росія). Концентрацію визначено за методикою Мотавкіної Н.С. (1979) з використанням сухого порошку однодобової культури *Micrococcus luteus* Олайнського заводу бактеріальних препаратів (Литва).

Матеріалом для імуноцитохімічного дослідження слугували мазки-відбитки зі слизової оболонки носа та мигдаликів, в яких методом універсальної полімерної детекції визначено експресію CD56+ на клітинах. Підрахунок експресуючих CD56+ клітин проведено в п'яти полях зору при збільшенні 100. Для кожного випадку враховано середнє значення. Дослідження препаратів у прохідному світлі проведено на дослідницькому мікроскопі Olympus VX-51 (Японія).

Статистична обробка отриманих результатів дослідження здійснена на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Office Excel 2010.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених дітей переважали хлопчики (28 осіб, або 82,4%), а середній вік досліджуваних дітей становив  $9,02 \pm 2,5$  року. За анамнестичними даними, у більшості (22 дитини, або 64,7%) БА відповідала критеріям персистуючого середньо-тяжкого перебігу, а серед тригерів загострення у всіх дітей була ГРВІ. Серед

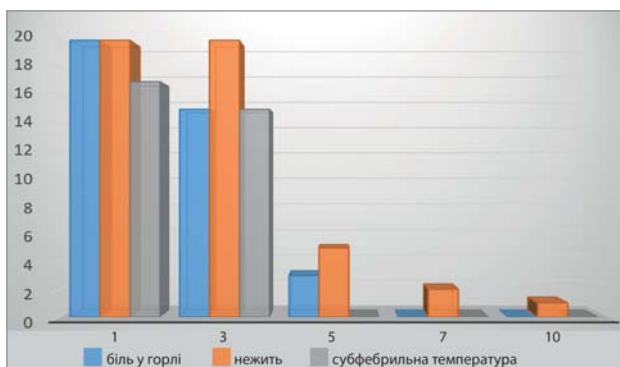


Рис. 1. Динаміка симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції в дітей основної групи



Рис. 2. Динаміка симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції в дітей групи порівняння

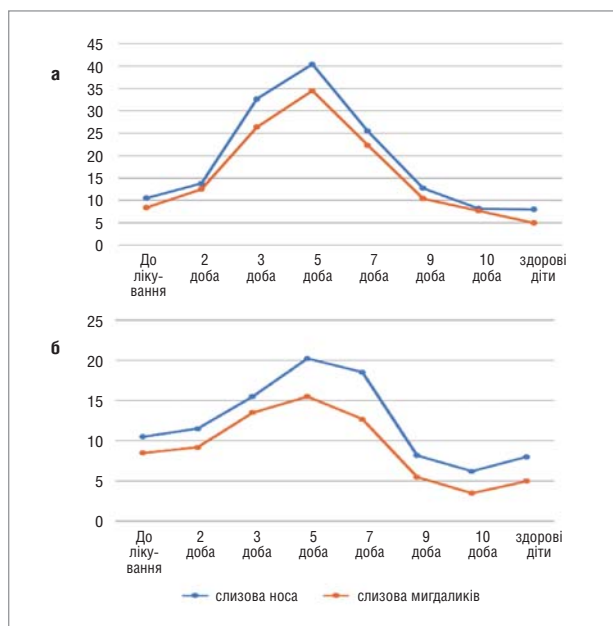


Рис. 3. Динаміка показників експресії CD56+ (NK клітини) у цитоплазмі клітин запального інфільтрату в мазках-відбитках слизової оболонки мигдаликів та носової порожнини дітей основної (а) та контрольної (б) груп спостереження (%)

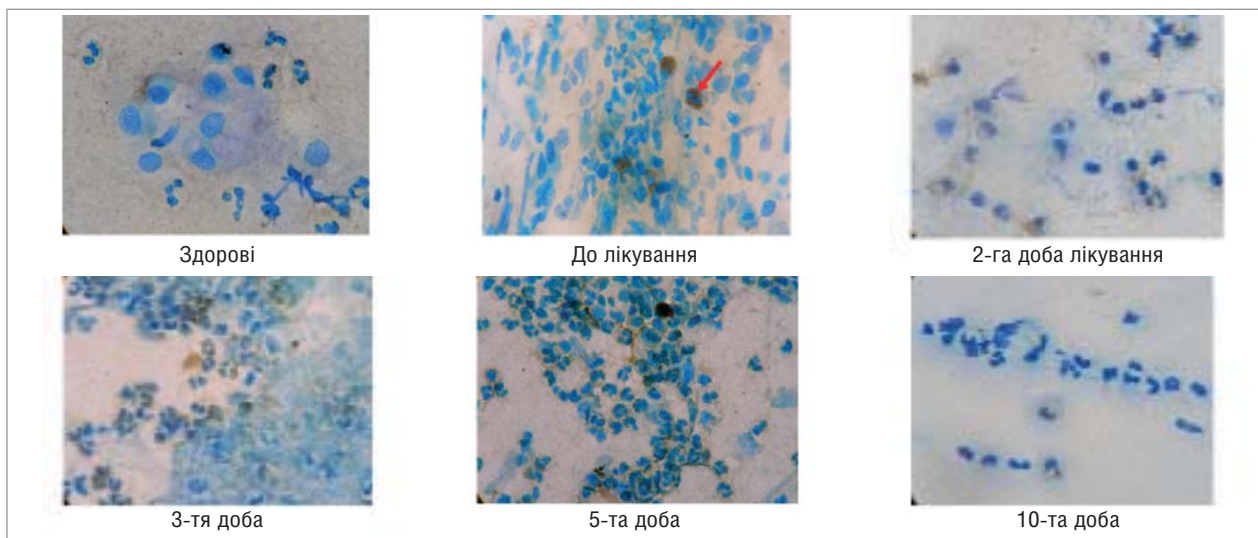


Рис. 4. Мазок-відбиток слизової оболонки носа практично здорової дитини та хворого основної групи з бронхіальною астмою на тлі лікування. Експресія антигенів до CD56 у мембранних структурах цитоплазми нейтрофілів та лімфоцитів. Імуноцитохімічне дослідження з МКАТ. Ок. 10, об. 40

супутньої алергічної патології у дітей з БА реєструвався переважно алергічний перситуючий риніт (у 85,3% хворих).

Початок ГРВІ характеризувався нежиттю (100% дітей), болем у горлі (97,1% хворих) і субфебрильною температурою (85,3% випадків). Вірусологічними дослідженнями встановлено інфікованість респіраторними вірусами: аденовірусом (85,3%), вірусом парагрипу (55,9%) і респіраторно-синцитіальним вірусом (35,3%).

Моніторинг клінічних симптомів на тлі застосування «Есберітокс» свідчив про досто-

вірне зменшення симптомів ГРВІ вже на 5-ту добу лікування в дітей основної групи (рис. 1).

У всіх дітей порівняльної групи (рис. 2) на 5-ту добу лікування зберігався нежить, у 42,9% — біль у горлі, у 57,1% — субфебрильна температура. На 10-ту добу лікування в 1 (5,0%) дитини з основної групи реєструвалося незначне порушення носового дихання порівняно з 57,1% дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Полегшення симптомів ГРВІ в дітей основної групи супроводжувалося позитивною динамікою показників мукозального імунітету,

Динаміка показників місцевого імунітету обстежених дітей на тлі лікування, г/л

Показник	Практично здорові діти, n=20	Основна група, n=20		Контрольна група, n=14	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
sIgA	0,27±0,04	(0,150±0,04) <sup>°</sup>	(0,550±0,09) <sup>* °</sup>	(0,120±0,02) <sup>°</sup>	0,150±0,09
IgG	0,06±0,02	0,040±0,001	(0,070±0,01) <sup>*</sup>	0,045±0,002	(0,070±0,01) <sup>*</sup>
IgA	0,04±0,01	0,050±0,001	0,060±0,02	0,055±0,002	0,060±0,02
Лізоцим	0,07±0,02	(0,030±0,001) <sup>°</sup>	(0,060±0,001) <sup>*</sup>	(0,024±0,005) <sup>°</sup>	(0,032±0,005) <sup>°</sup>

Примітки:

1. <sup>°</sup> – різниця між показниками в групах дітей порівняно зі здоровими дітьми достовірна (p<0,05);

2. <sup>\*</sup> – різниця між показниками в групах дітей до та після лікування достовірна (p<0,05).

зокрема активацією: експресуючих CD56+ клітин у слизовій носа та мигдаликів, продукції секреторного імуноглобуліну А (sIgA) та лізоциму, макрофагеальної реакції в слизових дихальних шляхів.

Застосування «Есберітокс» у комплексі лікування дітей з БА на тлі ГРВІ сприяло вірогідному підвищенню кількості CD56+ клітин у слизовій носа та мигдаликів вже на 3–5-ту добу (виразна експресія в мембранних структурах цитоплазми нейтрофілів та лімфоцитів) і свідчило про активацію вродженої імунної відповіді (рис. 3, 4). У дітей групи порівняння відмічалось лише незначне збільшення цих клітин на 5-ту добу і вірогідне зниження на 9–10-ту добу ГРВІ порівняно з показниками до лікування та здоровими дітьми.

Моніторинг показників мукозального імунітету на тлі лікування в дітей основної та контрольної груп наведено в таблиці.

Установлено, що діти з БА та симптомами ГРВІ характеризувалися зниженням концентрації sIgA та лізоциму в слині. Застосування препарату «Есберітокс» у комплексі лікування в дітей основної групи сприяло поліпшенню показників місцевого протиінфекційного захисту за рахунок підвищення концентрації імуноглобулінів (sIgA та IgG) та лізоциму. У дітей групи порівняння рівні імуноглобулінів, окрім IgG, та лізоциму вірогідно не змінювалися.

Відповідно до поліпшення неспецифічних гуморальних факторів місцевого захисту в дітей основної групи за даними цитологічного дослідження індукованого мокротиння спостерігалась виразна макрофагеальна реакція (збільшення кількості макрофагів від 9,04±0,20% до 18,40±1,80% порівняно з дітьми групи порівняння – від 8,94±0,10% до 8,40±0,20%).

Зменшення кількості експресуючих CD56+ клітин у слизовій носа та мигдаликів поряд зі зниженням неспецифічних гуморальних фак-

торів у дітей групи порівняння асоціювалось зі збереженням симптомів ГРВІ та у 64,3% хворих – загостренням БА переважно середньої тяжкості (у 50,0% дітей). У 65,0% дітей основної групи на тлі лікування із застосуванням «Есберітокс» не зареєстровано загострень БА, і лише 25,0% хворих мали легке і 10,0% середньо-тяжке загострення захворювання.

Моніторинг клініко-біохімічних, ЕКГ показників на тлі лікування із застосуванням препарату «Есберітокс» у досліджуваних дітей не виявив побічних реакцій, включаючи алергічні, що свідчило про добру його переносимість.

## Висновки

Діти з БА та ГРВІ характеризуються зниженням показників неспецифічних факторів протиінфекційного захисту: концентрацій sIgA та лізоциму, кількості експресуючих CD56+ клітин (натуральних кілерів) у слизовій носа і мигдаликів.

Застосування препарату «Есберітокс» у комплексному лікуванні обстежених дітей позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, що супроводжується більш швидким регресом симптомів катару верхніх дихальних шляхів та зниженням ризику загострень БА.

Імуномодельючий ефект «Есберітокс» пов'язаний з активацією вродженої противірусної імунної відповіді, про що свідчить встановлене достовірне підвищення кількості експресуючих CD56+ клітин, sIgA та лізоциму в слині, макрофагів в індукованому мокротинні.

Клінічна ефективність та високий профіль безпеки препарату «Есберітокс» у хворих з БА та ГРВІ дає змогу рекомендувати його для широкого застосування в клінічній практиці при лікуванні дітей з ГРВІ, а також для профілактики розвитку вірус-індукованих загострень бронхообструктивних захворювань у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.



## References/Література

- Antypkin YuH ta in. (2011). Pat No. 67055. МПК (2011.01) А61В10/00 Sposib diahnozyky zapalnykh zmin dykhalnykh shliakhiv u ditei z zakhvoriuvanniamy orhaniv dykhannia. No. 2011 09545 vid 29.07.2011, zaivl. 29.07.11; opubl. 25.01.12, Biul. No. 2. [Антипкін ЮГ та ін. (2011). Пат № 67055. МПК (2011.01) А61В10/00 Спосіб діагностики запальних змін дихальних шляхів у дітей з захворюваннями органів дихання. № 2011 09545 від 29.07.2011, заявл. 29.07.11; опубл. 25.01.12, Бюл. № 2].
- Antypkin YuG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshyn VF. (2016). Analysis of morbidity and prevalence of bronchial asthma among children from different age groups and regions in Ukraine. *Perinatologiya i pediatriya*. 1(65): 95-99. [Антипкін ЮГ та ін. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатологія і Педиатрія*. 1 (65): 95-99]. doi 10.15574/PP.2016.65.95
- Kurchenko AI, Svidro OV, Savchenko VS. (2018). Vplyv esberitoksu in vitro na tsytokinoprodukuiuchu zdattnist mononukleariv peryferychnoi krovi pry herpesvirusnii infektsii. *Imunologiya ta alerholohiia: nauka i praktyka*. 1-2: 55-62. [Курченко АІ, Свідро ОВ, Савченко ВС. (2018). Вплив есберітоксу in vitro на цитокінопродукуючу здатність мононуклеарів периферичної крові при герпесвірусній інфекції. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 1-2: 55-62].
- Maydannik VG, Emchinskaya EA, Troitskaya IV. (2015). Effektivnost primeneniya rastitelnykh immunomodulyatorov pri zaboлевaniyah respiratornogo trakta. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva i hinekolohii*. 8; 1: 124-132. [Майданник ВГ, Емчинская ЕА, Троицкая ИВ. (2015). Эффективность применения растительных иммуномодуляторов при заболеваниях респираторного тракта. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 8; 1: 124-132].
- Maidannyk VH. (2017). Zastosuvannia ta efektyvnist preparatu roslynnoho pokhodzhennia pry respiratornii patolohii u ditei. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva i hinekolohii*. 11; 3: 85-91. [Майданник ВГ. (2017). Застосування та ефективність препарату рослинного походження при респіраторній патології у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 11; 3: 85-91].
- Gavala M, Bashir Y, Gern J. (2013). Virus/allergen interaction in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 13: 298-307.
- Gorska MM. (2017, Feb). Natural killer cells in asthma *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 17 (1): 50-54. doi: 10.1097/ACI.0000000000000327.
- Clin RJ. (2015). The interaction between respiratory allergies and infection. *Current Allergy and Clinical Immunology*. 28 (3): 154-158.
- Hentschel C, Schnitker J, Kohlen R, Kohler G, Lindhauer I, Henneicke von Zepelin HH. (2000, Mar 2). Phytotherapeutic drugs for the common cold. Results of a randomized controlled double-blind study *MMW Fortschr Med*. 142 (9): 46.
- Hewitt R, Farne H, Richie A et al. (2016). The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 10 (2): 158.
- Jartti T, Gern JE. (2017, Oct). Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 140 (4): 895-906. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.003.
- Kaiko GE, Phipps S, Angkasekwinai P, Dong C, Foster PS. (2010, Oct). NK cell deficiency predisposes to viral-induced Th2-type allergic inflammation via epithelial-derived IL-25. *J Immunol*. 185 (8): 4681-4690. doi: 10.4049/jimmunol.1001758. Epub 2010 Sep 20.
- Kurai D, Saraya T, Ishil H, Takixawa H. (2013). Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Frontiers in Microbiology*. 4: 1-9.
- Lunding L, Wegmann M. (2015, Aug 21). NK cells in asthma exacerbation *Oncotarget*. 6 (24): 19932-19933.
- Mathias CB. (2015, Feb). Natural killer cells in the development of asthma *Curr Allergy Asthma Rep*. 15 (2): 500. doi: 10.1007/s11882-014-0500-2.
- Mikhail I, Grayson MH. (2019, Oct). Asthma and viral infections: An intricate relationship. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 123 (4): 352-358. doi: 10.1016/j.anaai.2019.06.020. Epub 2019 Jul 2.
- Naser B, Lund B, Henneicke von Zepelin HH, Kohler G, Lehmacher W, Scaglione F. (2005, Nov). A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical dose-response trial of an extract of *Baptisia*, *Echinacea* and *Thuja* for the treatment of patients with common cold. *Phytomedicine*. 12 (10): 715-722.
- National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. (2019). Global strategy for asthma management and prevention. URL: <http://www.ginasthma.org>.
- Okayama Y. (2013, Aug 27). Cellular and humoral immunity of virus-induced asthma. *Front Microbiol*. 4: 252. doi: 10.3389/fmicb.2013.00252. eCollection 2013.
- Oliver BG, Robinson P, Peters M, Black J. (2014, Dec). Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *Eur Respir J*. 44 (6): 1666-1681. doi: 10.1183/09031936.00047714. Epub 2014 Sep 18.
- Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G et al. (2011). Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations - A GA2LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 66: 458-468.
- Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P et al. (2007). Mechanism of virus-induced asthma exacerbation: state-of-the-art. A GA2LEN and Inter Airways document. *Allergy*. 62: 457-470.
- Ramsahai JM, Hansbro PM, Wark PAB. (2019, Feb 15). Mechanisms and Management of Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 199 (4): 423-432. doi: 10.1164/rccm.201810-1931CI.
- Xepapadaki P, Papadopoulos NG. (2010, Aug). Childhood asthma and infection: virus-induced exacerbations as determinants and modifiers. *Eur Respir J*. 36 (2): 438-445. doi: 10.1183/09031936.00149009.
- Young J. (2014). Juhn Risks for Infection in Patients With Asthma (or Other Atopic Conditions): Is Asthma More Than a Chronic Airway Disease? *J Allergy Clin Immunol*. 134 (2): 247-257.

## Відомості про авторів:

**Уманець Тетяна Рудольфівна** — д.мед.н., гол.н.с. відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-90-94; <http://orcid.org/0000-0001-9058-7383>.

**Лапшин Володимир Федорович** — д.мед.н., проф., заст. директора з науково-організаційної роботи ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. науковою групою проблем алергії та імунореабілітації дітей. Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-16. <http://orcid.org/0000-0003-1896-1865>.

**Степанова Лілія Семенівна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-90-94; <http://orcid.org/0000-0001-7296-849X>.

**Руднев Олександр Олександрович** — зав. науковою групою проблем алергії та імунореабілітації дітей, аспірант заочної форми навчання ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8.

**Буратинська Антоніна Анатоліївна** — аспірант очної форми навчання ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-3790-0419>.

**Пустовалова Ольга Іванівна** — н.с. відділення цитоморфології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-6908-6688>.

Стаття надійшла до редакції 08.12.2019 р.; прийнята до друку 15.03.2020 р.

УДК 616.61/62-053.2:616.9

# Т.В. Буднік<sup>1</sup>, Л.В. Квашніна<sup>2</sup>, М.Д. Шпит<sup>3</sup>, Ю.Ю. Рудик<sup>3</sup>, В.О. Андросов<sup>3</sup> Емпіричне призначення антибактеріального лікування інфекції сечової системи у дітей: аргументація вибору та прогноз ризику антибіотикорезистентності

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ<sup>3</sup>Дитяча міська клінічна лікарня № 1, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 70-75; doi 10.15574/PP.2020.81.70

**For citation:** Budnik TV, Kvashnina LV, Shpyt MD, Rudyk YuYu, Androsov VO. (2020). The empirical purpose of antibacterial treatment of urinary tract infection in children: argumentation of choice and prognosis of antibiotic resistance risk. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 70-75. doi 10.15574/PP.2020.81.70

Обґрунтоване емпіричне призначення антибіотика дитині з інфекцією сечової системи (ІСС) є дуже важливим і водночас складним питанням. Поширеність антибіотикорезистентності (АБР) серед штамів кишкової палички майже унеможливило етіотропність стартової терапії ІСС. Актуальною є необхідність динамічного моніторингу чутливості *Escherichia coli*, вивчення тенденцій розвитку та прогнозу АБР для розуміння механізмів менеджменту. **Мета** — вивчити динаміку чутливості штамів *Escherichia coli*, тенденцій розвитку АБР з оцінкою прогнозу на майбутнє серед дітей, хворих на ІСС.

**Пацієнти та методи.** Досліджено 1044 дитини з ІСС віком від 1 міс. до 18 років. За дизайном дослідження передбачено три групи порівняння: 1-ша група — діти 2009 року спостереження (n=337), 2-га група — 2014 року (n=328), 3-тя група — 2019 року (n=379).

**Результати.** Провідним уропатогеном в усіх групах спостереження визнано кишкову паличку: у 1-й групі її частка становила 47% (158/337), у 2-й групі — 64% (210/328), у 3-й групі — 66,5% (252/379). Показано рівень поширеності АБР штамів *Escherichia coli* й високу динаміку його зростання. Так, рівень резистентності *Escherichia coli* у 2019 р. становив 70±4,06% (176/252). Це більше на 11% порівняно з 2014 р. і на 18,8% порівняно з 2009 р. Частка полірезистентних штамів також мала тенденцію до збільшення: у 2009 р. становила 26,2±12,73% (44/168), у 2014 р. — 26,6±11,24% (56/210), p>0,05; у 2019 р. — 28±9,97% (70/252), p>0,05. Відмічено зростання відносного ризику АБР у 2019 р. в 1,6 раза порівняно з 2014 р. (RR<sub>2019</sub>=2,208±0,207 [1,473; 3,310], p<0,05, проти RR<sub>2014</sub>=1,375±0,209 [0,913; 2,063]) та в 3 рази порівняно з 2009 р. (RR<sub>2009</sub>=0,727±0,209 [0,483; 1,095]). До ампіциліну та амоксициліну виявлено однаково низький рівень чутливості (3,5±32,14% (9/252)). До цефуроксиму підтверджено чутливість лише в кожній другій дитині (53,6±5,76% (135/252)). До цефтазидиму та ципрофлоксацину показано відносно високий рівень чутливості (77,4±3,34% (195/252) і 83±2,81% (209/252)) і водночас швидкі темпи резистентності (майже удвічі вищі за останні 5 років). До фуразидину К відзначено високий рівень чутливості (85,7±2,53% (216/252)), найнижчий рівень загальної резистентності (14,3±15,15% (36/252) і повільні темпи її формування. Визначено несприятливий прогноз зростання відносного ризику АБР у 2,9–3,7 раза серед хворих на ІСС у найближчі 5–10 років за умови збереження існуючих діагностично-лікувальних підходів.

**Висновки.** Отримані результати дослідження мають важливе значення для усвідомлення користі клінічного рішення щодо застосування антибактеріальної терапії та оптимізації її емпіричного вибору для пацієнта з ІСС.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** інфекція сечової системи, антибактеріальна терапія, емпіричний вибір.

## The empirical purpose of antibacterial treatment of urinary tract infection in children: argumentation of choice and prognosis of antibiotic resistance risk

T.V. Budnik<sup>1</sup>, L.V. Kvashnina<sup>2</sup>, M.D. Shpyt<sup>3</sup>, Yu.Yu. Rudyk<sup>3</sup>, V.O. Androsov<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>3</sup>City Clinical Hospital № 1, Kyiv, Ukraine

Justified empirical administration of an antibiotic to a child with a urinary tract infection (UTI) is a very important and complex issue. The prevalence of antibiotic resistance (ABR) among *Escherichia coli* strains makes it almost impossible for the etiotropy of UTI to start therapy. There is an urgent need for dynamic monitoring of *Escherichia coli* sensitivity, to study the trends of ABR development and its prognosis to understand the management mechanisms.

**Purpose** — to study of the dynamics of the sensitivity of *Escherichia coli* strains, trends in the development of ABR with the assessment of the future outlook among children with UTI.

**Patients and methods.** The study involved 1044 children with UTI from 1 month of age to 18 years. Patient screening and interpretation of the results were conducted within the framework of the Helsinki Declaration of Human Rights. The study design envisaged 3 comparison groups: 1 group — children in 2009 (n=337), 2 group — 2014 (n=328) and 3 group — 2019 (n=379).

**Results.** *Escherichia coli* was recognized as the leading uropathogen in all observation groups: in 1 group its share was 47% (158/337), in 2 group — 64% (210/328) and in 3 group — 66.5% (252/379). The prevalence of antibacterial resistance of *Escherichia coli* strains and the high dynamics of its growth are shown. Thus, the level of *Escherichia coli* resistance in 2019 was 70±4.06% (176/252). This was 11% > compared to 2014 and 18.8% > compared to 2009. The proportion of polyresistant strains also tended to increase: in 2009, it was 26.2±12.73% (44/168), in 2014 — 26.6±11.24% (56/210), p>0.05 and in 2019 — 28±9.97% (70/252), p>0.05. The relative risk of ABR in 2019 was 1.6 times higher than in 2014 (RR<sub>2019</sub>=2,208±0,207 [1,473; 3,310], p<0,05 vs RR<sub>2014</sub>=1,375±0,209 [0,913; 2,063]) and 3 times — compared to 2009 (RR<sub>2009</sub>=0,727±0,209 [0,483; 1,095]). Ampicillin and amoxicillin showed equally low levels of sensitivity (3.5±32.14% (9/252)). Only every other child confirmed sensitivity to cefuroxime (53.6±5.76% (135/252)). Relatively high levels of susceptibility to ceftazidime and ciprofloxacin were 77.4±3.34% (195/252) and 83±2.81% (209/252), respectively, and at the same time, rapid rates of resistance have been almost twice as high as in the last 5 years. Furazidine K had a high sensitivity of 85.7±2.53% (216/252), the lowest level of the overall resistance of 14.3±15.15% (36/252) and a slow rate of its formation. An unfavorable prognosis for the increase of the relative risk of ABR in 2.9–3.7 times among patients with UTI in the next 5–10 years was determined, provided that the existing diagnostic and treatment approaches were maintained.

**Conclusions.** The findings of the study are important for understanding the clinical decision regarding the benefits of antibacterial therapy and optimizing its empirical choice for a patient with UTI.

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

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** urinary tract infection, antibacterial therapy, empirical choice.

## Емпирическое назначение антибактериального лечения инфекции мочевой системы у детей: аргументация выбора и прогноз риска антибиотикорезистентности

Т.В. Будник<sup>1</sup>, Л.В. Квашнина<sup>2</sup>, М.Д. Шпит<sup>3</sup>, Ю.Ю. Рудик<sup>3</sup>, В.А. Андросов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

<sup>3</sup>Детская городская клиническая больница № 1, г. Киев, Украина

Обоснованное эмпирическое назначение антибиотика ребенку с инфекцией мочевой системы (ИМС) является очень важным и одновременно сложным вопросом. Распространенность антибиотикорезистентности (АБР) среди штаммов кишечной палочки почти исключает этиотропность стартовой терапии ИМС. Актуальным становится необходимость динамического мониторинга чувствительности штаммов *Escherichia coli*, изучение тенденций развития АБР и ее прогноза для понимания механизмов менеджмента.

**Цель** — изучить динамику чувствительности штаммов *Escherichia coli*, тенденций развития АБР с оценкой прогноза на будущее среди детей, больных ИМС.

**Пациенты и методы.** Исследованы 1044 ребенка с ИМС в возрасте от 1 мес. до 18 лет. По дизайну исследования предусмотрено три группы сравнения: 1-я группа — дети 2009 года наблюдения (n=337), 2-я группа — 2014 года (n=328), 3-я группа — 2019 года (n=379).

**Результаты.** Ведущим уропатогеном во всех группах наблюдения признано кишечную палочку: в 1-й группе ее доля составила 47% (158/337), во 2-й группе — 64% (210/328), в 3-й группе — 66,5% (252/379). Показан уровень распространенности АБР штаммов *Escherichia coli* и высокую динамику его роста. Так, уровень резистентности *Escherichia coli* в 2019 г. составил 70±4,06% (176/252). Что выше на 11% по сравнению с 2014 г. и на 18,8% по сравнению с 2009 г. Доля полирезистентных штаммов также увеличилась: в 2009 г. составила 26,2±12,73% (44/168), в 2014 г. — 26,6±11,24% (56/210), p>0,05 и в 2019 г. — 28±9,97% (70/252), p>0,05. Отмечено увеличение относительного риска АБР в 2019 г. в 1,6 раза по сравнению с 2014 г. (RR<sub>2019</sub>=2,208±0,207 [1,473; 3,310], p<0,05, против RR<sub>2014</sub>=1,375±0,209 [0,913; 2,063]) и в 3 раза по сравнению с 2009 г. (RR<sub>2009</sub>=0,727±0,209 [0,483; 1,095]). К ампициллину и амоксициллину в 2019 г. показано одинаково низкий уровень чувствительности (3,5±32,14% (9/252)). К цефуроксиму чувствительность подтверждена только у каждого второго ребенка (53,6±5,76% (135/252)). К цефтазидиму и ципрофлоксацину выявлен относительно высокий уровень чувствительности — 77,4±3,34% (195/252) и 83±2,81% (209/252), а также быстрые темпы резистентности — почти вдвое выше за последние 5 лет. К фуразидину К отмечен высокий уровень чувствительности (85,7±2,53% (216/252)), самый низкий уровень общей резистентности (14,3±15,15% (36/252)) и медленные темпы ее формирования. Определен неблагоприятный прогноз повышения относительного риска АБР в 2,9–3,7 раза среди больных ИМС в ближайшие 5–10 лет при условии сохранения существующих диагностико-терапевтических подходов.

**Выводы.** Полученные результаты исследования имеют важное клиническое значение для понимания пользы клинического решения относительно применения антибактериальной терапии и оптимизации ее эмпирического выбора для пациента с ИМС.

Исследования выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** инфекция мочевой системы, антибактериальная терапия, эмпирический выбор.

### Вступ

Селекція медикаментозно стійких штамів спатогенів є невід'ємною складовою сучасної антибактеріальної терапії [2]. Антибіотикорезистентність (АБР) становить значний ризик для глобального здоров'я людства [6].

Інфекція сечової системи (ІСС), як одна з найпоширеніших бактеріальних інфекцій у дітей з емпіричною стратегією лікування антибіотиком, набуває особливої актуальності [6]. *Escherichia coli* в дитинстві відіграє важливу роль інфекційного фактора, оскільки спричиняє понад 80% усіх ІСС, бактеріемій, харчових інфекцій, менінгіту новонароджених та інших станів, що загрожують життю людини [7].

За даними останніх досліджень, близько 50% культуральних зразків *Escherichia coli* при ІСС у дітей стійкі до поширених антибіотиків [5]. Дослідники з Бристольського університету та Імперського коледжу Лондона вивчили АБР при ІСС, спричиненій кишковою паличкою, і показали зростаючий рівень її резистентності до антибактеріальних засобів бета-лактаманного ряду (ампіцилін, амоксицилін, у тому числі захищений клавулановою кислотою) [1]. В інших розвинених країнах третина зразків *Escherichia coli* була резистентною до ко-тримоксазолу, а чверть — до триметоприму.

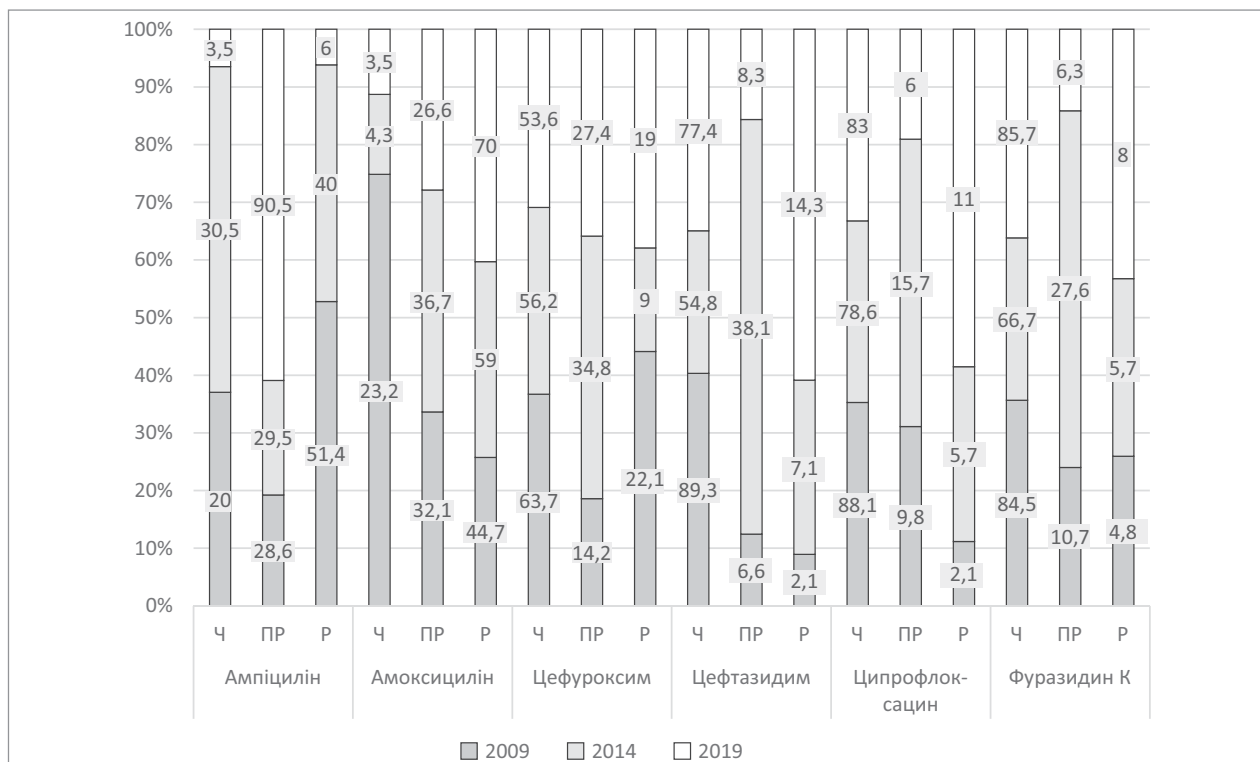
У країнах, що розвиваються, резистентність була ще вищою, імовірно, завдяки доступності антибіотиків без рецепта, на думку авторів [11]. Дослідники вказали на широке регулярне призначення антибіотиків лікарями первинної медичної ланки. А це спричиняє високий ризик АБР у дітей, яка може зберігатися до 6–12 місяців після лікування [3].

Отже, з одного боку, діти отримують непропорційно велику кількість антибіотиків порівняно з дорослими, а з іншого, — більш уразливі до безпосередніх і довгострокових ускладнень, як наприклад рубцювання нирок і ниркова недостатність при неадекватному лікуванні ІСС [9]. Постійний моніторинг локальної мікробної чутливості є безумовною необхідністю для правильного емпіричного вибору антибіотика.

**Мета** дослідження — вивчити динаміку чутливості штамів *Escherichia coli*, тенденцій розвитку АБР з оцінкою її прогнозу на майбутнє серед дітей, хворих на ІСС.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено серед 1044 дітей з ІСС віком від 1 міс. до 18 років, пролікованих у дитячому нефрологічному стаціонарі Дитячої міської клінічної лікарні № 1 (м. Київ)



Примітки: С – чутливі штами, ПР – помірно резистентні, Р – резистентні; р – статистична значущість за критерієм  $\chi^2$  Пірсона порівняно з 1-ю групою; \* –  $p < 0,05$ , # –  $p > 0,05$ .

Рис. 1. Динаміка чутливості *Escherichia coli* до різних класів антибіотиків у дітей з інфекціями сечової системи за період 2009–2019 рр. з інтервалом у 5 років

у 2009, 2014 і 2019 роках (інтервал – по 5 років).

За дизайном дослідження передбачено три групи порівняння: 1-ша група – діти 2009 року спостереження ( $n=337$ ), 2-га група – 2014 р. ( $n=328$ ), 3-тя група – 2019 р. ( $n=379$ ). Обстеження пацієнтів проведено відповідно до положень Гельсінської декларації прав людини. Діагностику захворювань здійснено згідно з Уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України від 03.11.2008 № 627 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». Застосовано загальноприйняті методи діагностики для пацієнтів нефрологічного профілю. Серед них: загальний аналіз крові та сечі, печінкові та ниркові проби із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації, протейнограма, визначення С-реактивного білка, аналіз сечі за Нечипоренко та Зимницьким, бактеріальний посів сечі для визначення збудника та його чутливості диско-дисперсійним методом, ультразвукове сканування нирок і сечового міхура, мікційна цистоуретрографія та екскреторна урографія, за необхідності.

За оцінкою характеру розподілу досліджуваних показників за критерієм Пірсона  $\chi^2$  під-

тверджено нормальний характер розподілу. Перевірку статистичних гіпотез проведено за критерієм згоди Пірсона  $\chi^2$ . Для часткових значень розраховано 95% довірчий інтервал (ДІ) розподілу параметра. Розрахунок абсолютних і відносних частот імовірності здійснено методом відношення шансів із розрахунком стандартної похибки за умови 95% ДІ. Порогове значення для статистичної значущості встановлено на рівні  $\leq 0,05$  [10].

Математико-статистичні розрахунки отримано за допомогою програм Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15\_RTМ\_VL.1\_RTМ\_RU) та STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., серійний № ZZS999000099100363DEMO-L).

### Результати дослідження та їх обговорення

Провідний уропатоген в усіх групах спостереження – кишкова паличка з тенденцією зростання її питомої ваги кожні 5 років. У 1-й групі пацієнтів (2009 р.) частка *Escherichia coli* становила 47% (158/337), у 2-й групі (2014 р.) – 64% (210/328), у 3-й групі (2019 р.) – 66,5% (252/379).

Динаміка змін чутливості кишкової палички до поширеного ряду антибіотиків за останні



10 років із визначенням статистичної оцінки розподілу показників наведена на рис 1. Серед досліджених класів антибіотиків — представники бета-лактамів (ампіцилін, амоксицилін, цефуроксим, цефтазидим, ципрофлоксацин) і нітрофуранових (фуразидин К).

За даними рис. 1, у 2019 р. чутливість *Escherichia coli* до ампіциліну та амоксициліну була однаково низькою і становила  $3,5 \pm 32,14\%$  (9/252), до цефуроксиму —  $53,6 \pm 5,76\%$  (135/252), до цефтазидиму —  $77,4 \pm 3,34\%$  (195/252), до ципрофлоксацину —  $83 \pm 2,81\%$  (209/252), до фуразидину К —  $85,7 \pm 2,53\%$  (216/252). Своєю чергою, показники резистентності такі: до ампіциліну —  $6 \pm 24,5\%$  (15/252), до амоксициліну —  $70 \pm 4,06\%$  (176/252), до цефуроксиму —  $19 \pm 12,75\%$  (48/252), до цефтазидиму —  $14,3 \pm 15,15\%$  (36/252), до фуразидину К —  $8 \pm 21,07\%$  (20/252).

Помірно резистентні штами до ампіциліну виявлені у  $90,5 \pm 2,01\%$  (228/252), до амоксициліну — у  $26,6 \pm 10,28\%$  (67/252), до цефуроксиму — у  $27,4 \pm 10,07\%$  (69/252), до цефтазидиму — у  $8,3 \pm 20,52\%$  (21/252), до ципрофлоксацину — у  $6 \pm 24,59\%$  (15/252), до фуразидину К — у  $6,3 \pm 23,76\%$  (16/252). Резистентність *Escherichia coli* до ампіциліну відповідала  $6 \pm 24,59\%$ , до ампіциліну —  $70 \pm 4,06\%$  (176/252), до цефуроксиму —  $19 \pm 12,75\%$  (48/252), до цефтазидиму —  $14,3 \pm 15,15\%$  (36/252), до ципрофлоксацину —  $11 \pm 17,5\%$  (28/252), до фуразидину К —  $8 \pm 21,07\%$  (20/252).

За результатами дослідження, ні ампіцилін, ні амоксицилін не можуть бути препаратами емпіричного вибору в лікуванні ІСС у дітей, що збігається з дослідженнями інших авторів [2]. За даними міжнародних співтовариств нефрологів, урологів, інфекціоністів (IDSA, EAU, AUA), антибіотикорезистентними є 10–20% штамів, у межах цього рівня можливе емпіричне призначення антибактеріального засобу [4]. У разі наявності результатів культурального дослідження слід призначати препарати лише зі збереженою до них чутливістю мікроорганізмів [8].

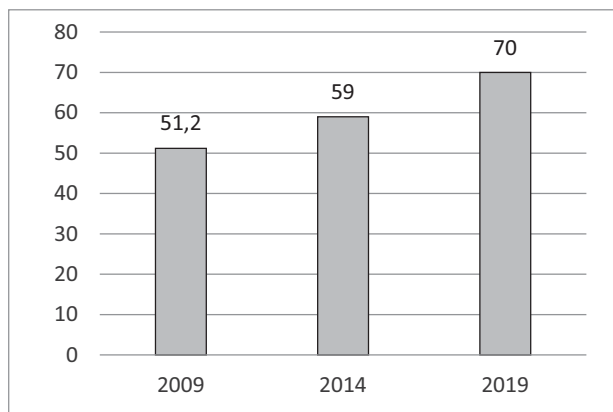
Установлено, що цефуроксим не може бути препаратом першої лінії без культурального дослідження, оскільки чутливість до нього підтверджена лише в кожній другій дитині ( $53,6 \pm 5,76\%$  (135/252)), тоді як рівень загальної стійкості (Р штами + ПР штами) —  $46,4 \pm 6,64\%$  (117/252). Застосування препаратів із помірною резистентністю штамів також клінічно не виправдане, оскільки не приводить

до одужання пацієнта, а спричиняє рецидив або персистування інфекції, стійкість мікроорганізмів та інші ускладнення [3].

До цефтазидиму та ципрофлоксацину на 2019 р. виявлено відносно високий рівень чутливості —  $77,4 \pm 3,34\%$  (195/252) і  $83 \pm 2,81\%$  (209/252) відповідно, тоді як резистентність до них досить швидко зростала — майже удвічі за останні 5 років. Таким чином, загальна стійкість (Р+ПР) у 2019 р. для цефтазидиму становила  $22,6 \pm 11,44\%$  (57/252), для ципрофлоксацину —  $17,0 \pm 13,64\%$  (43/252). До представника нітрофуранових фуразидину К визначено високий рівень чутливості ( $85,7 \pm 2,53\%$  (216/252)) із найнижчим показником загальної стійкості штамів на 2019 р. ( $14,3 \pm 15,15\%$  (36/252)) та відносно повільними темпами формування резистентності. Показник якої мав приріст в 1,7 раза за останні 10 років.

Зростання резистентних штамів *Escherichia coli* в динаміці 5 років наведено на рис. 2.

Встановлено, що рівень резистентності *Escherichia coli* серед дітей із ІСС планомірно зростає кожні 5 років. Так, за останні 10 років кількість резистентних штамів збільшилася



Примітки: р — статистична значущість за критерієм  $\chi^2$  Пірсона порівняно з 1-ю групою, \* —  $p < 0,05$ , # —  $p > 0,05$ .

Рис. 2. Поширеність резистентних штамів *Escherichia coli* серед дітей з інфекціями сечової системи

Таблиця

Оцінка відносного ризику (RR) формування антибактеріальної резистентності в дітей з інфекціями сечової системи у 2009–2019 рр. та його математичний прогноз на найближчі 10 років

Рік (період)	RR±S	95% ДІ	p
2009 (1-й)	0,727±0,209	[0,483; 1,095]	—
2014 (2-й)	1,375±0,209	[0,913; 2,063]	>0,05
2019 (3-й)	2,208 ±0,207	[1,473; 3,310]	<0,05
2024 (4-й)	2,918±0,192	[1,906; 1,921]	<0,001
2029 (5-й)	3,658±0,199	[1,094; 2,381]	<0,001

Примітки: RR — відносний ризик, p — статистична значущість за критерієм  $\chi^2$  Пірсона порівняно з I періодом (2009 р.).

на 20%,  $p < 0,05$ , а за останні 5 років — на 11%,  $p < 0,05$ .

Частка полірезистентних штамів мала також тенденцію до підвищення. Так, у 2009 р. кількість дітей з полірезистентними штамами становила  $26,2 \pm 12,73\%$  (44/168), у 2014 р. —  $26,6 \pm 11,24\%$  (56/210),  $p > 0,05$ , у 2019 р. —  $28 \pm 9,97\%$  (70/252),  $p > 0,05$ .

Визначено і статистично оцінено несприятливі тенденції АБР за аналізом її відносного ризику RR (табл.). Розроблено математичне рівняння лінії тренду темпів розвитку АБР, яке дало змогу визначити прогноз відносно подальших її темпів на найближчі 5–10 років. Рівняння має такий вигляд:

$$y = 0,7405x - 0,0443,$$

де  $x$  — номер періоду;

$R^2$  — достовірність апроксимації.

Причому під 1-м періодом розуміється 2009 рік і далі з інтервалом кожні 5 років:

2-й період — 2014 р., 3-й період — 2019 р. і т.д..

За даними таблиці, відносний ризик АБР *Escherichia coli* у 2009 р. становив  $RR = 0,727 \pm 0,209$  [0,483; 1,095], у 2014 р. —  $RR = 1,375 \pm 0,209$  [0,913; 2,063],  $p > 0,05$ , у 2019 р. —  $RR = 2,208 \pm 0,207$  [1,473; 3,310],  $p < 0,05$ .

Відповідно до рівняння лінії тренду відносний ризик резистентності *Escherichia coli* у 2024 р. становитиме  $RR = 0,7405 \cdot 4 - 0,0443 = 2,918$ , а у 2029 р. —  $RR = 3,658$  при високому рівні статистичної значущості ( $R^2 = 0,9948$ ).

Отже, встановлено прогресуюче зростання відносного ризику АБР. Який у 2019 р. підвищився в 1,6 раза порівняно з 2014 р. ( $RR_{2019} = 2,208 \pm 0,207$  [1,473; 3,310],  $p < 0,05$  проти  $RR_{2014} = 1,375 \pm 0,209$  [0,913; 2,063]), у 3 рази — порівняно з 2009 р. ( $RR_{2009} = 0,727 \pm 0,209$  [0,483; 1,095]). За прогнозом, ризик зростання АБР підвищиться протягом наступних 10 років у 2,9–3,7 раза порівняно з означеним періодом ( $RR_{2009} = 0,727 \pm 0,209$  [0,483; 1,095] і  $RR_{2029} = 3,658$  при  $R^2 = 0,9948$ ).

Отримані результати мають важливе значення для розуміння механізмів управління педіатричною ІСС, як на первинному рівні медичної допомоги, так і на вищих її рівнях. Лікарі мають враховувати вплив будь-якого застосування антибіотиків на подальшу антимікробну стійкість і уникати необґрунтованого їх застосування, а також дотримуватися локальних даних чутливості та національних рекомендацій у разі необхідності призначення антибактеріального засобу.

## Висновки

Емпіричний вибір етіотропної терапії ІСС у дітей є складним завданням для лікаря через високу динаміку зростання кількості стійких штамів *Escherichia coli*.

Рівень резистентності *Escherichia coli* у 2019 р. становив  $70 \pm 4,06\%$  (176/252), що більше на 11% порівняно з 2014 р. і на 18,8% — порівняно з 2009 р.

Частка полірезистентних штамів мала тенденцію до зростання: у 2009 р. становила  $26,2 \pm 12,73\%$  (44/168), у 2014 р. —  $26,6 \pm 11,24\%$  (56/210),  $p > 0,05$ , у 2019 р. —  $28 \pm 9,97\%$  (70/252),  $p > 0,05$ .

Відносний ризик АБР у 2019 р. підвищився в 1,6 раза порівняно з 2014 р. ( $RR_{2019} = 2,208 \pm 0,207$  [1,473; 3,310],  $p < 0,05$ , проти  $RR_{2014} = 1,375 \pm 0,209$  [0,913; 2,063]) та в 3 рази порівняно з 2009 р. ( $RR_{2009} = 0,727 \pm 0,209$  [0,483; 1,095]).

Ампіцилін та амоксицилін не можуть бути препаратами емпіричного вибору в лікуванні ІСС, бо до них виявлений однаково низький рівень чутливості —  $3,5 \pm 32,14\%$  (9/252).

Цефуроксим не може бути препаратом першої лінії без культурального дослідження, оскільки чутливість до нього підтверджена лише в кожній другій дитині —  $53,6 \pm 5,76\%$  (135/252).

До цефтазидиму та ципрофлоксацину показаний відносно високий рівень чутливості —  $77,4 \pm 3,34\%$  (195/252) і  $83 \pm 2,81\%$  (209/252) відповідно, а також швидко зростаюча резистентність — майже удвічі за останні 5 років.

До фуразидину К виявлений високий рівень чутливості —  $85,7 \pm 2,53\%$  (216/252), найменший рівень загальної резистентності —  $14,3 \pm 15,15\%$  (36/252), а також повільні темпи її формування.

За прогнозами, відносний ризик АБР у найближчі 5–10 років зросте у 2,9–3,7 раза при збереженні існуючої діагностико-терапевтичної тактики ІСС.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Робота виконана в рамках НДР кафедри «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок», 0114U002216, термін виконання 2013–2018 рр. та «Вивчення впливу гіпоурікемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії», термін виконання — 2019–2023 рр.

## References/Література

1. Ahn DH, Kim KW, Cho HK, Tchah H, Jeon IS, Ryou E, Sun YH. (2015). Febrile Urinary Tract Infections Caused by Community-Acquired Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing and-Nonproducing Bacteria: A Comparative Study. *Pediatr Infect Vaccine*. 22: 29–35. doi: 10.1016/j.eimc.2016.01.012.
2. Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J et al. (2015). Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr*. 174: 783–790. doi: 10.1007/s00431-014-2459-3.
3. Aragon IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, Del Moral JS, Gomez-Millan J, Yucel G, Lara MF. (2018, Jan). The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 4 (1): 128–138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.
4. Brubaker L, Wolfe AJ. (2017, Feb). Microbiota in 2016: Associating infection and incontinence with the female urinary microbiota. *Nature Reviews Urology*. 14 (2): 72–74. doi: 10.1038/nrurol.2016.262.
5. Bryce A, Costelloe C, Hawcroft C et al. (2016). Faecal carriage of antibiotic resistant *Escherichia coli* in asymptomatic children and associations with primary care antibiotic prescribing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 16: 359. doi: 10.1186/s12879-016-1697-6.
6. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. (2016). Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 15: 939–945. doi: 10.1136/bmj.i939.
7. Kim SH, Lee JA. (2015). The impact of the antibiotic burden on the selection of its resistance among gram negative bacteria isolated from children. *Pediatr Infect Vaccine*. 22: 178–185. doi: http://dx.doi.org/10.14776/piv.2015.22.3.178.
8. Lee SJ. (2018, Dec). Recent advances in managing lower urinary tract infections. *F1000Res*. 21; 7. pii: F1000 Faculty Rev-1964. doi: 10.12688/f1000.
9. Magistro G, Stief CG. (2019, Jan). The Urinary Tract Microbiome: The Answer to All Our Open Questions? *Eur Urol Focus*. 5 (1): 36–38. doi: 10.1016/j.euf.2018.06.011.
10. Martin Bland. (2015). An introduction to medical statistics: Oxford University Press, 4th edition. 464. ISBN 978-0-19-958992-0.
11. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. (2015, Feb). The microbiome of the urinary tract — a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 12 (2): 81–90.

## Відомості про авторів:

**Буднік Тетяна Василівна** — к.мед.н, доц. каф. нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>.

**Квашніна Людмила Вікторівна** — д.мед.н., проф., зав. відділенням медичних питань 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>.

**Шпит Марія Дмитрівна** — дитячий нефролог, лікар-стажист дитячого нефрологічного відділення МДКЛ № 1, м. Київ.

**Рудик Юлія Юріївна** — дитячий нефролог, лікар-стажист дитячого нефрологічного відділення МДКЛ № 1, м. Київ.

**Андросов Віталій Олексійович** — дитячий нефролог, лікар-стажист дитячого нефрологічного відділення МДКЛ № 1, м. Київ.

Стаття надійшла до редакції 21.10.2019 р.; прийнята до друку 16.03.2020 р.

## 17<sup>th</sup> International Conference on Pediatrics and Pediatric Cardiology

June 18–19, 2020 **Webinar**  
Interfacing Global pioneers in Pediatrics and Pediatric Cardiology

International Conference on Pediatrics and Pediatric Cardiology is going to be held in Paris, France from June 18-19, 2020. From interactive, hands-on workshops to plenary sessions covering hot topics in pediatrics, pediatric cardiology, neonatology, pediatric infectious diseases, and many more. Here we extend you a warm welcome on behalf of esteemed organization Europe Conferences to all Researchers, Doctors, Students, Professors and all the interested people in pediatrics from around the world for our 17<sup>th</sup> International Conference on Pediatrics and Pediatric Cardiology.

Pediatrics and Pediatric Cardiology 2020 will be organized encompassing the theme «Interfacing Global pioneers in Pediatrics and Pediatric Cardiology»

**Previous speakers:** Robert P Foglia, University of Texas Southwestern Medical Center, USA; Robert E Cilley, Penn State University, USA; Rodrigo Vianna, Miami Transplant Institute-University of Miami, USA; Sharon Decker, Chair Texas Tech University Health Sciences Center, USA; Stephane Bolduc, CHU de Quebec-Universite Laval, Canada; Christopher F Tirota, Nicklaus Children's Hospital, USA; John C Lewin, President and CEO Cardiovascular Research Foundation, USA; Jie Tian, Children's Hospital of Chongqing Medical University, China

**More information:** <https://pediatriccardiology.conferenceseries.com/europe/>

**Р.В. Марушко, О.О. Дудіна, Т.Л. Марушко**  
**Сучасний стан стаціонарної**  
**допомоги дитячому населенню**

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 76-87; doi 10.15574/PP.2020.81.76

**For citation:** Marushko RV, Dudina EA, Marushko TL. (2020). Currents state of in-patient care for children population. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 76-87. doi 10.15574/PP.2020.81.76

Стаціонарна допомога традиційно посідає провідне місце в системі надання медичної допомоги дітям. В її рамках вирішуються актуальні та стратегічно важливі завдання держави у сфері охорони здоров'я щодо зниження рівня малюкової і дитячої смертності, інвалідності, боротьби з прогресуючим перебігом хронічних захворювань.

**Мета** — провести ретроспективний аналіз і оцінити стан стаціонарної допомоги дитячому населенню, визначити тенденції її доступності та ефективності. **Пацієнти та методи.** Під час аналізу використано дані Державної служби статистики України та ДУ «Центр медичної статистики МОЗ України» за період 1990–2019 рр. Застосовано методи системного підходу, структурно-логічного, епідеміологічного аналізу.

**Результати.** За даними дослідження, державну систему госпітальної допомоги дітям запроваджено після 1917 р., а з 1948 р. розпочато створення об'єднаних із поліклінікою дитячих лікарень. У подальшому нарощено ліжковий фонд і збільшено забезпечення ліжками дітей за відсутності науково-обґрунтованих нормативів. Екстенсивний розвиток системи охорони здоров'я, коли за недостатнього фінансування галузі усі зусилля спрямовані на збільшення дитячих лікарень і нарощення лікарняного фонду для дітей, призвів до того, що у структурі лікарняних закладів для дітей стали переважати лікарні з низькими ресурсними можливостями. Лише за роки суверенності України упорядковано ліжковий фонд і скорочено малопотужні, економічно нерентабельні лікарні: усього з 1991 р. скорочено 51,1 тис. дитячих ліжок. Наразі в Україні функціонує 39,5 тис. ліжок для дітей, 53,2% з яких розгорнуто в самостійних дитячих лікарнях (28 дитячих обласних, 49 дитячих міських, 3 дитячі інфекційні і 2 дитячі туберкульозні). Установлено, що в Україні збережено доступність і якість стаціонарної допомоги дітям (у 2019 р. рівень госпіталізації становив 185,7 на 1000 дітей, загальна летальність — 0,17%, летальність дітей до одного року — 0,93%, післяопераційна летальність — 0,33% при 172,3, 0,33%, 1,06% і 0,11% відповідно у 2000 р.), ефективність використання ліжкового фонду (обіг ліжка — 22,97 у 2000 р. і 32,89 у 2019 р.).

**Висновки.** Удосконалення стаціонарної ланки педіатричної допомоги дітям у сучасних умовах доцільно спрямувати на переведення стаціонарної допомоги на фінансування за принципом закінченого випадку, а також на розроблення оптимізованих форм її надання, створення телекомунікаційних зв'язків між фахівцями та закладами державних і громадських структур, формування єдиної системи моніторингу і оцінки.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, стаціонарна допомога, забезпеченість доступність, ефективність, летальність.

## Currents state of in-patient care for children population

**R.V. Marushko, E.A. Dudina, Marushko T.L.**

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

In-patient care traditionally takes a leading place in the system of medical care for children. Within its framework, urgent and important tasks of the Government in the field of healthcare are being solved to reduce infant and child mortality, disability, and combat the progressive course of chronic diseases, and disability.

**Purpose** — to conduct a retrospective analysis and assessment of the status of in-patient care for the children's population, to determine trends in its availability and effectiveness.

**Patients and methods.** The analysis was performed using data from the State Statistics Service of Ukraine and the State Institution «Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine» for the period 1990–2019. The methods of a systematic approach, structural-logical, epidemiological analysis are used.

**Results.** The data of the research demonstrated that the state system of in-patient care for children was introduced after 1917, and in 1948 the creation of children's hospitals combined with the clinic began. Further on, there was an increase in the bed fund capacity for children and an increase in the provision of beds for children in the absence of the evidence-based standards. The extensive development of the healthcare system, when, with insufficient funding, all efforts were aimed at increasing children's hospitals and building up a hospital fund for children, led to the prevalence of a hospital with low resources in the structure of hospital facilities for children. Only during the years of Ukrainian sovereignty Ukraine has streamlined the bed fund capacity and reduced the number of low-cost, economically unprofitable hospitals: since 1991, 51.1 thousand baby beds have been reduced. Now in Ukraine there are 39.5 thousand beds for children, 53.2% of which are deployed in independent children's hospitals (28 regional children's, 49 city children's, 3 infectious children's and 2 children's tuberculosis). It has been established that currently the accessibility and quality of hospital care for children is preserved in Ukraine (in 2019, the hospitalization rate was 185.7 per 1000 children, the total mortality rate was 0.17%, the mortality rate of children under one year old was 0.93%, and the postoperative mortality rate was 0.33% at 172.3, 0.33%, 1.06% and 0.11% respectively in 2000), the efficiency of using the bed fund capacity (bed turnover — 22.97 in 2000 and 32.89 in 2019).

**Conclusions.** It is appropriate to direct the improvement of the in-patient sector of pediatric care in modern conditions to transformation of in-patient care to financing on the basis of the finished case, developing of the optimized forms of its provision, creation of telecommunication links between specialists and institutions of state and public structures, forming of a unified monitoring and evaluation system.

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

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** children, in-patient care, security, accessibility, efficiency, mortality.

## Современное состояние стационарной помощи детскому населению

**Р.В. Марушко, Е.А. Дудина, Т.Л. Марушко**

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

Стаационарная помощь традиционно занимает ведущее место в системе оказания медицинской помощи детям. В ее рамках решаются актуальные и важные задачи государства в сфере здравоохранения по снижению младенческой и детской смертности, инвалидности, борьбе с прогрессирующим течением хронических заболеваний, инвалидности.



**Цель** — провести ретроспективный анализ и оценить состояние стационарной помощи детскому населению, определить тенденции ее доступности и эффективности.

**Пациенты и методы.** При анализе использованы данные Государственной службы статистики Украины и ГУ «Центр медицинской статистики МЗ Украины» за период 1990–2019 гг. Использованы методы системного подхода, структурно-логического, эпидемиологического анализа.

**Результаты.** По данным исследования, государственная система госпитальной помощи детям введена после 1917 г., а в 1948 г. началось создание объединенных с поликлиникой детских больниц. В дальнейшем осуществлено наращивание коечного фонда для детей и увеличение обеспечения кроватями для детей при отсутствии научно обоснованных нормативов. Экстенсивное развитие системы здравоохранения, когда при недостаточном финансировании отрасли все усилия направлены на увеличение детских больниц и наращивание больничного фонда для детей, привело к тому, что в структуре больничных учреждений для детей стали преобладать больницы с низкими ресурсными возможностями. Только за годы суверенитета Украины упорядочен коечный фонд и сокращены маломощные, экономически нерентабельные больницы: всего с 1991 г. сокращено 51,1 тыс. детских коек. Сейчас в Украине функционирует 39,5 тыс. коек для детей, 53,2% из которых развернуты в самостоятельных детских больницах (28 детских областных, 49 детских городских, 3 детские инфекционные и 2 детские туберкулезные). Установлено, что в настоящее время в Украине сохранены доступность и качество стационарной помощи детям (в 2019 г. уровень госпитализации составил 185,7 на 1000 детей, общая летальность — 0,17%, летальность детей до одного года — 0,93%, послеоперационная летальность — 0,33% при 172,3, 0,33%, 1,06% и 0,11% соответственно у 2000 г.), эффективность использования коечного фонда (оборот койки — 22,97 в 2000 г. и 32,89 в 2019 г.).

**Выводы.** Совершенствование стационарного звена педиатрической помощи детям в современных условиях целесообразно направить на перевод стационарной помощи на финансирование по принципу законченного случая, разработку оптимизированных форм ее предоставления, создание телекоммуникационных связей между специалистами и учреждениями государственных и общественных структур, формирование единой системы мониторинга и оценки.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, стационарная помощь, обеспеченность, доступность, эффективность, летальность.

## Вступ

Науково-технічний прогрес у медицині третього тисячоліття визначив якісно новий етап одного з основних напрямів медичного забезпечення дитячого населення країни, в якому задіяна більшість сил і засобів галузі, — стаціонарної допомоги. У рамках стаціонарної медичної допомоги традиційно вирішуються відповідальні державні завдання щодо зниження рівня малюкової і дитячої смертності, інвалідності, боротьби з прогресуючим перебігом хронічних захворювань, що є актуальним і стратегічно важливим пріоритетним завданням держави у сфері охорони здоров'я та однією з глобальних Цілей Сталого Розвитку до 2030 р. [7]. Державна система лікарняної допомоги дітям почала розвиватися після 1917 р. Держава зосередила усі засоби й інфраструктуру медицини, повністю взяла на себе обов'язки щодо забезпечення охорони здоров'я населення, передусім матерів і дітей. До 1928 р. із загальної кількості лікарняних ліжок 3,3% становили дитячі, до 1941 р. їх частка зросла до 14,7% загальної чисельності. Зростання числа дитячих ліжок супроводжувалося поліпшенням їх оснащення і розширенням спеціалізованої допомоги.

У 1948 р. почалося об'єднання дитячих лікарень із поліклініками. Створено новий тип лікарні з поліклінікою. Дитяча лікарня стала основним закладом, що надавав медичну допомогу населенню, до її складу входили кращі лікарські кадри, створена сучасна на ті часи матеріально-технічна медична база [3].

Створення дитячих лікарень в Україні було прогресивним явищем, що зіграло величезну

роль у зародженні і розвитку вітчизняної педіатрії, підготовці і підвищенні кваліфікації дитячих лікарів. Такі лікарні слугували центрами науки і педіатричної освіти. В 1960–1980 рр. розпочалося масштабне будівництво типових багатопрофільних дитячих лікарень у багатьох областях країни. У 1970 р. в Україні функціонували 74,6 тис. ліжок для дітей, забезпеченість ними дитячого населення становила 65,1 на 10 тис. до 14 років включно. Упродовж подальших років продовжувалося нарощення ліжкового фонду для дітей (83,2 тис. — у 1975 р., 88,3 тис. — у 1980 р., 90,1 тис. — у 1985 р., 90,7 тис. — у 1990 р.). Водночас зростала забезпеченість дитячого населення стаціонарними ліжками (75,3; 81,3; 81,4; 81,7 відповідно).

Суттєвим чинником формування і використання досить потужної матеріально-технічної бази системи забезпечення дитячого населення України стаціонарною медичною допомогою стала відсутність науково обґрунтованих нормативно-правових засад. Зазначені вище тенденції розвитку системи стаціонарної допомоги призвели до того, що наприкінці 80-х років ХХ століття УРСР мала такі явища, як зниження показників рівня здоров'я мешканців республіки та відсутність належного рівня стаціонарної допомоги за наявності досить потужної бази загальнопрофільних і спеціалізованих закладів охорони здоров'я (ЗОЗ).

Існуючий у попередні десятиріччя екстенсивний стан розвитку охорони здоров'я змінився за роки суверенності України на більш ефективний і водночас економічно вигідний. Зміни матеріально-технічного потенціалу стаціонарів

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

за останні десятиріччя зумовлені політичними, соціально-економічними реформами, демографічними процесами та стратегічними напрямками служби охорони материнства і дитинства.

Суттєві зміни кількості та структури ліжкового фонду для дітей відбулися переважно у 1991–2000 рр. За цей період скоротилося 31,3 тис. ліжок для дітей переважно за рахунок зменшення педіатричних соматичних (23 тис.) та інфекційних (8,6 тис.) ліжок, а забезпеченість ними скоротилася з 81,7 до 67,2 на 10 тис. дитячого населення [8].

**Мета** дослідження — провести ретроспективний аналіз і оцінити стан стаціонарної допомоги дитячому населенню, визначити тенденції її доступності та ефективності.

**Матеріали та методи дослідження**

Під час аналізу використано дані Державної служби статистики України та ДУ «Центр медичної статистики МОЗ України» за період 1990–2019 рр. Застосовано методи системного підходу, структурно-логічного, епідеміологічного аналізу.

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

**Результати дослідження та їх обговорення**

Значення стаціонарної допомоги дітям в Україні на сучасному етапі, як і раніше, залишається високим. Це пояснюється, з одного боку, погіршенням стану здоров'я дітей (збільшенням числа маловагових дітей, зменшенням індексу здоров'я новонароджених, «омолодженням» хронічної патології, наростанням інвалідизації) [1, 2, 4, 5, 6, 9]. З іншого боку, у зв'язку з модернізацією охорони здоров'я здійснюється повсюдне впровадження в роботу ЗОЗ сучасних високотехнологічних видів

медичної допомоги з доведеною ефективністю. Слід зазначити, що лікарня є основною клінічною базою, де проводять підготовку майбутніх лікарів. У великих клінічних лікарнях, у клініках вищих медичних навчальних закладів і науково-дослідних інститутів підвищують свою кваліфікацію або отримують вузьку спеціалізацію уже дипломовані лікарі.

Розвиток сучасних високовартісних технологій можливий лише в багатопрофільних стаціонарах, де концентрується найкраща діагностична база і кадровий потенціал. Це визначає пріоритети в розвитку педіатричної стаціонарної допомоги, особливо спеціалізованої, і потребує її вдосконалення. Останніми роками відбулися кардинальні зрушення в госпітальній ланці системи охорони здоров'я України. Так, для підвищення якості та ефективності стаціонарної допомоги дитячому населенню проведено низку реорганізаційних заходів: упорядкування мережі лікарень та їх ліжкового фонду переважно за рахунок скорочення малопотужних, економічно нерентабельних лікарень; скорочення потужності ліжкового фонду за рахунок «непрацюючих» ліжок; перегляд нормативно-штатної бази лікарень і, відповідно, лікарських функцій; упровадження тимчасових галузевих уніфікованих стандартів якості надання стаціонарної медичної допомоги дитячому населенню, розроблення порядку акредитації ЗОЗ і ліцензування стаціонарної медичної допомоги; опрацювання системи організаційних та фінансових заходів щодо забезпечення ефективності їх діяльності. За цей період проведено реструктуризацію ліжкового фонду для дітей з урахуванням як орієнтовних нормативів забезпечення дитячого населення стаціонарною допомогою, так і забезпечення гарантованого обсягу госпіталізації дітей за рівнями лікарняних закладів.

Протягом останніх 20 років зменшилася загальна кількість педіатричних ліжок (59,3 тис. — у 2000 р., 39,5 тис. — у 2019 р.)

Таблиця 1

Динаміка ліжкового фонду для дітей, Україна, 2000, 2010, 2019 рр.

Показник	2000 р.		2010 р.		2019 р.		2019 р./2000 р. (%)	
	абс., тис.	на 10 тис. дітей	абс., тис.	на 10 тис. дітей	абс., тис.	на 10 тис. дітей	абс., тис.	на 10 тис. дітей
Кількість стаціонарних ліжок для дітей, у т.ч.:	59,3	67,2	53,6	66,2	39,5	52,12	66,61	77,56
соматичні	22,6	25,6	20,5	25,33	15,5	20,42	68,58	79,77
інфекційні	13,3	15,1	11,1	13,71	7,15	9,43	53,76	62,45
спеціалізовані	23,4	26,5	22,0	27,25	16,8	22,28	71,79	84,08

і забезпеченість ліжками (відповідно 67,2 і 52,12 на 10 тис. дитячого населення). Відповідно скоротилася й кількість загальносоматичних ліжок (22,6 тис. і 15,5 тис.), а забезпеченість ними (25,6 тис. і 20,42 тис.), а інфекційних ліжок — (13,3 тис. і 7,15 тис. та 15,1 тис. і 9,43 тис.), (табл. 1).

У цілому, зниження рівня забезпеченості дитячого населення стаціонарними ліжками відбулося в переважній більшості регіонів, за винятком Кіровоградської, Сумської, Тернопільської і Черкаської областей, де відмічалася незначне збільшення забезпеченості цілодобовими ліжками (на 1,16%, 0,16%, 11,14% і 4,0% відповідно). Найвищі темпи зниження цього показника характерні для Луганської, Донецької, Закарпатської, Волинської і Київської областей та м. Києва У 2019 р., як і в попередні роки, зберігалася суттєва регіональна диспропорція забезпеченості дитячого населення цілодобовими ліжками — від 24,06 на 10 тис. дитячого населення у Луганській, 25,8 — у Донецькій областях, де наднизька забезпеченість стаціонарними ліжками може бути зумовлена тривалими воєнними діями, 41,2 — у Рівненській і Волинській, менше 50,0 — у Закарпатській, Івано-Франківській та Одеській областях, 72,2 — у Запорізькій, 69,6 — у Чернігівській, 67,9 — у Кіровоградській, 66,8 — у Сумській, 66,0 — у Черкаській областях (табл. 2). Характерно, що надвисока забезпеченість дитячими ліжками в Запорізькій, Чернігівській, Кіровоградській, Сумській та Черкаській областях утримувалася упродовж останніх 20 років. Слід зазначити, що наразі у зв'язку з модернізацією сфери охорони здоров'я, зміною системи фінансування змінюється відношення до оцінки таких важливих показників, як забезпеченість ліжками, інтенсивність їх роботи.

Трансформаційні процеси під час реформування сфери охорони здоров'я передбачають чітке розмежування рівнів надання медичної допомоги як дорослим, так і дітям. Проведений на початку XXI ст. аналіз ресурсного забезпечення закладів, що надають стаціонарну допомогу дітям, засвідчив, що в більшості областей дитячі стаціонари були малопотужними, зі слабкою матеріально-технічною базою, переуцільненими, низько рентабельними і з високим рівнем внутрішньолікарняної захворюваності. При цьому видатки на 1 ліжко-день становили 9,31 грн за мінімальної потреби 37,39 грн (25%).

Проведений за критеріями МОЗ аудит свідчить, що для впровадження сучасних про-

Таблиця 2  
Динаміка забезпеченості дитячого населення цілодобовими ліжками в розрізі регіонів України, 2000, 2010, 2019 рр., на 10 тис. дитячого населення

Адміністративна територія	2000 р.	2010 р.	2019 р.	2019 р./2000 р., %
Україна	67,2	66,29	52,12	77,56
Автономна Республіка Крим	78,7	76,23	0,00	0,00
<b>Область</b>				
Вінницька	55,1	58,98	50,37	91,42
Волинська	53,9	49,69	41,20	76,44
Дніпропетровська	72,1	64,50	58,03	80,49
Донецька	67,7	64,68	25,80	38,11
Житомирська	60,0	59,38	55,43	92,38
Закарпатська	60,0	54,25	45,65	76,08
Запорізька	79,3	77,89	72,24	91,10
Івано-Франківська	55,3	58,19	47,54	85,97
Київська	74,0	64,81	50,27	67,93
Кіровоградська	67,1	71,22	67,88	101,16
Луганська	80,9	84,05	24,06	29,74
Львівська	60,9	58,45	50,36	82,69
Миколаївська	68,5	68,26	52,40	76,50
Одеська	58,4	60,75	49,08	84,04
Полтавська	60,0	63,29	55,75	92,92
Рівненська	46,9	48,51	41,21	87,87
Сумська	66,7	73,11	66,81	100,16
Тернопільська	58,6	59,69	65,13	111,14
Харківська	77,6	75,82	65,42	84,30
Херсонська	67,3	68,43	59,15	87,89
Хмельницька	61,4	65,35	59,17	96,37
Черкаська	63,5	68,74	66,04	104,00
Чернівецька	61,2	62,01	58,34	95,33
Чернігівська	84,1	86,86	69,58	82,73
<b>Місто</b>				
Київ	81,8	80,10	54,46	66,58
Севастополь	79,2	74,37	0,00	0,00

токолів лікування пацієнтів в акушерсько-гінекологічних і педіатричних закладах не вистачає обладнання на суму понад 3,7 млрд грн, з них насамперед потребує подальшої реструктуризації в частині забезпечення рівного сталого доступу дітей і матерів до закладів усіх трьох рівнів надання медичної допомоги, суттєвого поліпшення ресурсного забезпечення — на 2,2 млрд грн для забезпечення модернізації медичного обладнання, яке на сьогодні становить майже 15 тис. зношених одиниць.

Серед педіатрів і вчених склалася стійка думка, що надавати стаціонарну допомогу дітям доцільно переважно в дитячих лікарнях. За статистичними даними України, до дитячих лікарень усіх типів госпіталізують 46,9–47,2% загального числа госпіталізованих дітей. Понад 53% дітей отримують стаціонарну допомогу в закладах загального типу. Це співвідношення

Таблиця 3

**Динаміка мережі закладів охорони здоров'я, що надають стаціонарну допомогу дітям, та структури ліжкового фонду для дітей, Україна, 2000, 2010, 2019 рр.**

Заклади охорони здоров'я	2000 р.		2010 р.		2019 р.	
	кількість закладів	частка ліжок для дітей, %	кількість закладів	частка ліжок для дітей, %	кількість закладів	частка ліжок для дітей, %
Дитячі обласні лікарні	28	19,2	29	21,3	28	26,0
Дитячі міські лікарні	104	25,3	94	24,7	49	19,3
Дитячі інфекційні лікарні	7	1,7	6	1,6	3	1,2
Дитячі туберкульозні лікарні	4	0,6	3	0,6	2	0,3
Загальні лікарні		53,2		51,8		53,2

не змінювалося протягом останніх 20 років. За цей період у структурі ліжкового фонду суттєво зменшилася частка ліжок у дитячих міських лікарнях (25,3% – у 2000 р., 19,3% – у 2019 р.) при збільшенні її у дитячих обласних лікарнях (19,2% і 26,0% відповідно). При цьому закрилася 61 малопотужна дитяча лікарня (55 міських дитячих, 4 інфекційні, 2 туберкульозні), (табл. 3).

Паралельно зі зміною мережі ЗОЗ та їх структурних підрозділів продовжувалася реструктуризація ліжкового фонду для дітей.

За вказаний період скоротилася кількість ліжок більшості профілів, за винятком хірургічних, нейрохірургічних, онкологічних, відновного лікування і кардіохірургічних ліжок, кількість яких зросла незначно (темп приросту – 10,86%, 0,33%, 1,03%, 28,36,% і 34,38% відповідно), та ревматологічних, кількість яких не змінилася (табл. 4). Найбільш інтенсивними темпами скоротилася кількість туберкульозних, дерматологічних, гастроентерологічних та інфекційних ліжок (на 44,51%, 43,88%, 31,08%, 31,22% відповідно).

Таблиця 4

**Динаміка цілодобових ліжок для дітей у розрізі профілів, Україна, 2010 і 2019 рр.**

Профілі ліжок	Кількість ліжок			На 1000 дітей		
	2010 р.	2019 р.	приріст, %	2010 р.	2019 р.	приріст, %
Педіатричні соматичні	20467	15508	-24,2	25,3	20,5	-19,0
Кардіоревматологічні	1105	819	-25,88	1,37	1,08	-21,17
Ревматологічні	35	35	0	0,04	0,05	25
Пульмонологічні	960	740	-22,92	1,19	0,98	-17,65
Гастроентерологічні	1200	770	-35,83	1,48	1,02	-31,08
Алергологічні	716	566	-20,95	0,89	0,75	-15,73
Імунологічні	204	169	-17,16	0,25	0,22	-12
Ендокринологічні	625	520	-16,8	0,77	0,69	-10,39
Гематологічні	640	597	-6,72	0,99	0,7	-29,29
Нефрологічні	1101	735	-33,24	1,24	0,97	-21,77
Інфекційні	11081	7150	-35,48	13,71	9,43	-31,22
Хірургічні	1169	1296	10,86	2,07	1,74	-15,94
Нейрохірургічні	305	306	0,33	0,38	0,4	5,26
Торакальної хірургії	186	135	-27,42	0,23	0,18	-21,74
Гнійної хірургії	708	533	-24,72	0,88	0,7	-20,45
Травматологічні	1042	870	-16,51	1,61	1,15	-28,57
Ортопедичні	621	568	-8,53	0,77	0,75	-2,6
Опікові	195	187	-4,1	0,24	0,25	4,17
Урологічні	594	496	-16,5	0,74	0,65	-12,16
Стоматологічні	154	146	-5,19	0,19	0,19	0
Онкологічні	290	293	1,03	0,36	0,39	-8,33
Неврологічні	2102	1682	-9,98	2,6	2,2	-15,38
Психіатричні	1764	1261	-28,51	2,18	1,66	-23,85
Офтальмологічні	1185	809	-31,73	1,47	1,09	-25,85
Отоларингологічні	1634	1221	-25,28	2,02	1,61	-20,3
Дерматовенерологічні	789	418	-47,02	0,98	0,55	-43,88
Відновного лікування	335	430	28,36	0,41	0,57	39,02
Туберкульозні	1325	693	-47,7	1,64	0,91	-44,51
Кардіохірургічні	128	172	34,38	0,16	0,23	43,75



Така структуризація ліжкового фонду дала змогу забезпечити прийнятну доступність і достатню ефективність медичної допомоги дитячому населенню. Так, незважаючи на зменшення ліжкового фонду для дітей, рівень їх госпіталізації за останні роки утримувався в межах 215,0–183,0 на 1000 дитячого населення при 195,8 у 2001 р. Якщо у 2010 р. на одне дитяче ліжко дитячої обласної лікарні госпіталізували 32 дитини, то у 2019 р. — 34,5. При цьому на дитячі туберкульозні ліжка госпіталізували лише 3,3 і 2,4 дитини відповідно.

Наразі стаціонарна медична допомога дітям надається переважно при найбільш тяжких захворюваннях, що потребують комплексного підходу, застосування найскладніших методів обстеження і лікування із застосуванням найновіших медичних технологій, навіть дуже дорогих, у т.ч. оперативного втручання, постійного лікарняного спостереження

та інтенсивного догляду. Тому останніми десятиліттями прискорено розвиваються такі види спеціалізованої допомоги дітям, як кардіохірургія, онкологія, гематологія, ендокринологія. Нині стаціонарна медична допомога дитячому населенню в закладах, підпорядкованих МОЗ України, надається за 31 спеціальністю педіатричного профілю. Однак у розрізі регіонів кількість спеціальностей, за якими надається медична допомога дітям у самостійних відділеннях або на виділених ліжках, коливається у межах 25–31. Так, кардіохірургічні ліжка для дітей функціонують лише у Дніпропетровській, Львівській, Одеській, Харківській областях і м. Києві, ревматологічні — у Дніпропетровській і Львівській, стоматологічні — у 13 областях, опікові — у 16, відновного лікування — у 14, торакальної хірургії — у 17 областях.

Важливими завданнями удосконалення організації стаціонарної медичної допомоги

Таблиця 5

Динаміка інтенсивності роботи дитячих ліжок, Україна, 2000, 2010, 2019 рр.

Профіль ліжок	Середнє число зайнятості ліжка за рік				Середня тривалість перебування хворого на ліжку			
	2000	2010	2019	2019/2000, %	2000	2010	2019	2019/2000,%
<i>Усього, у тому числі:</i>	294,77	319,01	290,09	98,41	12,83	9,87	8,82	68,75
Педіатричні соматичні	292,45	319,98	282,48	96,59	12,95	9,96	8,98	69,34
Кардіоревматологічні	331,7	331,48	302,9	91,32	15,03	11,63	8,22	54,69
Ревматологічні	302,59	320,63	270,17	89,29	19,06	13,08	5,9	30,95
Пульмонологічні	317,62	334,82	312,67	98,44	14,18	10,79	3,55	25,04
Гастроентерологічні	331,98	323,73	300,4	90,49	14,68	12,11	10,37	70,64
Алергологічні	347,35	316,40	302,37	87,05	14,46	11,34	9,34	64,59
Ендокринологічні	320,38	315,63	298,31	93,11	14,30	12,00	16,2	113,29
Гематологічні	304,99	319,24	306,69	100,56	18,75	18,59	16,4	87,47
Нефрологічні	341,62	331,28	297,25	87,01	15,66	12,75	10,19	65,07
Інфекційні	246,48	291,60	253,59	102,88	10,49	7,41	6,89	65,68
Хірургічні	308,73	312,71	291,31	94,36	7,90	6,73	5,82	73,67
Нейрохірургічні	269,21	304,49	262,38	97,46	11,11	9,18	7,47	67,24
Торакальної хірургії	252,14	244,75	276,27	109,57	12,77	10,15	9,5	74,39
Гнійної хірургії	335,51	310,31	300,08	89,44	9,84	7,77	7,55	76,73
Травматологічні	359,33	332,81	311,49	86,69	13,60	11,60	9,36	68,82
Ортопедичні	306,57	331,78	303,84	99,11	16,55	13,92	11,68	70,57
Урологічні	320,26	326,46	296,67	92,63	9,89	8,47	7,09	71,69
Стоматологічні	270,51	328,63	346,96	128,26	9,29	7,37	4,73	50,91
Онкологічні	260,88	340,60	377,19	144,58	17,66	16,72	7,02	39,75
Неврологічні	332,48	334,12	312,36	93,95	15,42	11,77	10,3	66,80
Психіатричні	323,13	302,91	320,71	99,25	33,93	26,48	23,4	68,97
Офтальмологічні	335,25	339,01	316,34	94,36	10,07	7,62	6,83	67,83
Отоларингологічні	337,94	345,64	308,62	91,32	8,61	7,80	6,31	73,29
Дерматовенерологічні	278,41	313,52	352,0	126,43	20,43	16,80	16,45	80,52
Відновного лікування	—	318,58	271,48	85,22*	—	15,13	15,4	101,78*
Туберкульозні	368,23	295,17	227,06	61,66	87,90	83,64	83,87	95,42
Імунологічні		284,5	281,6	98,98*		10,63	8,73	82,13*
Кардіохірургічні		249,9	214,3	85,77*		9,7	9,67	99,69*
Опікові		354,82	259,37	73,10*		16,11	14,05	87,21*

Примітка: \* — 2019/2010, %.

дітям є раціоналізація використання ліжкового фонду, скорочення тривалості перебування хворих у стаціонарі, підвищення якості та ефективності лікувально-діагностичного процесу. Реалізація цих завдань вирішується шляхом розробки і впровадження клінічних протоколів, клініко-діагностичні технології яких базуються на даних надійних досліджень.

Станом на 31.12.2020 в Україні функціонувало 39,5 тис. стаціонарних ліжок для дітей проти 59,3 тис. у 2000 р., а забезпеченість ними дитячого населення становила 52,12 на 10 тис. дітей віком від 0–17 років проти 67,2 відповідно. Проведений аналіз інтенсивності використання дитячих ліжок засвідчив тенденцію до зменшення середнього числа зайнятості ліжка за рік упродовж 2000–2019 рр. Якщо у 2000 р. середнє число днів роботи дитячих ліжок становило 294,77, то у 2010 р. — 319,01, у 2019 р. — 290,09. Водночас, зменшилося середнє перебування на ліжку — 12,83, 9,87 і 8,82 відповідно, що сприяло позитивній тенденції обігу ліжка — 22,97, 32,32 і 32,89 відповідно, що може свідчити про більш раціональне використання ліжкового фонду для дітей у 2019 р. (табл. 5).

Аналіз інтенсивності роботи ліжок для дітей у розрізі їх профілів засвідчив, що упродовж 2000–2019 рр. низькою (300 і менше днів на рік) залишалася робота інфекційних ліжок (246,48 — у 2010 р., 291,6 — у 2010 р., 253,59 — у 2019 р.), торакальної хірургії (252,14, 244,75 і 276,27 відповідно), імунологічних (284,5 — у 2010 р., 281,6 — у 2019 р.), кардіохірургічних (249,9 і 214,3 відповідно) ліжок. Недостатньою при спадній динаміці була і робота педіатричних соматичних, ревматологічних, кардіоревматологічних, гастроентерологічних, ендокринологічних, нефрологічних, нейрохірургічних урологічних ліжок. Більш інтенсивною за показником зайнятості ліжка (>310 днів) у 2019 р. була робота пульмонологічних, травматологічних, неврологічних, психіатричних, офтальмологічних ліжок, а наднормативною (>340 днів) — стоматологічних, онкологічних і дерматологічних ліжок. У цілому, зменшення середньої зайнятості ліжок для дітей відбулося за рахунок зменшення роботи ліжок переважної більшості профілів.

Моніторинг інтенсивності використання ліжкового фонду для дітей у розрізі регіонів засвідчив достатньо інтенсивну роботу ліжок у 2019 р. (середнє число днів роботи ліжка — 300 і більше днів, середня тривалість перебу-

вання на ліжку — до 8,5), якої досягнули лише у Вінницькій, Житомирській та Харківській областях. 305–317 днів були зайняті ліжка у Чернівецькій, Кіровоградській, Черкаській і Дніпропетровській областях при все ще високому показнику середнього перебування на ліжку (9,4–9,6). Найнижча інтенсивність роботи дитячих ліжок відмічалася в Запорізькій, Одеській, Волинській областях та м. Києві, де робота ліжка становила 240,0–280,7 дня при середньому перебуванні на ліжку 9,06–8,13 дня відповідно.

Важливе значення, особливо в період тривалих воєнних дій на сході України і частих екстремальних ситуацій, має забезпечення хірургічної допомоги дітям. Усього у 2019 р. у стаціонарних умовах прооперовано 223 859 дітей, що становило 29,53 на 1000 дитячого населення проти 276 202 і 42,6 відповідно у 2010 р. Охоплення оперативним втручанням дитячого населення у 2019 р. коливалося в розрізі регіонів від 47,3 на 1000 дитячого населення в м. Києві, 45,0 — у Дніпропетровській, 35,2 — у Полтавській, 34,5 — у Чернівецькій областях до 17,8 — у Київській, 19,05 — у Закарпатській, 19,58 — в Одеській областях (табл. 6). Тенденція до зменшення кількості оперативних втручань і охоплення ними дитячого населення відбулася у всіх, за винятком Дніпропетровської області, регіонах України.

У структурі оперативних втручань у стаціонарних умовах упродовж останнього десятиріччя провідні місця посіли операції на органах вуха, горла, носа (24,13% — у 2010 р., 26,78% — у 2019 р.), шкірі (24,1% і 17,48% відповідно), органах травлення (17,52% і 14,46% відповідно), кістково-м'язовій системі (9,38% і 12,6% відповідно), органах зору (7,96% і 7,39% відповідно).

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, одним з об'єктивних критеріїв, що характеризують якість надання хірургічної догоспітальної і стаціонарної допомоги, є післяопераційна летальність. У цілому в третьому тисячолітті післяопераційна летальність у середньому по Україні мала тенденцію до зниження (0,15% — у 2000 р., 0,13% — у 2010 р., 0,11% — у 2019 р.) із коливанням у 2019 р. від 0,26% в Одеській області, 0,23% у м. Києві, 0,20% у Харківській, 0,16% у Львівській областях до 0,02% у Донецькій, Сумській, Тернопільській і Чернігівській областях. Високі показники післяопераційної летальності у м. Києві, Львівській, Одеській і Харківській

Таблиця 6

**Динаміка оперативних втручань серед дітей у лікарняних стаціонарах, 2010 і 2019 рр.**

Адміністративна територія	Прооперовано, абс.		Прооперовано на 1000 дитячого населення		Летальність на 100 оперованих	
	2010 р.	2019 р.	2010 р.	2019 р.	2010 р.	2019 р.
Україна	276202	223 859	42,60	29,53	0,13	0,11
Автономна Республіка Крим	11644		42,62	0,00	0,21	
<i>Область</i>						
Вінницька	11507	8 068	46,97	28,24	0,09	0,10
Волинська	7233	7 628	37,76	32,00	0,11	0,14
Дніпропетровська	19876	26 087	44,12	45,03	0,08	0,09
Донецька	25437	8 479	47,12	28,25	0,15	0,02
Житомирська	8673	8 070	43,06	33,89	0,13	0,06
Закарпатська	6172	5 550	26,53	19,05	0,05	0,04
Запорізька	10446	8 634	44,40	29,45	0,16	0,22
Івано-Франківська	6593	5 985	28,38	21,65	0,08	0,07
Київська	8233	6 143	33,43	17,83	0,02	0,05
Кіровоградська	6106	5 214	42,88	31,21	0,15	0,06
Луганська	12689	2 619	46,48	25,25	0,12	0,04
Львівська	12492	15 473	31,47	31,91	0,21	0,16
Миколаївська	7988	6 408	46,82	31,06	0,18	0,05
Одеська	10225	9 157	29,09	19,58	0,24	0,26
Полтавська	7961	8 212	40,88	35,27	0,15	0,12
Рівненська	8847	8 969	39,95	32,34	0,05	0,09
Сумська	8573	5 703	58,05	33,78	0,10	0,02
Тернопільська	6875	6 634	40,00	33,84	0,09	0,02
Харківська	17659	14 154	52,83	32,74	0,14	0,20
Херсонська	6736	5 821	41,67	29,66	0,09	0,09
Хмельницька	7309	6 549	36,67	27,84	0,04	0,08
Черкаська	8504	6 489	49,03	32,66	0,06	0,03
Чернівецька	6686	6 305	44,44	34,35	0,01	0,03
Чернігівська	6365	5 080	45,59	31,70	0,03	0,02
<i>Місто</i>						
Київ	21683	26 428	60,66	47,36	0,28	0,23
Севастополь	3690		74,98		0,05	

областях утримувалися за рахунок проведення операцій на нервовій системі та серці, що мають потенційно високу летальність. Більш високі показники післяопераційної летальності дітей у цілому упродовж останнього десятиліття реєструвалися при операціях на органах дихання (1,84% – у 2010 р., 2,15% – у 2019 р.), нервовій системі (3,0% і 1,84% відповідно), у т.ч. на головному мозку (3,44% і 2,2% відповідно), серці (2,15% і 1,72% відповідно) та при лапаротомічних діагностичних втручаннях (3,98% і 1,37% відповідно).

Про ефективну роботу стаціонарної ланки педіатричної служби свідчить основний показник її діяльності – лікарняна летальність. За останні 20 років її рівень знизився з 0,33% у 2000 р., 0,24% у 2010 р. до 0,17% у 2019 р., а динаміка зниження цього показника носила лінійний характер, що підтверджувала ефективність стаціонарної допомоги дітям. Зниження лікарняної летальності дітей віком

0–17 років відбулося в усіх регіонах. Порівняльна характеристика загальної летальності в розрізі регіонів за 2010–2019 рр. засвідчила, що найбільш інтенсивними темпами, у 3 рази і більше, знизився рівень летальності в Донецькій, Запорізькій, Кіровоградській, Тернопільській і Чернігівській областях. Високими (вищими за середні по Україні) утримувалися показники лікарняної летальності у Волинській (0,24%), Закарпатській (0,21%), Дніпропетровській (0,17%), Харківській (0,16%), Миколаївській (0,15%) областях і м. Києві (0,21%), а понад 0,1% – у Донецькій, Запорізькій, Кіровоградській, Полтавській, Сумській, Тернопільській і Чернігівській областях (табл. 7).

Звичайно, така різниця показників летальності в розрізі регіонів зумовлена як якістю медичної допомоги, так і деякими інфекційними та паразитарними хворобами (4,78%), і частотою пролікованих пацієнтів із хворобами, яким притаманна висока летальність. У цілому, показни-

Таблиця 7

Динаміка показників госпітальної летальності, Україна, 2010 і 2019 рр., %

Адміністративна територія	Загальна летальність		Летальність до 1 року	
	2010 р.	2019 р.	2010 р.	2019 р.
Україна	0,24	0,13	1,06	0,93
АР Крим	0,23	0,00	1,06	0,00
<i>Область</i>				
Вінницька	0,20	0,10	0,88	0,86
Волинська	0,27	0,24	0,90	1,15
Дніпропетровська	0,27	0,17	1,35	1,19
Донецька	0,29	0,07	1,29	1,42
Житомирська	0,22	0,12	0,80	0,67
Закарпатська	0,39	0,21	1,31	1,11
Запорізька	0,27	0,09	1,17	0,50
Івано-Франківська	0,28	0,11	1,53	1,03
Київська	0,21	0,12	0,86	0,82
Кіровоградська	0,22	0,07	1,05	0,83
Луганська	0,18	0,10	0,95	0,89
Львівська	0,29	0,12	1,46	1,06
Миколаївська	0,23	0,15	0,93	0,82
Одеська	0,29	0,13	0,96	0,87
Полтавська	0,18	0,09	0,66	0,56
Рівненська	0,28	0,14	1,08	1,11
Сумська	0,19	0,07	0,99	0,62
Тернопільська	0,19	0,06	1,06	0,79
Харківська	0,22	0,16	1,03	1,05
Херсонська	0,24	0,13	1,07	0,90
Хмельницька	0,15	0,12	0,62	0,72
Черкаська	0,21	0,10	0,98	0,73
Чернівецька	0,24	0,11	1,35	0,98
Чернігівська	0,18	0,05	0,72	0,82
<i>Місто</i>				
Київ	0,30	0,22	1,05	1,08
Севастополь	0,19	0,00	0,83	0,00

ки летальності серед дітей віком 0–17 років у 2019 р. формувалися за рахунок померлих від окремих станів, що виникають у перинатальному періоді (44,2%), природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій (22,25%), новоутворень (8,4%), травм, отруєнь та деяких інших наслідків дії зовнішніх чинників (5,1%),

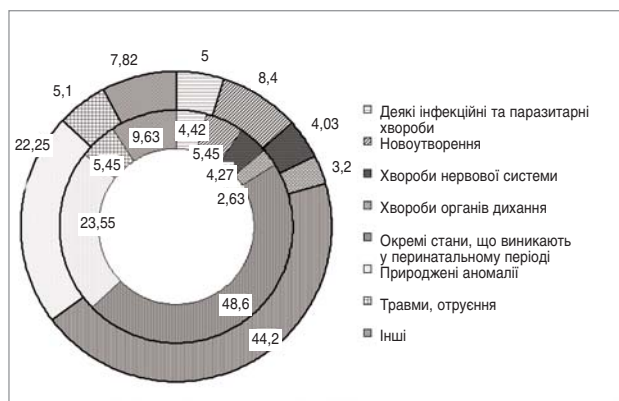


Рис. 1. Структура основних причин смерті хворих дітей у стаціонарах, Україна, 2010 і 2019 рр., %

деяких інфекційних та паразитарних хвороб (5,0%), хвороб органів дихання (3,2%).

За період 2010–2019 рр. у структурі летальності дітей зменшилася частота померлих від окремих станів, що виникають у перинатальному періоді, – з 48,6% до 44,2%, природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій – з 23,55% до 22,25%, травм і отруєнь – з 5,45% до 5,1%, при зростанні частки новоутворень – з 5,45% до 8,4%, деяких інфекційних та паразитарних хвороб – з 4,42% до 5,0%, хвороб органів дихання – з 2,63% до 3,2% (рис. 1).

У рамках стаціонарної медичної допомоги традиційно вирішуються відповідальні державні завдання щодо зниження рівня малюкової смертності. За статистичними даними, близько 83% дітей першого року життя помирають у стаціонарних умовах. Зниження показника лікарняної летальності серед дітей першого року життя переважно визначило зниження рівня малюкової смертності в Україні (рис. 2).



У цілому, за період дослідження рівень лікарняної летальності дітей першого року життя знизився на 29,55% (1,32% — у 2000 р., 1,06% — у 2010 р., 0,93% — у 2019 р.). У структурі летальності дітей першого року життя перші провідні місця посіли окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (63,75%), природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (25,26%), інфекційні та паразитарні хвороби (2,46%), хвороби нервової системи (1,9%) та хвороби органів дихання (1,69%). Усе ще високий рівень летальності дітей першого року життя зумовлений високим рівнем летальності цього контингенту дітей від хвороб системи кровообігу (6,72%), природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій (3,67%), окремих станів, що виникають у перинатальному періоді (2,04%).

Зниження рівня лікарняної летальності дітей до 1 року упродовж 2000–2019 рр. обумовлене багатьма чинниками: впровадженням всесвітньо визнаної медико-організаційної технології — трирівневої системи перинатальної допомоги, клінічних протоколів, що ґрунтуються на засадах доказової медицини; розвитком високотехнологічних методів діагностики і лікування; підвищенням кваліфікації лікарів — неонатологів, дитячих хірургів, реаніматологів-анестезіологів, педіатрів; зростанням діагностичних можливостей дитячих стаціонарів, особливо в області ендоскопії, променевої діагностики, функціональних методів дослідження.

Ефективне функціонування як усієї системи охорони здоров'я в цілому, так і стаціонарної допомоги дітям залежить від укомплектованості, професійної підготовки і кваліфікації медичних спеціалістів, які є головною, найбільш цінною і значущою частиною ресурсів охорони здоров'я. Прийнято вважати, що кадрова ситуація в стаціонарних закладах більш сприятлива порівняно з амбулаторно-поліклінічним сектором. Проте стан кадрового забезпечення лікарським персоналом дитячих лікарень показав неоднозначну ситуацію в обласних, міських і спеціалізованих дитячих лікарнях, де зосереджені основні види спеціалізованої медичної допомоги дітям, зібрані кращі лікарі-фахівці.

За даними державної статистики, укомплектованість лікарських посад у 2019 р. коливалася в різних профілях лікарень (92,33% — у дитячих обласних, 87,8% — у дитячих міських, 85,28% — у дитячих інфекційних, 75,4% — у дитячих інфекційних лікарнях, коефіцієнт



Примітка: дані малюкової смертності за 2019 р., попередні.  
**Рис. 2.** Динаміка малюкової смертності (на 1000 народжених живими) і лікарняної летальності дітей першого року життя (%), Україна, 2000–2019 рр.

сумісництва — 1,3, 1,2, 1,3 і 1,4 відповідно). Найскладніша кадрова ситуація відмічалася за такими спеціальностями, як анестезіологія-реаніматологія, дитяча хірургія, лікувальна фізкультура, лабораторна діагностика.

Наразі трансформаційні процеси в умовах реформування сфери охорони здоров'я вказують на необхідність перегляду основних принципів планування структури і ліжкової потужності діючих стаціонарів та чисельності медичного персоналу. Вже у 2020 р. в Україні планується переведення стаціонарної допомоги на фінансування за принципом закінченого випадку із застосуванням нового порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення, у т.ч. дитячого. Цей принцип поширюється на всі ЗОЗ незалежно від форми власності та фізичних осіб — підприємців, які одержали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики для екстреної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої), паліативної медичної допомоги, медичної реабілітації, медичної допомоги дітям до 16 років, медичної допомоги у зв'язку з вагітністю та пологами (постанова Кабінету Міністрів України № 65 від 05.02.2020 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2020 році»).

Перспектива роботи дитячих стаціонарів у нових умовах вказує на необхідність перебування всієї системи управління, планування і господарювання лікарняних закладів, а також упорядкування міжбюджетних відносин, удосконалення нормативної бази дитячих лікарень, особливо в галузі постачання медичним обладнанням, медикаментозними засобами Потрібно продовжити розробку стандартів медичної

допомоги дітям за участю професійних медичних асоціацій, у т.ч. впровадження стандартів безпеки матері і дитини у стаціонарах. Доцільно здійснити вивчення і оцінку існуючої в Україні системи надання медичної допомоги дітям із розробкою оптимізованих протоколів її надання, реструктуризації дитячого ліжкового фонду відповідно до обґрунтованої потреби. Важливо сформулювати єдину систему моніторингу стаціонарної допомоги дитячому населенню, створити телекомунікаційні зв'язки між фахівцями та закладами державних і громадських структур.

### Висновки

На тлі негативних якісних характеристик стану здоров'я дітей зростає роль госпітальної допомоги, яка посідає провідне місце в системі організації медичної допомоги. У ХХ ст. нарощено ліжковий фонд для дітей і збільшено забезпечення ліжками для дітей за відсутності науково обґрунтованих нормативів.

За роки суверенності України проведено низку реорганізаційних заходів: упорядкування мережі лікарень та їх ліжкового фонду переважно за рахунок скорочення малопотужних, економічно не рентабельних лікарень; скорочення потужності ліжкового фонду за рахунок «непрацюючих» ліжок; розроблення порядку акредитації і ліцензування ЗОЗ та орієнтовних нормативів забезпечення дитячого населення стаціонарною допомогою; впровадження тимчасових галузевих уніфікованих стандартів якості надання стаціонарної медичної допомоги дитячому населенню.

Упродовж останніх 20 років закрито 61 малопотужну дитячу лікарню (55 міських дитячих, 4 інфекційні, 2 туберкульозні), зменшено загальну кількість педіатричних ліжок (з 59,3 тис. у 2000 р. до 39,5 тис. у 2019 р.),

забезпеченість ліжками (з 67,2 до 52,12 на 10 тис. дитячого населення відповідно).

Скорочення дитячого ліжкового фонду в країні не позначилося на показнику доступності стаціонарної допомоги дітям та ефективності функціонування стаціонарних закладів. Так, рівень госпіталізації дітей за останні роки утримувався в межах 215,0–183,0 на 1000 дитячого населення при 195,8 у 2001 р. При тенденції до скорочення середнього числа зайнятості ліжка за рік (294,8 – у 2000 р., 319,01 – у 2010 р., 294,77 – у 2001 р.) зменшилося середнє перебування на ліжку (відповідно 12,8, 9,87 і 8,82), що сприяло позитивній тенденції обігу ліжка (відповідно 22,97, 32,32 і 32,89) і свідчило про поліпшення ефективності використання ліжкового фонду для дітей.

Достатню ефективність стаціонарної медичної допомоги дітям підтверджено позитивною динамікою – зниженням рівня загальної летальності дітей у стаціонарах (0,33% – у 2000 р., 0,17% – у 2019 р.), летальності дітей першого року життя (1,06% і 0,93% відповідно) та післяопераційної летальності (0,15% і 0,11% відповідно).

Подальше удосконалення стаціонарної ланки педіатричної допомоги дітям доцільно спрямувати на: перегляд основних принципів планування структури і ліжкової потужності діючих стаціонарів; розроблення оптимізованих форм її надання; реструктуризацію дитячого ліжкового фонду відповідно до обґрунтованої потреби; переведення стаціонарної допомоги на фінансування за принципом закінченого випадку; створення телекомунікаційних зв'язків між фахівцями та закладами державних і громадських структур; формування єдиної системи моніторингу стаціонарної допомоги дитячому населенню.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Antypkin YuG, Reznichenko YuG, Yartseva MO. Influencing of the environmental factors on the status of healthy children of early age. (2012). *Perinatology and Pediatrics*. 1 (49): 48–51. [Антипкін ЮГ, Резниченко ЮГ, Ярцева МО. (2012). Вплив факторів навколишнього середовища на стан здоров'я дітей раннього віку. *Перинатологія і педіатрія*. 1 (49): 48–51. URL: [http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond\\_publications/perinatologiya-ipediatriya/perinatologiya-i-pediatriya\\_2012\\_1.pdf](http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond_publications/perinatologiya-ipediatriya/perinatologiya-i-pediatriya_2012_1.pdf)].
2. Antypkin YuH, Volosovets OP, Maidannik VH, Berezenko VS, Moiseienko RO, Vuhovska OV, Kryvopustov ta in. (2018, kviten 11). Stan zdorov'ia dityachoho naselennia — maibutnie krainy (chastyina 1). *Zdorov'ia dytyny*. 13 (1): 1–11. [Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ, Кривоустов та ін. (2018, квітень 11). Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 1). *Здоров'я дитини*. 13 (1): 1–11]. URL: <http://www.mif-ua.com/archiv/issue-34652>. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059.
3. Vaganov NN. (2009). *Medico-social and organizational problems of inpatient care for children in Russia; Acting speech*, Moscow: 27. [Варанов НН. (2009). Медико-социальные и организационные проблемы стационарной помощи детям в России; Актовая речь. Москва: 27. URL: <https://rmapo.ru/medical/38-vaganov-nn-mediko-socialnye-i-organizacionnye-problemy-stacionarnoy-pomoschi-detyam-v-rossii.html>].
4. Goyda NG, Koritsky GI. (2013, Jan 25). The concept of reforming of pediatric services in the Ternopil region. *Ukr. Med. Chronicle*. 4 (96): 135–138. [Гойда НГ, Корицький ГИ. (2013, січень 25). Концепція реформування педіатричної служби в Тернопільській області. *Укр. мед. часопис*. 4 (96): 135–138. URL: <https://www.umj.com.ua/article/62995/konceptiya-reformuvannya-pediatrichnoi-sluzhbi-v-ternopilskij-oblasti>].
5. Dudina OO, Slabkii GO, Moiseenko RO, Pedan VB, Zhilka NYa, Brin GO, Ostashko SI. (2008, Apr 12). Situational analysis of health care of chil-

- dren and toddlers in Ukraine. Part II. Safeguarding the principle of social justice for health of children and toddlers. Bull. of social hygiene and org. of health care in Ukraine. 2S: 9—16. [Дудіна ОО, Слабкий ГО, Мойсеєнко РО, Педан ВБ, Жилка НЯ, Бринь ГО, Осташко СІ. (2008, квітень 12). Ситуаційний аналіз стану охорони здоров'я дітей та підлітків в Україні. Частина II. Забезпечення принципу соціальної справедливості щодо здоров'я дітей та підлітків. Вісн. соц. гігієни та орг. охорони здоров'я України. 2: 9—16]. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSG\\_2014\\_2\\_13\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSG_2014_2_13_6).
6. CMU. (2020). Some Issues of Implementation of the of State Guarantees Program of Public Health Services in 2020: Cabinet of Ministers Resolution № 65 of 05.02.2020. [КМУ. (2020). Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2020 році. Постанова КМУ від 05.02.2020 № 65]. URL: [zakon.rada.gov.ua/65-2020-p](http://zakon.rada.gov.ua/65-2020-p).
7. Ministry for Development of economy and Trade. (2017). National Report on Sustainable Development Goals: Ukraine.. Electronic resource. [Міністерство економічного розвитку і торгівлі України. (2017). Цілі Сталого Розвитку: Україна. Національна доповідь. Електронний ресурс]. URL: [http://un.org.ua/images/SDGs\\_NationalReportUA\\_Web\\_1.pdf](http://un.org.ua/images/SDGs_NationalReportUA_Web_1.pdf).
8. State of health of the population of Ukraine and results of activities of healthcare institutions (2001). Annual Report. 2000. Edited V. Moskalenko. Kyiv: 304. [Стан здоров'я населення України та результати діяльності закладів охорони здоров'я (2001). Щорічна доповідь. 2000 рік. За ред. В. Москаленка. Київ: 304].
9. Khvisyuk OM, Tsodikova OA, Rozhnov OO. (2015, March 23). How to save and improve an outpatient care for children in megalopolis on the stage of industry reforming. Problems of continuing medical education and science. 1: 6—12. [Хвисюк ОМ, Цодікова ОА, Рожнов ОО. (2015, березень 23). Як зберегти та покращити амбулаторно-поліклінічну допомогу дітям у мегаполісі на етапі реформування галузі. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 1: 6—12. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno\\_2015\\_1\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2015_1_3).

### Відомості про авторів:

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

**Дудіна Олена Олександрівна** — к.мед.н., ст.н.с., пров.н.с. науково-організаційного відділення ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044)483-92-59. <https://orcid.org/0000-0001-9828-976X>

**Марушко Тетяна Лемарівна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, буд. 8. <https://orcid.org/0000-0001-5139-882X>

Стаття надійшла до редакції 15.02.2020 р., прийнята до друку 12.03.2020 р.



НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА  
ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Група компаній  
**ME**  
МедЕксперт

## Шановні колеги! Запрошуємо вас на online-семінари «Практична педіатрія під час пандемії»

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Група компаній МедЕксперт підготували нову програму для педіатрів, лікарів загальної практики — сімейних лікарів та лікарів суміжних спеціальностей, що забезпечить ваш безперервний професійний розвиток та отримання відповідних балів до особистого освітнього портфолію.

Такий підхід допоможе нам з вами об'єднатися для оперативної комунікації і обговорення нагальних проблем без відриву від робочого місця, задавати питання опініон-лідерам, спілкуватися в чаті з лекторами та колегами.

У новому курсі **дистанційної освіти** ми врахували міжнародний і свій власний досвід!

### І тому програма має свої переваги:

- Ви навчаєтесь дистанційно, ми спілкуємося з вами в режимі реального часу
- Ми врахували сучасні рекомендації психологів щодо формування лекцій

### Викладачі online-семінару:

Лапій Ф.І., Маменко М.Є., Анфілова М.Р., Крамарьов С.О., Романишин Я.Ю., Опришко В.І., Кошель І.В., Александрін А.

**КІЛЬКІСТЬ МІСЦЬ ОБМЕЖЕНА!** Усі зареєстровані учасники додатуть до особистого освітнього портфолію **10 балів**.

Дати проведення та реєстрація на сайті: <https://med-expert.com.ua/news/online-seminari-praktichna-pediatrica-pid-chas-pandemii/>

**ПРОГРАМА ОДНАКОВА НА ЗАХОДИ! ОБИРАЙТЕ ДАТУ,  
НАЙЗРУЧНІШУ ДЛЯ ВАШОГО НАВЧАННЯ!**

М.Р. Романько

## Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 88-93; doi 10.15574/PP.2020.81.88

**For citation:** Romanko MR. (2020). Vitamin D status in young children with viral croup. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 88-93. doi 10.15574/PP.2020.81.10

Вітамін D — гормон-регулятор мінерального обміну, що має багато позаскелетних ефектів. Зокрема, відіграє важливу роль у протиінфекційному захисті дорослих та дітей різного віку.

**Мета** — вивчити стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом, визначити вплив цього вітаміну на тяжкість перебігу захворювання та частоту повторних епізодів.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 80 дітей віком 4–36 міс. з гострим обструктивним ларингітом. Оцінку вітамін D-статусу проведено за допомогою визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові.

**Результати.** Рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей віком 4–36 міс. з гострим обструктивним ларингітом становив 5,4–114,3 нг/мл (Me=31,8; QR: 18,4; 47,4). Найнижча концентрація 25(OH)D відмічалася в дітей віком 24–36 міс. (Me=18,8; QR: 13,2; 30,2) порівняно з дітьми віком 12–24 міс. (Me=37,8; QR: 26,5; 58,1) і 4–12 міс. (Me=43,8; QR: 35,0; 58,0), (p=0,000). У дітей з концентрацією 25(OH)D <30 нг/мл достовірно частіше спостерігалися повторні епізоди гострих респіраторних інфекцій (ГРІ): у 71,4±17,1 % випадків проти 11,8±5,5% у дітей із рівнем 25(OH)D >30 нг/мл (p=0,003). Рівень 25(OH)D був достовірно нижчим у дітей з гострим обструктивним ларингітом середнього ступеня тяжкості (Me=25,5; QR: 15,2; Q3=38,6) порівняно з дітьми із гострим обструктивним ларингітом легкого ступеня тяжкості (Me=43,2; QR: 30,8; 61,5), (p=0,0001). У дітей з рівнем 25(OH)D >40 нг/мл шанси на легкий перебіг гострого обструктивного ларингіту були в 7,5 раза вищими (OR=7,56; 95% CI: 2,68–21,3).

**Висновки.** Майже 70% обстежених дітей із гострим обструктивним ларинготрахеїтом віком до 3 років мають дефіцит або недостатність вітаміну D. При зниженні рівня 25(OH)D у сироватці крові <30 нг/мл збільшується частота ГРІ, зокрема гострого обструктивного ларингіту, підвищуються ризики тяжкого перебігу та розвитку повторних епізодів захворювань.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вітамін D, гострий обструктивний ларингіт, діти раннього віку.

### Vitamin D status in young children with viral croup

M.R. Romanko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Vitamin D is a hormone-regulator of mineral metabolism and has numerous extra-skeletal effects. In particular, vitamin D presents a potentially useful intervention for combating viral infection in adults and children of all ages.

**Purpose** — to evaluate the nutritional vitamin D status in young children with viral croup.

**Patients and methods.** Hospital-based survey included 80 children 4–36 months old with viral croup. Vitamin D status was evaluated by measuring serum 25(OH)D levels.

**Results.** Serum 25(OH)D levels in young children 4–36 months old with viral croup ranged 5.4–114.3 ng/ml (Me=31.8; QR: 18.4; 47.4). The lowest concentration of 25(OH)D was in children 24–36 months old (Me=18.8; QR: 13.2; 30.2) comparing to children 12–24 months old (Me=37.8; QR: 26.5; 58.1) and 4–12 months old (Me=43.8; QR: 35.0; 58.0) (p=0.000). Children with levels of 25(OH)D <30 ng/ml were significantly more likely to experience frequent episodes of acute respiratory infections (ARI): in 71.4±17.1% of cases vs 11.8±5.5% in children with 25(OH)D >30 ng/ml (p=0.003). Levels of serum 25(OH)D was significantly lower in children with moderate croup (Me=25.5; QR: 15.2; Q3=38.6) comparing to children with mild croup (Me=43.2; QR: 30.8; 61.5) (p=0.0001). In children with serum levels of 25(OH)D >40 ng/ml the chances of mild croup were 7.5 times higher (OR=7.56; 95% CI: 2.68–21.3).

**Conclusions.** Up to 70 % of children, 4–36 months old with viral croup have deficiency or insufficiency of vitamin D. The serum level of 25(OH)D <30 ng/ml is associated with higher frequency of ARI and increased risk of severe viral croup and its recurrent episodes.

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 this Institute. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the author.

**Key words:** vitamin D, viral croup, young children.

### Состояние обеспеченности витамином D детей раннего возраста с острым обструктивным ларингитом

М.Р. Романько

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

Вітамін D — гормон-регулятор мінерального обміну, який має багато позаскелетних ефектів. В частині, грає важливу роль у протиінфекційній захисті дорослих та дітей різного віку.

**Цель** — вивчити стан забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом, визначити вплив цього вітаміну на тяжкість перебігу захворювання та частоту повторних епізодів.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 80 дітей в віці 4–36 міс. з гострим обструктивним ларингітом. Оцінку статусу вітаміну D проведено за допомогою визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові.

**Результаты.** Уровень 25(OH)D в сыворотке крови детей в возрасте 4–36 мес. с острым обструктивным ларингитом составлял 5,4–114,3 нг/мл (Q1=18,4; Me=31,8; Q3=47,4). Самая низкая концентрация 25(OH)D наблюдалась у детей в возрасте 24–36 мес. (Q1=13,2; Me=18,8; Q3=30,2) по сравнению с детьми в возрасте 12–24 мес. (Q1=26,5; Me=37,8; Q3=58,1) и 4–12 мес. (Q1=35,0; Me=43,8; Q3=58,0), (p=0,000). У детей с концентрацией 25(OH)D <30 нг/мл достоверно чаще имели место повторные эпизоды острых респираторных инфекций (ОРИ): в 71,4±17,1% случаев против



11,8±5,5% у дітей с уровнем 25(OH)D >30 нг/мл (p=0,003). Уровень 25(OH)D был достоверно ниже у детей с острым обструктивным ларингитом средней степени тяжести (Q1=15,2; Me=25,5; Q3=38,6) по сравнению с детьми с острым обструктивным ларингитом легкой степени тяжести (Q1=30,8; Me=43,2; Q3=61,5), (p=0,0001). У детей с уровнем 25(OH)D >40 нг/мл шансы на легкое течение острого обструктивного ларингита были в 7,5 раза выше (OR=7,56; 95% CI: 2,68–21,3).

**Выводы.** Почти 70% обследованных детей с острым обструктивным ларинготрахеитом в возрасте до 3 лет имеют дефицит или недостаточность витамина D. При снижении уровня 25(OH)D в сыворотке крови <30 нг/мл увеличивается частота ОРВИ, в частности острого обструктивного ларингита, повышаются риски тяжелого течения и развития повторных эпизодов заболеваний.

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** витамин D, острый обструктивный ларингит, дети раннего возраста.

## Вступ

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) — найпоширеніші захворювання дитячого віку. Анатомо-фізіологічні особливості бронхолегеневої системи, незрілість загального та системного імунітету в дітей раннього віку призводять до частого виникнення і важкого перебігу ГРІ, які можуть загрожувати життю. Повноцінне харчування зі збалансованим вмістом мікронутрієнтів є запорукою формування і дозрівання респіраторної та імунної систем. Особливе місце в цих процесах належить вітаміну D.

Безсумнівно, дефіцит вітаміну D є найважливішим фактором патогенезу таких захворювань кісткової системи, як рахіт і остеопороз. Але традиційні уявлення про вітамін D як гормон-регулятор мінерального обміну за останні десятиліття доповнені даними щодо низького позаскелетних ефектів. Першою передумовою для цих суджень стало відкриття рецепторів вітаміну D (VDR), що функціонують у багатьох органах і тканинах організму, регулюють експресію до 2000 генів [12, 13].

Сучасні дослідження дали змогу об'єктивізувати зв'язок між дефіцитом вітаміну D та високою частотою ГРІ. Так, були знайдені рецептори на моноцитах та активованих Т-і В-лімфоцитах. Установлено, що вітамін D стимулює фагоцитоз, підвищує НК-клітинну та комплементарну активність, впливає на процеси проліферації та диференціювання імункомпетентних клітин, зменшує продукцію ІЛ-2, посилює синтез ІЛ-1, впливає на антитілоутворення [1]. Холекальциферол також відповідає за синтез імуноглобулінів, гістонів і специфічних рецепторів [13]. Одним із важливих механізмів протиінфекційної дії вітаміну D є його здатність індукувати утворення в макрофагах, нейтрофілах і епітеліальних клітинах β-дефензинів та кателіцидину, що викликають загибель мікроорганізмів в аутофагосомах, проявляючи активність щодо бактерій, вірусів і грибків [2, 5, 13].

Чисельні клінічні дослідження свідчать про важливість суплементції вітаміну D для про-

філактики інфекційних захворювань у дорослих і дітей різних вікових груп [9, 11]. У 2017 р. проведено метааналіз, до якого увійшли 25 рандомізованих контрольованих досліджень (загалом 11 321 учасник віком від 0 до 95 років). Показано, що застосування вітаміну D у передта епідемічний період знижує ризик виникнення ГРІ серед усіх учасників (скориговано OR: 0,88; 95% CI: 0,81–0,96; p<0,001) [11]. На основі аналізу даних III Національного дослідження здоров'я та харчування населення США, Європейської та Північноамериканської асоціацій з дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології встановлено зворотний пропорційний зв'язок між концентрацією 25(OH)D (25-гідроксихолекальциферолу) в сироватці крові та рівнем захворюваності і на гострі респіраторні та кишкові інфекції [3, 8].

Одним із захворювань, викликаних вірусними інфекціями дихальних шляхів у дітей раннього віку, є гострий обструктивний ларингіт (МКХ-10), що у клінічній практиці називають терміном «гострий стенозуючий ларинготрахеїт». Гострий обструктивний ларингіт є частою причиною обструкції верхніх дихальних шляхів у дитячому віці, що робить цю нозологію дуже актуальною.

На сьогодні у світі проводяться чисельні дослідження, пов'язані з вивченням ролі вітаміну D у патогенезі різних захворювань але, незважаючи на це, дискусія щодо оптимальних рівнів вітаміну D в організмі дитини, профілактичних доз і тривалості суплементції продовжується. Саме цим визначений напрям цього дослідження.

**Мета** дослідження — вивчити стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом, визначити його вплив на тяжкість перебігу захворювання і частоту повторних епізодів.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі відділення лікування ГРІ та їх ускладнень Дитячої клініч-

ної лікарні № 1 м. Києва. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. На проведення досліджень отримано інформовану згоду дітей і батьків.

До первинного обстеження залучено 80 дітей (суцільна безперервна вибірка) віком 4–36 міс. ( $20,7 \pm 1,2$  міс.) із ГРІ, у клінічній картині якої домінував гострий обструктивний ларингіт. Дослідження проведено протягом осінньо-зимового періоду.

Встановлення діагнозу «гострий обструктивний ларингіт» та оцінку тяжкості стану пацієнта проведено на основі загальноновизнаних клінічних критеріїв. До стандартного переліку діагностичних процедур додано анкетування батьків за спеціально розробленим опитувальником та визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові електрохемілюмінісцентним методом на аналізаторі Elecsys 2010 (RocheDiagnostics, Німеччина) із використанням тест-систем Cobas на базі лабораторії «Нова діагностика» (Ліцензія АВ 539668 від 22.04.2010, Свідоцтво про реєстрацію № 12651020000001838 від 20.10.2004).

Статус вітаміну D оцінено відповідно до рекомендацій експертів Міжнародного ендокринологічного суспільства. Рівень 25(OH)D у сироватці крові  $<20$  нг/мл вважали дефіцитом;  $20$ – $30$  нг/мл – недостатнім;  $30$ – $100$  нг/мл – достатнім;  $100$ – $200$  нг/мл – потенційно небезпечним;  $>200$  нг/мл – токсичним [10].

Отримані дані статистично опрацьовано з розрахунком параметричних і непараметричних критеріїв за допомогою стандартизованих засобів Microsoft Excel 2010 та пакету прикладних програм Statistica 10.0. Результати наведено у вигляді відносних величин та їх похибок ( $\% \pm m$ ), абсолютних величин у форматі  $n/N$ , де  $n$  – кількість випадків, а  $N$  – розмір відповідної групи. Враховуючи те, що кількісні показники мали переважно непараметричний характер розподілу, їх представлено у вигляді  $Me$  [QR: 25%; 75%], де  $Me$  – медіана, QR – квартильний розмах. Ризики оцінено за допомогою розрахунку відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (95% CI). Різницю показників вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед дітей з клінічною картиною гострого обструктивного ларингіту, що увійшли до дослідження, хлопчиків було статистично більше, ніж

дівчаток:  $68,8 \pm 5,2\%$  ( $55/80$ ) проти  $31,2 \pm 5,2\%$  ( $25/80$ ),  $p=0,000$ , що співпадає з даними літератури [4, 6, 7]. Зазвичай гострий обструктивний ларингіт у хлопчиків виникає у 1,5 раза частіше, ніж у дівчаток. Віковий розподіл також відповідав загальноновизнаним тенденціям. Як відомо, гострий обструктивний ларингіт частіше реєструється в дітей 6–36 міс. життя із піком на 2–3-му році та майже не виникає у дітей до 4 міс. Серед обстежених  $25,0 \pm 4,8\%$  ( $20/80$ ) дітей були віком 4–12 міс.,  $30,0 \pm 5,1\%$  ( $24/80$ ) дітей – віком 12–24 міс., а максимальна кількість –  $45,0 \pm 5,6\%$  ( $36/80$ ) – віком 24–36 міс. Лише 2 дитини увійшли в дослідження віком 4–6 міс., що відповідає  $2,5 \pm 1,7\%$ .

З анамнезу відомо, що серед пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, антенатальну профілактику рахіту не отримувала жодна дитина. Хоча, відповідно до Протоколу профілактики та лікування рахіту у дітей (наказ МОЗ України від 10.01.2005 № 9), специфічну антенатальну профілактику рахіту рекомендовано проводити всім здоровим вагітним із 28–32-го тижня вагітності щоденно 6–8 тижнів, а міжнародні рекомендації вважають за доцільне постійну суплементацию вагітної з урахуванням фізіологічної потреби. Багато дослідників проводять паралель у власних дослідженнях між рівнем активного метаболіту вітаміну D – 25-гідроксихолекальциферолу у вагітних і новонароджених. Так, за даними Magnus M.C. et al., 2013 р., частота інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей перших трьох років життя ( $n=1248$ ) мала обернену залежність від рівня 25(OH)D у сироватці крові їхніх матерів у період вагітності.

Серед обстежених дітей  $35,0 \pm 5,3\%$  ( $28/80$ ) взагалі ніколи в житті не отримували препаратів вітаміну D. За результатами аналізу опитування батьків, основною причиною не проведення профілактики була відсутність рекомендацій дільничного педіатра щодо призначення вітаміну D. На момент початку обстеження суплементация проводилася лише  $20,0 \pm 4,5\%$  ( $16/80$ ) пацієнтів. Серед них  $6,3 \pm 6,1\%$  ( $1/16$ ) отримували масляний розчин вітаміну D,  $93,8 \pm 6,1\%$  ( $15/16$ ) – водний розчин, причому добова доза холекальциферолу становила 500 МО/добу у  $31,3 \pm 11,6\%$  ( $5/16$ ) цих дітей, 1000 МО/добу – у  $50,0 \pm 12,5\%$  ( $8/16$ ). Батьки трьох дітей вказали в анкетах, що дають дитині вітамін D із розрахунку 1500–2000 МО/добу, що відповідало  $18,7 \pm 9,7\%$  пацієнтів, яким на момент госпіталізації проводилася суплементация. Навіть серед цих 16 дітей тільки 3 особи регулярно отримували розчин

холекальциферолу ( $18,8 \pm 9,8\%$ ). Ситуація погіршувалася з віком. Серед обстежених дітей до року вітамін D на момент обстеження отримувала максимальна частка дітей —  $11/16$  ( $68,7 \pm 11,6\%$ ), віком 12–24 міс. —  $5/16$  ( $31,3 \pm 11,6\%$ ) пацієнтів і жодна дитина віком 24–36 міс.

Тривалість застосування препаратів вітаміну D на момент надходження до стаціонару також в усіх дітей була різною. Менше 6 міс. суплементацию отримували  $18,8 \pm 4,4\%$  ( $15/80$ ) обстежених, 6–12 міс. —  $25,0 \pm 4,8\%$  ( $20/80$ ) дітей, протягом 2 років —  $1,25 \pm 1,2\%$  ( $1/80$ ), на 3-му році життя холекальциферол не отримувала жодна дитина.

На момент надходження до стаціонару клінічні ознаки, які могли бути пов'язані з дефіцитом вітаміну D (неспокій під час сну, легка збудливість, підвищене потовиділення з кислим запахом, у деяких дітей — сплюснення потилиці), відмічалися у  $60,0 \pm 5,5\%$  ( $48/80$ ) дітей. В 1 ( $1,25 \pm 1,2\%$ ) дитини спостерігалися загальмованість, збільшення лобних горбів, деформація грудної клітки, що відповідає клінічній картині рахіту середнього ступеня тяжкості.

Результати аналізу анамнестичних даних засвідчили наявність факторів ризику розвитку рахіту з боку матері в більшості обстежених дітей: у  $22,5 \pm 4,7\%$  ( $18/80$ ) вік матері на момент зачаття становив понад 30 років; у  $26,3 \pm 4,9\%$  ( $21/80$ ) у матері були хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту або нирок, у  $61,3 \pm 5,4\%$  ( $49/80$ ) відмічався патологічний перебіг вагітності. З високою частотою виявлялися фактори ризику з боку дитини:  $42,5 \pm 5,5\%$  ( $34/80$ ) дітей були народжені в зимово-весняний період;  $36,3 \pm 5,4\%$  ( $29/80$ ) мали обтяжений алергологічний анамнез;  $41,2 \pm 5,5\%$  ( $33/80$ ) пацієнтів знаходилися на штучному вигодовуванні;  $2,5 \pm 1,7\%$  ( $2/80$ ) дітей були з двійні; у  $13,8 \pm 3,9\%$  ( $11/80$ ) маса тіла при народженні перевищувала 4 кг;  $7,5 \pm 2,9\%$  ( $6/80$ ) дітей народилися доношеними, але з малою масою тіла при народженні ( $<2500$  кг). Серед обстежених дітей  $11,3 \pm 3,5\%$  ( $9/80$ ) народилися недоношеними: I ступінь недоношеності мали  $66,7 \pm 15,7\%$  ( $6/9$ ) дітей, II ступінь —  $33,3 \pm 15,7\%$  ( $3/9$ ),  $55,6 \pm 16,6\%$  ( $5/9$ ) — мали нормальну масу тіла при народженні,  $44,4 \pm 16,6\%$  ( $4/9$ ) — народилися з малою масою тіла.

До госпіталізації  $43,8 \pm 5,5\%$  ( $35/80$ ) обстежених дітей мали в анамнезі часті епізоди ГРІ (6 і більше епізодів протягом року). Перший епізод гострого обструктивного ларингіту під час ГРІ спостерігався у  $78,8 \pm 4,6\%$  ( $63/80$ ) гос-

піталізованих дітей, вдруге на гострий обструктивний ларингіт хворіли  $17,5 \pm 4,2\%$  ( $14/80$ ) обстежених,  $>2$  епізодів ГРІ відмічалися у  $3,7 \pm 2,1\%$  ( $3/80$ ) обстежених.

Тяжкість перебігу поточного епізоду вірусного гострого обструктивного ларингіту відповідала легкому ступеню у  $35,0 \pm 5,3\%$  ( $28/80$ ) пацієнтів, середньому — у  $65,0 \pm 5,3\%$  ( $52/80$ ) обстежених дітей. Діти з тяжким перебігом гострого обструктивного ларингіту підлягали госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та не увійшли в це дослідження.

Рівень 25(OH)D у сироватці крові обстежених дітей становив  $31,8$  нг/мл ( $Q_1=18,4$ ;  $Q_3=47,4$ ). При цьому рівень 30–100 нг/мл, який за більшістю рекомендацій вважається нормальним, визначався лише у третини дітей —  $30,0 \pm 5,1\%$  ( $24/80$ ). Концентрацію 25(OH)D у сироватці крові  $<20$  нг/мл мали  $32,5 \pm 5,2\%$  ( $26/80$ ) обстежених; рівень 20–30 нг/мл —  $15,0 \pm 4\%$  ( $12/80$ ) дітей. Потенційно небезпечною була концентрація 100–200 нг/мл у двох дітей  $2,5 \pm 1,7\%$  ( $2/80$ ). Токсичного рівня 25(OH)D у сироватці крові ( $>200$  нг/мл) не зафіксовано в жодного пацієнта (рис. 1).

Найвищою була концентрація 25(OH)D у сироватці крові дітей, які отримували вітамін D з профілактичною метою від народження до моменту госпіталізації, —  $59,3$  нг/мл ( $Q_1=46,6$ ;  $Q_3=94,8$ ). У дітей, що отримували профілактику в анамнезі до 12 міс., рівень 25(OH)D становив  $37,8$  нг/мл ( $Q_1=22,8$ ;  $Q_3=44,4$ ). А в обстежених, що отримували профілактику  $<6$  міс. або не отримували її взагалі, концентрація 25(OH)D становила відповідно  $26,4$  нг/мл ( $Q_1=15,4$ ;  $Q_3=43,9$ ) і  $18,9$  нг/мл ( $Q_1=13,0$ ;  $Q_3=33,9$ ), (рис. 2).

Найкраща забезпеченість вітаміном D спостерігалася в дітей віком 4–12 міс.. Рівень 25(OH)D у сироватці крові цих дітей становив  $43,8$  нг/мл ( $Q_1=35,0$ ;  $Q_3=58,0$ ). У дітей віком 4–12 міс., що перебували на природному вигодовуванні та отримували суплементацию,

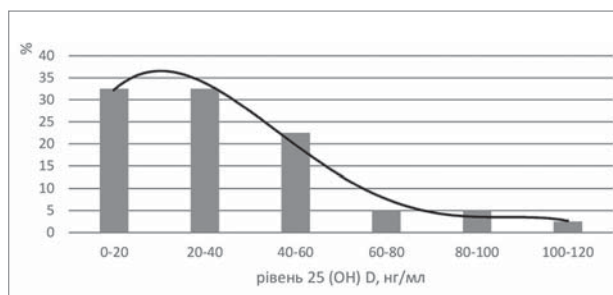
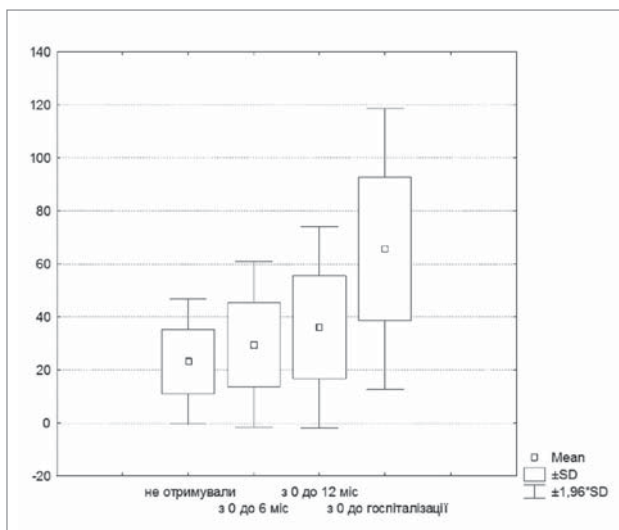


Рис. 1. Розподіл значень концентрацій 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом

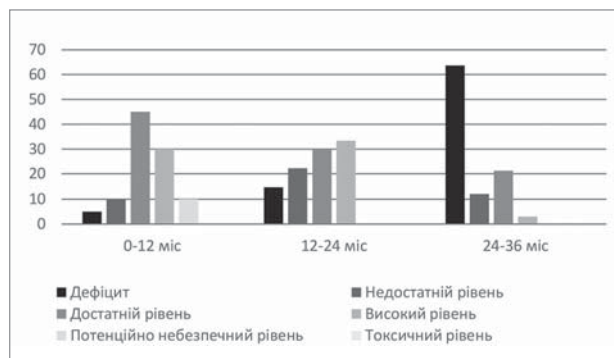


**Рис. 2.** Рівень 25(ОН)D у сироватці крові дітей раннього віку залежно від тривалості профілактичного застосування вітаміну D в анамнезі

рівень 25(ОН)D був найвищим і становив 50,5 нг/мл ( $Q_1=38,6$ ;  $Q_3=68,5$ ), (72,2±10,6% (13/18)), в обстежених, що перебували на штучному вигодовуванні, – 42,0 нг/мл ( $Q_1=35,1$ ;  $Q_3=45,8$ ) (22,2±9,8% (4/18)). В 1 дитини, що перебувала на змішаному вигодовуванні, концентрація 25(ОН)D у сироватці крові дорівнювала 41,3 нг/мл (5,6±5,4% (1/18)).

Найнижчою була медіана концентрації 25(ОН)D у сироватці крові дітей віком 24–36 міс. (рис. 3), які на момент дослідження взагалі не отримували суплементатії: 18,8 нг/мл ( $Q_1=13,2$ ;  $Q_3=30,2$ ) проти 37,8 нг/мл ( $Q_1=26,5$ ;  $Q_3=58,1$ ) у дітей віком 12–24 міс. та 43,8 нг/мл ( $Q_1=35,0$ ;  $Q_3=58,0$ ) – 4–12 міс. ( $p=0,000$ ).

Діти віком 4–12 міс., що отримували до обстеження холекальциферол у дозі 1000 МО/добу, мали достовірно вищі концентрації 25(ОН)D порівняно з тими, що отримували



**Рис. 3.** Рівень 25(ОН)D в обстежених дітей залежно від віку вітамін D у дозі 500 МО/добу: 61,2 нг/мл ( $Q_1=50,5$ ;  $Q_3=100,6$ ) проти 41,3 нг/мл ( $Q_1=31,4$ ;  $Q_3=52,2$ ),  $p=0,05$ .

У пацієнтів віком 24–36 міс. рівень 25(ОН)D у сироватці крові <20 нг/мл спостерігався у 59,5±8,1% (22/37). Дані анамнезу вказували на часті ГРІ у 51,4±8,2 % (19/37) цих дітей; у 24,3±7,1% (9/37) цих пацієнтів вже був епізод гострого обструктивного ларингіту, а 8,1±4,5% (3/37) перенесли 2 та більше випадків цього захворювання.

У дітей, які мали часті епізоди ГРІ, відмічалася тенденція до зниження рівня 25(ОН)D до 25,4 нг/мл ( $Q_1=18,1$ ;  $Q_3=40,1$ ) проти 38,3 нг/мл ( $Q_1=19,6$ ;  $Q_3=47,7$ ) у пацієнтів, які хворіли на ГРІ <6 разів на рік ( $p=0,09$ ). Існуючі дані також вказували на тяжкий перебіг гострого обструктивного ларингіту в дітей з незадовільним статусом вітаміну D. Так, медіана рівня 25(ОН)D у сироватці крові дітей з гострим обструктивним ларингітом середнього ступеня тяжкості становила 25,5 нг/мл ( $Q_1=15,2$ ;  $Q_3=38,6$ ) проти 43,2 нг/мл ( $Q_1=30,8$ ;  $Q_3=61,5$ ) у дітей із легким перебігом захворювання ( $p=0,0001$ ).

У дітей із рівнем 25(ОН)D <20 нг/мл достовірно частіше відмічалися часті епізоди

Таблиця

**Особливості перебігу гострих респіраторних інфекцій у дітей раннього віку залежно від статусу вітаміну D**

Рівень 25 (ОН)D (нг/мл)	n	n/%	ГРІ >6 разів на рік	Тяжкий перебіг ГРІ	Повторні епізоди гострого обструктивного ларингіту	Тяжкий перебіг гострого обструктивного ларингіту
<20	7	n	5/7	3/7	4/7	2/2
		%	71,4±17,1*	42,9±18,7*	57,1±18,7*	100
20–30	23	n	18/23	8/23	4/23	2/4
		%	78,3±8,6*	34,8±9,9*	17,4±7,9	50
30–50	34	n	4/34	1/34	1/34	0
		%	11,8±5,5	2,9±2,9	2,9±2,9	0
50–100	5	n	0	0	0	0
		%	0	0	0	0

Примітка: \* –  $p<0,05$ .



ГРІ: у  $71,4 \pm 17,1\%$  випадків проти  $11,8 \pm 5,5\%$  у дітей з рівнем  $30\text{--}100$  нг/мл ( $p=0,003$ ). Батьки частіше оцінювали перебіг ГРІ як тяжкий: у  $42,9 \pm 18,7\%$  пацієнтів із рівнем  $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл проти  $2,9 \pm 2,9\%$  у дітей із рівнем  $30\text{--}100$  нг/мл ( $p=0,011$ ). Повторні епізоди гострого обструктивного ларингіту виникали у  $57,1 \pm 18,7\%$  пацієнтів із рівнем  $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл порівняно з  $2,9 \pm 2,9\%$  дітей, що мали рівень цього метаболіту  $> 30$  нг/мл ( $p=0,001$ ). Навіть у дітей із рівнем  $25(\text{OH})\text{D} 20\text{--}30$  нг/мл достовірно частіше реєструвалися часті ГРІ ( $78,3 \pm 8,6\%$ ,  $p=0,000$ ) і тяжкий перебіг ГРІ ( $34,8 \pm 9,9\%$ ,  $p=0,004$ ) проти дітей з рівнем  $30\text{--}100$  нг/мл (табл.).

Оптимальним із точки зору профілактики тяжкого перебігу гострого обструктивного ларингіту виявився рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці крові  $> 40$  нг/мл. У дітей, що мали такий рівень концентрації, шанси на легкий перебіг захворювання були в  $7,5$  разів вищими ( $\text{OR}=7,56$ ;  $95\%$  CI:  $2,68\text{--}21,3$ ).

## Висновки

Діти віком  $4\text{--}36$  міс. із гострим обструктивним ларингітом у  $80,0\%$  випадків на момент

надходження до стаціонару не отримували суплементції вітаміну D. Профілактика дефіциту цього мікронутрієнту протягом життя взагалі не проводилася в  $35,0\%$  обстежених пацієнтів.

Рівень забезпеченості вітаміном D обстежених дітей раннього віку у  $2/3$  випадків був недостатнім із мінімумом у дітей 3-го року життя ( $\text{Me}=18,8$  нг/мл), які на момент надходження до стаціонару в жодному випадку не отримували суплементції.

Концентрація  $25(\text{OH})\text{D}$  залежала від надходження мікронутрієнту ззовні та була найвищою в дітей, які отримували на момент обстеження холекальциферол у дозі  $1000$  МО/добу ( $\text{Me}=61,2$  нг/мл).

У дітей із рівнем  $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл частота епізодів ГРІ понад  $6$  разів на рік спостерігалася з максимальною частотою — у  $71,4 \pm 17,1\%$  випадків.

У разі досягнення рівня  $25(\text{OH})\text{D} > 40$  нг/мл у пацієнтів із гострим обструктивним ларингітом достовірно зменшувався ризик розвитку тяжкого перебігу і повторних епізодів цього захворювання ( $\text{OR}=7,56$ ).

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Abaturov AYe. (2012). Vitamin-D-zavisimaya produktsiya antimikrobnikh peptidov. *Zdorove rebenka*. 1 (36): 105–111. [Абатуров АЕ. (2012). Вітамін-D-зависимая продукция антимикробных пептидов. *Здоровье ребенка*. 1 (36): 105–111].
- Zakharova IN, Klimov LY, Kasyanova AN, Yagupova AV, Kuryaninova VA, Dolbnya SV, Baturin VA, Bobryshev DV, Anisimov GS, Massalsky SS, Bolatchiyev AD. (2017). The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatrics*. 96 (4): 171–177. [Захарова ИН, Климов ЛЯ, Касьянова АН, Ягупова АВ, Курьянинова ВА, Долбня СВ, Батурин ВА, Бобрышев ДВ, Анисимов ГС, Масальский СС, Болатчиев АД. (2017). Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противинфекционной защиты. *Педиатрия*. 96 (4): 171–177].
- Kvashnina LV. (2013). Immunomoduliruyushchie efekty vitamina D u detey. *Zdorove rebenka*. 7 (50): 134–138. [Квашнина ЛВ. (2013). Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей. *Здоровье ребенка*. 7 (50): 134–138].
- Maidannyk VH. (2016). Hostra obstruktsiia dykhalnykh shliakhiv u ditej: suchasni pryncypu nevidkladnoho likuvannya. *Zdorovia Ukrainy*. 4 (39): 22. [Майданник ВГ. (2016). Гостра обструкція дихальних шляхів у дітей: сучасні принципи невідкладного лікування. *Здоров'я України*. 4 (39): 22].
- Povoroznyuk VV, Pludovskiy P. (2014). Defitsit ta nedostatnist vitaminu D: epidemiologiya, diagnostika, profilaktika ta likuvannya. *Donetsk: Vidavets Zaslavskiy O. Yu*: 256. [Поворозюк ВВ, Плудовський П. (2014). Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. *Донецьк: Видавець Заславський О. Ю*: 256].
- Car'cova SA. (2016). Ostryj stenoziruyushchij laringotraheit u detej. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 61 (1): 96–103. [Царькова СА. (2016). Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 61 (1): 96–103].
- Bjornson CL, Johnson DW. (2013). Croup in children. *CMAJ*. 185(15):1317–23.
- Braegger C, Campoy C, Colomb V et al. (2013). Vitamin D in the healthy European Peadiatric population. *JPGN*. 56(6):692700.
- Ginde AA, Blatchford P, Breese K, Zarrabi L, Linnebur SA, Wallace JL, Schwartz RS. (2017). High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc*. 65(3):496–503. doi: 10.1111/jgs.14679.
- Holick MF, Binkley NC, Bishoff-Ferrari HA. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 96(7):1911–1930.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 15;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
- Norman AW. (2012). The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr Metab*. 61(3):199–206. doi: 10.1159/000343104.
- Wacker M, Holick MF. (2013). Vitamin D — effects on skeletal and extra skeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 5(1):111–48.

## Відомості про авторів:

**Романько Марія Романівна** — аспірант каф. педіатрії № 2 НМАПО імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел.: (044) 201-32-15. <https://orcid.org/0000-0003-1603-9471>  
Стаття надійшла до редакції 30.09.2019 р.; прийнята до друку 27.02.2020 р.

И.Г. Березняков

## Применение фосфомицина трометамола в современной клинической практике

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 94-101; doi 10.15574/PP.2020.81.94

**For citation:** Bereznyakov IG. (2020). The use of oral fosfomycin-trometamol in modern clinical practice. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 94-101. doi 10.15574/PP.2020.81.94

Цель — проанализировать применение фосфомицина трометамола (ФТ) при лечении острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей. Проведен анализ данных литературы относительно: спектра антибактериальной активности ФТ; иммуномодулирующих свойств препарата и его воздействия на биопленки; фармакокинетики ФТ после приема внутрь; результатов микробиологических исследований чувствительности возбудителей к ФТ при инфекциях мочевыводящих путей; безопасности множественнорезистентных штаммов бактерий к препарату; результатов клинических исследований ФТ у больных острым циститом; безопасность препарата; фосфомицина в действующих международных и национальных рекомендациях по лечению острого неосложненного цистита; ФТ на рынке Украины.

Фосфомицин трометамола является бактерицидным антибиотиком выбора при лечении острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей и при этом — единственным, курсовая доза которого принимается однократно. Уникальный механизм действия — нарушение синтеза наружных мембран бактериальных клеток на самом раннем этапе — обуславливает крайне редкое возникновение у патогенов ко-резистентности с антибиотиками других классов. Результаты клинических и микробиологических исследований свидетельствуют о высокой эффективности ФТ при остром неосложненном цистите, в том числе вызванном «проблемными» множественноустойчивыми штаммами. Переносимость ФТ сопоставима с таковой препаратов сравнения у небеременных женщин и превосходит — у беременных. На рынке Украины доступны Фосфомед и некоторые другие генерические препараты ФТ.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** фосфомицин трометамол, инфекции нижних мочевыводящих путей, беременность.

### The use of oral fosfomycin-trometamol in modern clinical practice

I.G. Bereznyakov

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The aim is to analyze the use of fosfomycin-trometamol (FT) in the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections.

The analysis of data in literature was performed regarding: FT antibacterial activity spectrum; immunomodulatory properties of the drug and its action on biofilms; pharmacokinetics of FT after oral administration; results of microbiological tests of pathogens sensitivity to FT in urinary tract infections; sensitivity of multi-resistant strains of bacteria to the drug; results of clinical trials of FT in patients with acute cystitis; drug safety; fosfomycin in current international and national guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis; FT on the Ukrainian market.

Fosfomycin-trometamol is the bactericidal antibiotic of choice in the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections and, at the same time, is the only one with the course dose to be taken once. A unique mechanism of action, with inhibition of the outer membranes synthesis of bacterial cells at an early stage, results in extremely rare occurrence of co-resistance to antibiotics of other classes in pathogens. The results of clinical and microbiological studies indicate high efficiency of FT in acute uncomplicated cystitis, including cases caused by «problematic» multi-resistant strains. FT tolerance is comparable to that of comparison drugs in non-pregnant women and is better in pregnant women. Fosfomed and some other generic FT drugs are available on the Ukrainian market. No conflict of interest were declared by the author.

**Key words:** fosfomycin-trometamol, lower urinary tract infections, pregnancy.

### Застосування фосфоміцину трометамолу в сучасній клінічній практиці

I.G. Bereznyakov

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Мета — проаналізувати застосування фосфоміцину трометамолу (ФТ) в лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів.

Проведено аналіз даних літератури щодо: спектра антибактеріальної активності ФТ; його імуномодулюючих властивостей і дії на біоплівки; фармакокінетики ФТ після перорального застосування; результатів микробиологічних досліджень щодо чутливості збудників при інфекціях сечовивідних шляхів до ФТ; чутливості багаторезистентних штамів бактерій до препарату; результатів клінічних досліджень ФТ у хворих на гострий цистит; безпечності застосування препарату; фосфоміцину в чинних міжнародних і національних рекомендаціях щодо лікування гострого неускладненого циститу; ФТ на ринку України.

Фосфоміцин трометамолу є бактерицидним антибіотиком вибору в лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів і при цьому — єдиним, курсова доза якого застосовується однократно. Унікальний механізм дії — порушення синтезу зовнішніх мембран бактеріальних клітин на ранньому етапі — обумовлює вкрай рідкісне виникнення у патогенів ко-резистентності з антибіотиками інших класів. Результати клінічних і микробиологічних досліджень свідчать про високу ефективність ФТ при гострому неускладненому циститі, у тому числі викликаному «проблемними» багатостійкими штамми. Переносимість ФТ порівнянна з такою у препаратів порівняння у невагітних жінок і вища — у вагітних. На ринку України доступні Фосфомед і деякі інші генеричні препарати.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** фосфоміцин трометамол, інфекції нижніх сечовивідних шляхів, вагітність.

**Ф**осфомицин впервые был выделен в 1969 г. из *Streptomyces* spp. [9] и представляет собой двухкомпонентное соединение стабильной эпоксидной группы с фосфоновой кислотой. По механизму действия относится к ингибиторам синтеза наружной стенки бактериальной клетки, причем вмешивается на первой ступени биосинтеза пептидогликана раньше, чем  $\beta$ -лактамы и гликопептиды [39]. Оказывает быстрое бактерицидное действие на бактерии в фазе роста. Фосфомицин снижает адгезию бактерий к эпителиальным клеткам мочевыводящих путей [8], а также адгезию пневмококков и гемофильных палочек к эпителиальным клеткам дыхательных путей [38].

Первоначально фосфомицин был синтезирован в виде кальциевой соли [12], на смену которой пришел фосфомицин трометамол (ФТ). Абсорбция ФТ примерно в 6 раз превышает таковую фосфомицина кальциевой соли спустя 2 ч после приема внутрь и приблизительно в 3–4 раза выше на протяжении 12-часового периода после перорального приема [31]. Максимальная плазменная концентрация после однократного приема внутрь 2,0 г ФТ в 2–4 раза выше, чем после однократного приема внутрь 3,0 г фосфомицина кальциевой соли [6], что объясняется гидролизом и инактивацией последней под воздействием желудочного сока [5, 35]. Напротив, трометамол повышает рН желудка и тормозит катализируемый кислотой гидролиз фосфомицина [31].

В настоящее время в клинической практике по разным показаниям используются две соли фосфомицина: трометамол (внутри) — при инфекциях мочевыводящих путей (ИМП); динатриевая соль (парентерально) — при лечении инфекций мягких тканей и сепсиса.

#### Спектр антибактериальной активности

Фосфомицин активен в отношении многих видов грамположительных и грамотрицательных бактерий, но не действует на атипичные и многие анаэробные микроорганизмы (табл. 1) [15].

#### Иммуномодулирующие свойства и воздействие на био пленки

Фосфомицин подавляет продукцию фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов  $1\beta$  и  $1\alpha$  и увеличивает продукцию интерлейкина 10 [24, 28]. Кроме того, фосфомицин подавляет выработку интерлейкина 2 Т-клетками [27] и лейкотриена В<sub>4</sub> нейтрофилами [19]. Оказывает иммуномодулирующее действие на активацию В-лимфоцитов [25], стимулирует

фагоцитоз внедрившихся патогенов нейтрофилами [33]. Бактерицидная активность нейтрофилов при лечении фосфомицином возрастает в большей степени, чем при использовании других антибиотиков [23]. Клиническое значение перечисленных свойств фосфомицина еще предстоит изучить [15].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о способности фосфомицина проникать в недавно возникшие и зрелые био пленки, уничтожать в них возбудителей и изменять саму структуру биопленок [15].

#### Фармакокинетика фосфомицина трометамола после приема внутрь

Биодоступность ФТ после приема внутрь колеблется в пределах 34–58% [32], прием пищи может снижать абсорбцию препарата [31]. Период полувыведения составляет 5,7 часа [32]. Выводится почками ( клубочковая фильтрация) в неизменном виде (93–99%) [4]. Максимальные концентрации в моче достигаются спустя 2 часа после приема 3,0 г внутрь [7]. Высокие концентрации в ткани мочевого пузыря и в моче (>128 мг/л) сохраняются в течение 1–2 суток, чего достаточно для устранения большинства обычных возбудителей ИМП [32].

#### Результаты микробиологических исследований чувствительности возбудителей ИМП к фосфомицину

Основными возбудителями внебольничных острых неосложненных циститов являются уропатогенные штаммы *Escherichia coli* (75–90%) и *Staphylococcus saprophyticus* (5–15%), остальные случаи приходятся на *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus agalactiae* и *Proteus mirabilis* [30, 34, 37]. Одной из сложных проблем современной антибакте-

Таблица 1  
Спектр антибактериальной активности фосфомицина

Чувствительные бактерии	Резистентные бактерии
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Morganella</i> spp.
<i>E. faecalis</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Listeria ivanovii</i>	<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>E. coli</i>	<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Proteus</i> spp.	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter</i> spp.	
<i>Citrobacter</i> spp.	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Salmonella Typhi</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

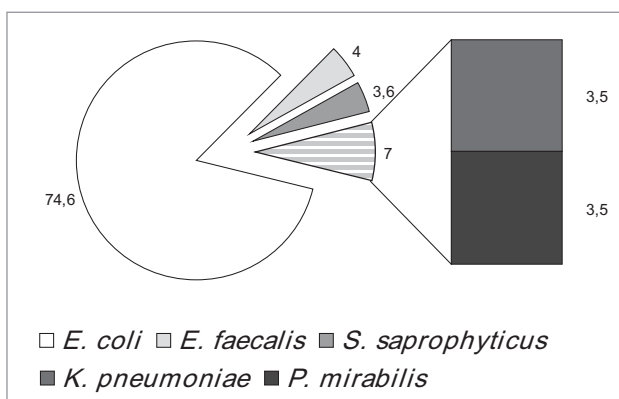


Рис. 1. Этиология цистита, по данным исследования ARESC (%)

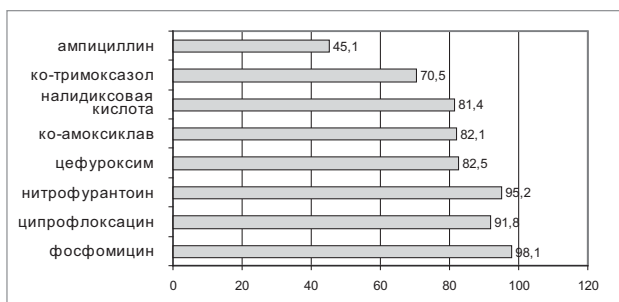


Рис. 2. Исследование ARESC: чувствительность *E. coli* к антибиотикам (%)

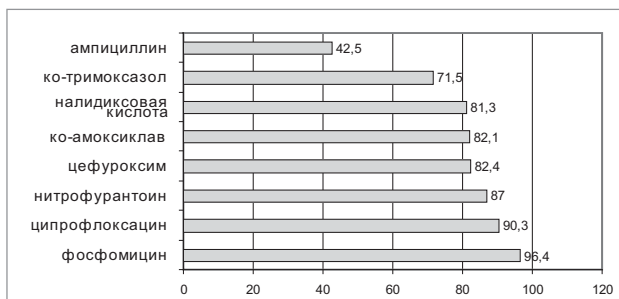


Рис. 3. Чувствительность всего спектра возбудителей цистита к антибиотикам, по данным исследования ARESC (%)

риальной терапии является появление и повсеместное распространение резистентности возбудителей к традиционно используемым антибиотикам. Возобновление интереса к фосфомицину объясняется не только его высокой активностью в отношении уропатогенов, но и сохраняющейся высокой чувствительностью к нему этих микроорганизмов, включая множественноустойчивые штаммы.

Так, в исследование ARESC, которое проводилось в 9 странах Европы и в Бразилии, были включены 4400 женщин в возрасте 18–65 лет с циститом. Культуральное исследование мочи оказалось позитивным у 3181 (74,6%) пациентки. Распространенность возбудителей цистита представлена на рисунке 1. Самая высокая чувствительность к антибиотикам как среди *E. coli*, так и всего спектра возбудителей цистита

установлена по отношению к фосфомицину (рис. 2 и 3) [29].

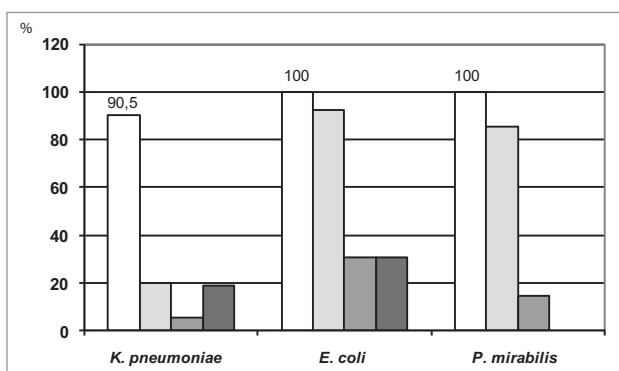
В другом исследовании, проведенном в Канаде в 2010–2013 гг. и включавшем 868 штаммов *E. coli*, выделенных у взрослых больных с внебольничными ИМП, микроорганизмы также сохраняли самую высокую чувствительность к фосфомицину (99,4%), за которым следовали нитрофурантоин (96,1%), амоксициллин/клавуланат (81,3%), цiproфлoксацин (77,4%) и ко-тримоксазол (74,7%) [22]. При этом 100% штаммов *E. coli*, вырабатывавших β-лактамазы расширенного спектра действия, хромосомные β-лактамазы класса AmpC и 100% MDR-штаммов (т.е. множественнорезистентных — обладающих устойчивостью к ≥3 классам потенциально активных антибиотиков) сохраняли чувствительность к фосфомицину. Аналогичные показатели у нитрофурантоина равнялись соответственно 83,3%, 100% и 60%, у цiproфлoксацина — 9,5%, 75% и 0% [22, 39].

### Чувствительность к фосфомицину множественнорезистентных штаммов бактерий

Продуценты β-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) обладают способностью гидролизировать цефалоспорины I–IV поколений и отличаются невысокой чувствительностью к антибиотикам многих других классов. Чаще всего БЛРС вырабатывают энтеробактерии — *Klebsiella spp.*, *E. coli* и *Proteus spp.* Согласно данным метаанализа 17 рандомизированных клинических исследований (РКИ), 91,3% энтеробактерий — продуцентов БЛРС сохраняли чувствительность к фосфомицину (всего протестировано 3911 изолятов, величина минимальной подавляющей концентрации (МПК) фосфомицина <64 мг/л, согласно критериям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, США), свидетельствовала о чувствительности микроорганизма к фосфомицину) [13]. Если протестированные штаммы были получены от амбулаторных пациентов, чувствительность к фосфомицину возрастала до 98,3%, если от госпитализированных — то 88,5% [13].

В другом исследовании, проведенном в Греции в 2007–2009 гг., изучена чувствительность к фосфомицину 152 множественноустойчивых (MDR) изолятов представителей семейства *Enterobacteriaceae* (45% из них выделены от больных с ИМП). Результаты исследования представлены на рисунке 4. При этом 85 (55,9%) MDR изолятов (75 *K. pneumoniae*,



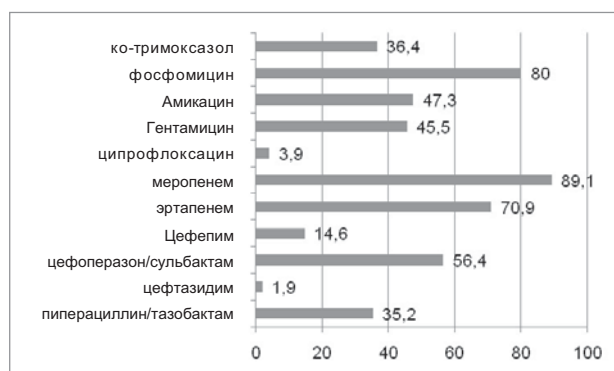


**Рис. 4.** Чувствительность MDR изолятов *Enterobacteriaceae* к антибиотикам

6 *P. mirabilis*, 3 *E. coli* и 1 *E. cloacae*) идентифицированы как XDR, т.е. обладающие обширной устойчивостью ко всем, кроме 1–2 классов антибиотиков (без учета фосфомицина). Подавляющее большинство из них сохраняли чувствительность к фосфомицину (91,8%), в то время как чувствительность к имипенему составляла лишь 14,1%, к гентамицину — 3,5%, а к ципрофлоксацину — 2,4% [14].

Несмотря на возрастание использования фосфомицина во многих странах в последние годы, чувствительность к нему возбудителей ИМП, включая продуцентов БЛРС и других «проблемных» микроорганизмов, остается, за редкими исключениями, высокой [2, 15, 17]. В Европе сравнительно высокая распространенность резистентности к фосфомицину отмечается лишь в Испании и Турции, в то время как во многих странах Западной и Северной Европы, Российской Федерации и Казахстане она не превышает 5% [2].

Некоторое представление о чувствительности возбудителей к фосфомицину в Украине могут дать результаты исследования АУРА, которые докладывались на II Международном конгрессе «Рациональное использование антибиотиков в современном мире. Antibiotic resistance STOP!» (г. Киев, 15–16.11.2019). Исследование проводилось в соответствии с европейской инициативой CAESAR — надзором за антимикробной резистентностью в Центральной Азии и Восточной Европе — в центрах, расположенных во всех регионах Украины. Для исследования отбирали патологическое содержимое ран при инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях, инфекциях костей и суставов. Всего за 6 месяцев (декабрь 2018 г. — май 2019 г.) выделено 800 штаммов различных микроорганизмов,



**Рис. 5.** Чувствительность к антибиотикам всех штаммов энтеробактерий — продуцентов БЛРС, по данным исследования АУРА (*E. coli* + *Klebsiella spp.* + *Proteus spp.* + *Enterobacter cloacae* + *Morganella morganii*, n=55)

43% которых приходились на долю грамотрицательных бактерий. Продукция БЛРС установлена у 55 штаммов. Чувствительность к фосфомицину у продуцентов БЛРС составила 80% и уступала таковой только к меропенему (рис. 5).

В целом, в исследовании АУРА чувствительными к фосфомицину оказались 93,6% *E. coli*, 80% *Klebsiella spp.* и 69,2% *Proteus spp.*

#### Результаты клинических исследований фосфомицина триметамола у больных острым циститом

Первый обширный метаанализ результатов сравнительных исследований эффективности фосфомицина и других антибиотиков у больных острым циститом опубликован в 2010 г. [16]. В этот метаанализ вошли 27 РКИ, в том числе 8 двойных слепых. Большинство из них проведены у небеременных женщин (16 РКИ), 3 РКИ — у мужчин и небеременных женщин старшей возрастной группы, 5 РКИ — у беременных, 3 РКИ — у детей. В исследованиях у небеременных женщин ФТ сравнивали с хинолонами, в том числе фторированными, триметопримом (в комбинации с сульфаметоксазолом или без него), β-лактамами, нитрофурантоином. Клиническая и микробиологическая эффективность ФТ как у небеременных женщин (рис. 6, 7), так и у разных категорий больных (микробиологическая эффективность, рис. 8) оказались сопоставимыми [16].

Клиническая эффективность ФТ при ИМП, вызванных *E. coli*, продуцирующими БЛРС, в исследованиях прошлого десятилетия оставалась высокой и составляла 93–94,2% [13]. Следует добавить, что возможности лечения другими антибиотиками больных с ИМП, вызванными продуцентами БЛРС, весьма ограничены. Так, фторхинолоны и ко-тримок-



Рис. 6. Сравнение эффективности фосфомицина и других антибиотиков при лечении цистита у небеременных женщин: результаты метаанализа

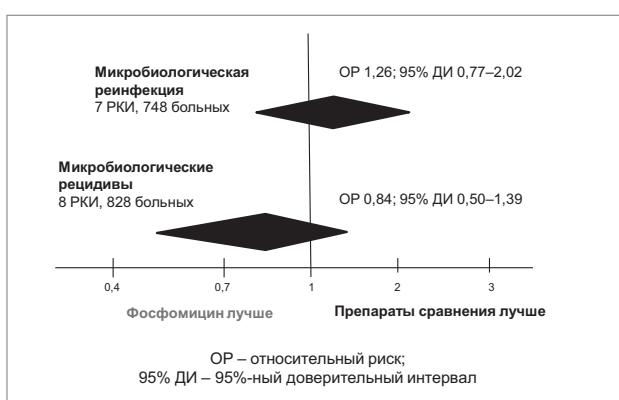


Рис. 7. Сравнение эффективности фосфомицина и других антибиотиков при лечении цистита у небеременных женщин: влияние на микробиологические реинфекции/рецидивы

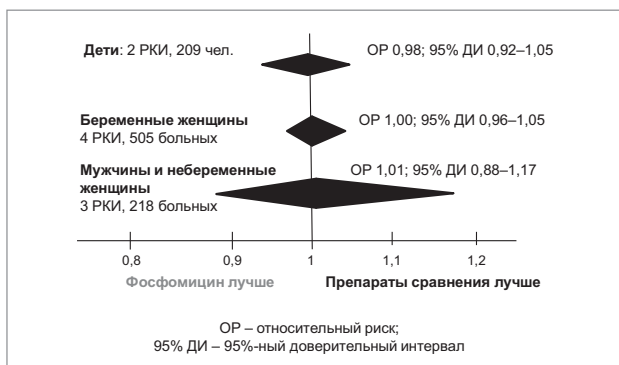


Рис. 8. Микробиологическая эффективность фосфомицина по сравнению с другими антибиотиками при лечении цистита у разных категорий больных

сазол часто не активны в отношении продуцентов БЛРС, что приводит к субоптимальным исходам. Клиническая эффективность амоксициллина/клавуланата не известна, а у нитрофурантоина описана ко-резистентность с фторхинолонами. Продукция БЛРС приводит к снижению чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к нитрофурантоину, а чувствительность *E. coli* к нему не предсказуема [15].

Представленные данные не совпадают

с позицией FDA (Комиссия по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США), согласно которой лечение одной дозой ФТ может ассоциироваться с меньшей эффективностью, чем другие краткие курсы антибактериальной терапии [18]. Однако в рандомизированных и когортных исследованиях нынешнего десятилетия подтверждена сопоставимая эффективность и безопасность ФТ при острых циститах, хотя при рецидивирующих ИМП или ИМП, вызванных MDR-бактериями, монотерапия ФТ может оказаться недостаточной [15].

В недавнем многоцентровом РКИ сравнили эффективность нитрофурантоина и ФТ у 513 небеременных женщин 18 лет и старше (средний возраст — 44 года) при неосложненных инфекциях нижних мочевых путей. Первичной конечной точкой исследования была клиническая эффективность спустя 28 дней, под которой понимали исчезновение всех жалоб и симптомов ИМП без необходимости в изменении антибактериальной терапии вследствие ее неэффективности. Клиническая (70%) и микробиологическая (74%) эффективность нитрофурантоина превосходила таковые ФТ (соответственно 58% и 63%, в обоих случаях  $p < 0,05$ ) [20]. Однако к данному исследованию можно предъявить много претензий. Во-первых, по дизайну это открытое РКИ, т.е. и врач, и больная знали, какой именно препарат она принимает. При этом нитрофурантоин (макрокристаллы) назначался внутрь по 0,1 г 3 раза в сутки сроком на 5 дней, а ФТ — по 3,0 г внутрь однократно. По сути, сравнивалась пятидневная терапия *одним* антибиотиком с лечением одной дозой *другим* антибиотиком — ведь плацебо как нитрофурантоина, так и ФТ отсутствовали, что авторы исследования объяснили отсутствием денег. Может, в таком случае вовсе не следовало проводить исследование? Во-вторых, нитрофурантоин (макрокристаллы) дозировался 3 раза в сутки, в то время как такая дозировка не лицензирована ни в одной стране, в которых проводилось исследование (Швейцария, Польша, Израиль), а стандартная дозировка предполагает прием препарата 2 раза в сутки [11]. В-третьих, медиана длительности симптомов ИМП в группе лечения фосфомицином (3-е сутки) была меньше, чем в группе лечения нитрофурантоином (4-е сутки), хотя различия не достигли статистической значимости ( $p > 0,1$ ). Исходя из принятого в исследова-

Таблиця 2

**Нежелательные лекарственные явления при однократном пероральном приеме 3,0 г фосфомицина трометамола (%)**

Побочный эффект	Частота
Диарея	4–10
Вагинит	5,8
Тошнота	2–5
Головная боль	2
Боль в эпигастрии / животе	1,3–2
Диспепсия	1–2
Головокружение	1,2
Астения	1
Вялость	0,2
Несильная боль в спине	0,2

нии определения клинической эффективности, непонятно, каким образом она оказалась выше в группе лечения нитрофурантоином. Наконец, существенная доля больных, включенных в исследование, была старше 60 лет, а у женщин старческого возраста симптомы со стороны мочеполовой системы не обязательно свидетельствуют о наличии цистита [26].

В завершение: в недавнем метаанализе 19 РКИ (2 из которых — двойные слепые) сравнивали клиническую и микробиологическую эффективность пероральной терапии неосложненных ИМП одной дозой фосфомицина трометамола 3,0 г с лечением альтернативными антибиотиками. В обоих случаях эффективность оказалась сопоставимой [3].

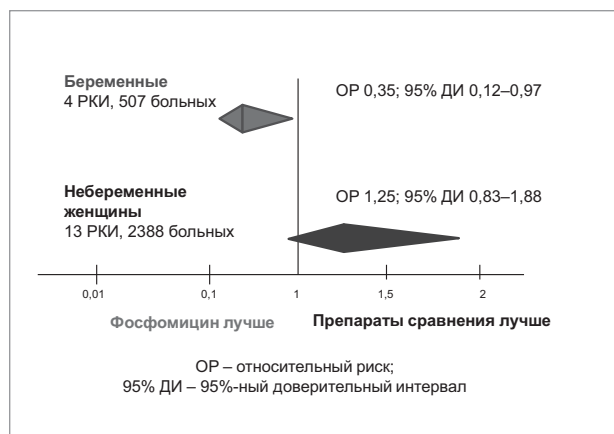
**Безопасность фосфомицина**

Большинство побочных эффектов при однократном использовании ФТ внутрь в дозе 3,0 г были нетяжелыми и преходящими. Наиболее частые из них представлены в таблице 2.

У небеременных женщин с острыми циститами переносимость ФТ по сравнению с другими антибиотиками не различалась, в то время как у беременных женщин она была даже лучше (рис. 9).

**Фосфомицин в действующих международных и национальных рекомендациях по лечению острого неосложненного цистита**

В действующих рекомендациях Европейского общества урологов ФТ рассматривается в качестве препарата выбора при лечении острого неосложненного цистита [11]. Такой же позиции придерживаются эксперты в Испании [10], Южной Корее [21] и, невзирая на некоторые оговорки, в США [18]. Только в рекомендациях Британского института здоровья и клинического мастерства (NICE) ФТ относится к категории альтернативных



**Рис. 9.** Переносимость фосфомицина и других антибиотиков при лечении цистита у женщин

средств, которые назначаются при невозможности использовать препараты выбора или отсутствии эффекта от их применения на протяжении 48 часов [36].

**Фосфомицин трометамола на рынке Украины**

На рынке Украины представлено несколько генерических препаратов ФТ. Например, инструкция к применению Фосфомеда, производства компании World Medicine, соответствует таковой у оригинального фосфомицина трометамола. Эффективность и безопасность Фосфомеда подтверждена в ряде исследований, выполненных непосредственно в нашей стране, в том числе при лечении неосложненного и посткоитального цистита [1]. В упомянутом исследовании позитивную динамику отмечали у всех больных уже через 2 часа после приема Фосфомеда, а клиническое излечение от цистита — спустя 12 часов после однократного приема препарата. При этом не зарегистрировано никаких побочных эффектов [1].

**Выводы**

Фосфомицин трометамола является бактерицидным антибиотиком выбора при лечении острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей и при этом — единственным, курсовая доза которого принимается однократно. Уникальный механизм действия — нарушение синтеза наружных мембран бактериальных клеток на самом раннем этапе — обуславливает крайне редкое возникновение у патогенов ко-резистентности с антибиотиками других классов. Результаты клинических и микробиологических исследований свидетельствуют о высокой эффективности ФТ при остром неосложненном цистите, в том числе вызванном «про-

блемними» множинноустойчивими штаммами. Переносимість ФТ сопоставима с такою препаратів порівняння у небеременних жінок і перевищує — у вагітних. На

ринку України доступні Фосфомед і деякі інші генеричні препарати ФТ.

*Автор заявляє про відсутність конфліктів інтересів.*

## References/Література

- Bardova KO. (2020). Deaki aspekty zastosuvannya fosfomitsynu v likuvanni postkoitalnoho tsystytu v praktitsi dermatoveneroloha. *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii*. 1 (76): 93–98. [Бардова КО. (2020). Деякі аспекти застосування фосфоміцину в лікуванні посткоітального циститу в практиці дерматовенеролога. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 1 (76): 93–98].
- Aghamali M, Sedighi M, Zahedi bialvaei A et al. (2019). Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of resistance. *J Med Microbiol*. 68: 11–25.
- Alfaresi M, Hassan K, Alnjadat RMH. (2019). Single-dose fosfomycin trometamol versus other antimicrobial regimens for treatment of uncomplicated lower urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *Open Microbiol J*. 13: 193–199.
- Bergan T, Thorsteinsson SB, Albini E. (1993). Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol. *Chemotherapy*. 39: 297–301.
- Bergan T. (1990). Degree of absorption, pharmacokinetics of fosfomycin trometamol and duration of urinary antibacterial activity. *Infection*. 18 (2): S65–S69.
- Borsa F, Leroy A, Fillastre JP et al. (1988). Comparative pharmacokinetics of tromethamine fosfomycin and calcium fosfomycin in young and elderly adults. *Antimicrob. Agents Chemother*. 32: 938–941.
- Candel FJ, David MM, Lopez JB. (2019). New perspectives for reassessing fosfomycin: applicability in current clinical practice. *Rev Esp Quimioter*. 32 (1): 01–07.
- Carlone NA, Borsotto M, Cuffini AM et al. (1987). Effect of fosfomycin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. *Eur. Urol*. 13 (1): S86–S91.
- Christensen BG, Leanza WJ, Beattie TR et al. (1969). Phosphonomycin: structure and synthesis. *Science*. 166: 123–125.
- De Cueto M, Aliaga L, Alys JI et al. (2017). Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 35 (5): 314–320.
- EAU Guidelines. (2018). Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen. ISBN 978–94–92671–01–1. Eschenburg S, Priestman M, Schonbrunn E. (2005). Evidence that the fosfomycin target Cys115 in UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) is essential for product release. *J Biol. Chem*. 280: 3757–3763.
- Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM et al. (2010). Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 10: 43–50.
- Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE et al. (2010). Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin. *Int. J Antimicrob. Agents*. 35: 240–243.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G et al. (2016). Fosfomycin. *Clin. Microbiol. Rev*. 29: 321–347.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG et al. (2010). Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 65: 1862–1877.
- Gopichand P, Agarwal G, Natarajan M et al. (2019). In vitro effect of fosfomycin on multi-drug-resistant gram-negative bacteria causing urinary tract infections. *Infect. Drug Resist*. 12: 2005–2013.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. (2011). International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 52: e103–120.
- Honda J, Okubo Y, Kusaba M et al. (1998). Fosfomycin (FOM: 1 R-2S-epoxypropylphosphonic acid) suppress the production of IL-8 from monocytes via the suppression of neutrophil function. *Immunopharmacology*. 39: 149–155.
- Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A et al. (2018). Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women. A randomized clinical trial. *JAMA*. 319 (17): 1781–1789. Kang C-I, Kim J, Park DW et al. (2018). Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infect Chemother*. 50 (1): 67–100.
- Karlowitsky JA, Denisuk AJ, Lagace-Wiens PRS et al. (2014). In vitro activity of fosfomycin against *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infections in Canada as part of the CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemotherapy*. 58 (2): 1252–1256.
- Krause R, Patruta S, Daxbock F et al. (2001). The effect of fosfomycin on neutrophil function. *J Antimicrob. Chemother*. 47: 141–146.
- Matsumoto T, Tateda K, Miyazaki S et al. (1999). Fosfomycin alters lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 43: 697–698.
- Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. (2011). The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis*. 15: e732–739.
- Mody L, Juthani-Mehta M. (2014). Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA*. 311 (8): 844–854. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S et al. (1993). Immunosuppressive activity of fosfomycin on human T-lymphocyte function in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother*. 37: 2684–2687.
- Morikawa K, Watabe H, Araake M et al. (1996). Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 40: 1366–1370.
- Naber KG, Schito G, Botto H et al. (2008). Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*. 54: 1164–1175.
- Nicolle L, Anderson PAM, Conly J et al. (2006). Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Can Fam Physician*. 52: 612–618.
- Paladin Labs. 2007. Monurol package insert. Paladin Labs, Quebec, Canada.
- Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. (1997). Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs*. 53: 637–656.
- Perez Fernandez P, Herrera I, Martinez P et al. (1995). Enhancement of the susceptibility of *Staphylococcus aureus* to phagocytosis after treat-



- ment with fosfomycin compared with other antimicrobial agents. *Chemotherapy*. 41: 45–49.
34. Pezzlo MA. (2014). Laboratory diagnosis of urinary tract infections: guidelines, challenges, and innovations. *Clin Microbiol Newsletter*. 36 (12): 87–93.
35. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G et al. (2009). Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob. Agents*. 34: 506–515.
36. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. (2018). NICE guideline NG 109. URL: [www.nice.org.uk/guidance/ng109](http://www.nice.org.uk/guidance/ng109) Wang A, Nizran P, Malone MA et al. (2013). Urinary tract infections. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 40 (3): 687–706.
38. Yokota S, Okabayashi T, Yoto Y et al. (2010). Fosfomycin suppresses RS-virus-induced *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* adhesion to respiratory epithelial cells via the platelet-activating factor receptor. *FEMS Microbiol. Lett*. 310: 84–90.
39. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. (2016). Fosfomycin: a first-line oral therapy for acute uncomplicated cystitis. *Can. J Infect. Dis. Med. Microbiol*. 2016, Article ID 2082693.

#### Відомості про авторів:

**Березняков Ігор Геннадійович** — д.мед.н., проф., зав. каф. терапії ХМАПО, президент ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків». Адреса: м. Харків, пр. Олександрівський, 122; тел.: (057)725-09-40. Стаття надійшла до редакції 04.01.2020 р.; прийнята до друку 18.03.2020 р.

## 24<sup>th</sup> Annual Congress on Pediatrics & Neonatology

June 08-09, 2020 **Webinar**  
Covid-19: Risk assessment and novel management in Pediatrics

It is a great pleasure and an honor to extend to you a warm invitation to attend the 24th Annual Congress on Pediatrics & Neonatology, to be held June 8–9, 2020 in Bangkok, Thailand. We sincerely welcome all the eminent researchers, students, Pediatricians, Scholars, Surgeons and delegates to take part in this upcoming conference to witness invaluable scientific discussions and contribute to the future revolutions in the field of Pediatrics. World Pediatrics Congress will be sorted out around the theme «Accelerating Innovations & Advances in Neonatal and Pediatric Nursing».

Pediatrics is the branch of medicine concerned with the development, medical care, and diseases of babies, children and adolescents from birth up to the age of 18. The aims of the study of Pediatrics is to reduce infant and child rate deaths, command the spread of infectious disease, promote active lifestyles for a long disease-free life and help simplify the problems of children and adolescents with chronic conditions.

**More information:** <https://world.pediatricsconferences.com/>

Г.І. Іщенко<sup>1</sup>, О.А. Волошин<sup>2</sup>

## Передчасний розрив плідних оболонок у другому триместрі вагітності (огляд літератури)

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

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 102-105; doi 10.15574/PP.2020.81.102

**For citation:** Ishchenko GI, Voloshyn OA. (2020). Premature rupture of membranes in the second trimester of pregnancy (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 102-105. doi 10.15574/PP.2020.81.102

Висвітлено огляд літератури з проблеми передчасного розриву плідних оболонок (ПРПО) у другому триместрі вагітності, визначено сучасний науковий погляд на дану проблему. ПРПО у другому триместрі являє сукупність складних медичних та етичних питань як для пацієнта, так і для лікаря. Варіанти ведення таких хворих коливаються від вибіркової тактики до консервативного або агресивного втручання залежно від гестаційного віку, клінічних ознак інфекції і стану матері та плода. Такі вагітності мають високий ризик передчасних пологів, хоріоамніоніту та неонатальних ускладнень. ПРПО є важливим фактором впливу на перинатальну смертність і захворюваність. При вагітності, яка супроводжується ПРПО на ранніх термінах, серед новонароджених, що вижили, високий відсоток захворюваності пов'язаний з респіраторним дистрес-синдром, легеневою гіпноплазією, внутрішньоплодуночковими крововидами і контрактурами кінцівок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** передчасний розрив плідних оболонок, невиношування, загроза переривання вагітності, передчасні пологи.

### Premature rupture of membranes in the second trimester of pregnancy (literature review)

G.I. Ishchenko<sup>1</sup>, O.A. Voloshyn<sup>2</sup>

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

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

The article presents data from a literature review on the problem of premature rupture of membranes in the second trimester of pregnancy, as well as a modern scientific view of this problem. Spontaneous rupture of membranes during the second trimester presents difficult medical and ethical questions for the patient and physician. The management options of such patients range from expectant or conservative and aggressive intervention depending upon gestational age, clinical evidence of infection and maternal and fetal condition. Such pregnancies are at high risk for preterm birth, chorioamnionitis, and neonatal complications. PPRM is an important contributor to perinatal mortality and morbidity; in pregnancies that continue following PPRM at early gestations, morbidity is high among surviving neonates with problems including respiratory distress syndrome, pulmonary hypoplasia, intraventricular haemorrhage and limb contractures.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** premature rupture of membranes, miscarriage, threatened miscarriage, premature birth.

### Преждевременный разрыв плодных оболочек во втором триместре беременности (обзор литературы)

А.И. Ищенко<sup>1</sup>, А.А. Волошин<sup>2</sup>

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

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

Освещен обзор литературы по проблеме преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) во втором триместре беременности, определен современный научный взгляд на данную проблему. ПРПО во втором триместре представляет собой совокупность сложных медицинских и этических вопросов как для пациента, так и врача. Варианты ведения таких больных колеблются от выжидательной тактики до консервативного или агрессивного вмешательства в зависимости от гестационного возраста, клинических признаков инфекции и состояния матери и плода. Такие беременности подвержены высокому риску преждевременных родов, хориоамниониту и неонатальных осложнений. ПРПО является важным фактором, влияющим на перинатальную смертность и заболеваемость; При беременности, которая сопровождается ПРПО на ранних сроках. Среди выживших новорожденных высокий процент заболеваемости связан с респираторным дистресс-синдром, легочной гипоплазией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями и контрактурами конечностей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** преждевременный разрыв плодных оболочек, невынашивание, угроза прерывания беременности, преждевременные роды.

Серед проблем сучасного акушерства найбільш актуальним є невиношування, що визначає високий рівень перинатальної і малюкової захворюваності та смертності. Передчасний розрив плідних оболонок (ПРПО) ускладнює приблизно 1% вагітностей. На ПРПО припадає близько 30–40% передчасних пологів [13, 21, 27].

Значна частина вагітностей, що ускладнилися ПРПО, закінчуються передчасними пологами протягом тижня з моменту розриву навколоплідних оболонок. Тривалість латентного періоду корелює з гестаційним віком, в якому стався розрив оболонок [21].

Передчасний розрив плідних оболонок у II триместрі (розрив навколоплідних оболонок до 28 тижнів вагітності) ускладнює при-

близно 0,4–0,7% вагітностей. Цей стан пов'язаний з дуже високим рівнем смертності новонароджених [8, 13, 20, 22, 24, 28].

Причини ПРПО достатньо різноманітні — це і змінена морфологія оболонок, включаючи виражений набряк та порушення колагенової структури, що можуть бути спровоковані бактеріальними факторами і/або медіаторами запального процесу — цитокінами. Медіатори запалення, ймовірно, відіграють визначальну роль як у порушенні цілісності плідних оболонок, так і в активізації скорочення матки.

Для ПРПО запропоновані різні етіологічні механізми, включаючи розтягнення оболонок, гормональні фактори, інфекцію, зниження міцності оболонок, локальні дефекти та зменшення або зміну вмісту колагену в амніоні та

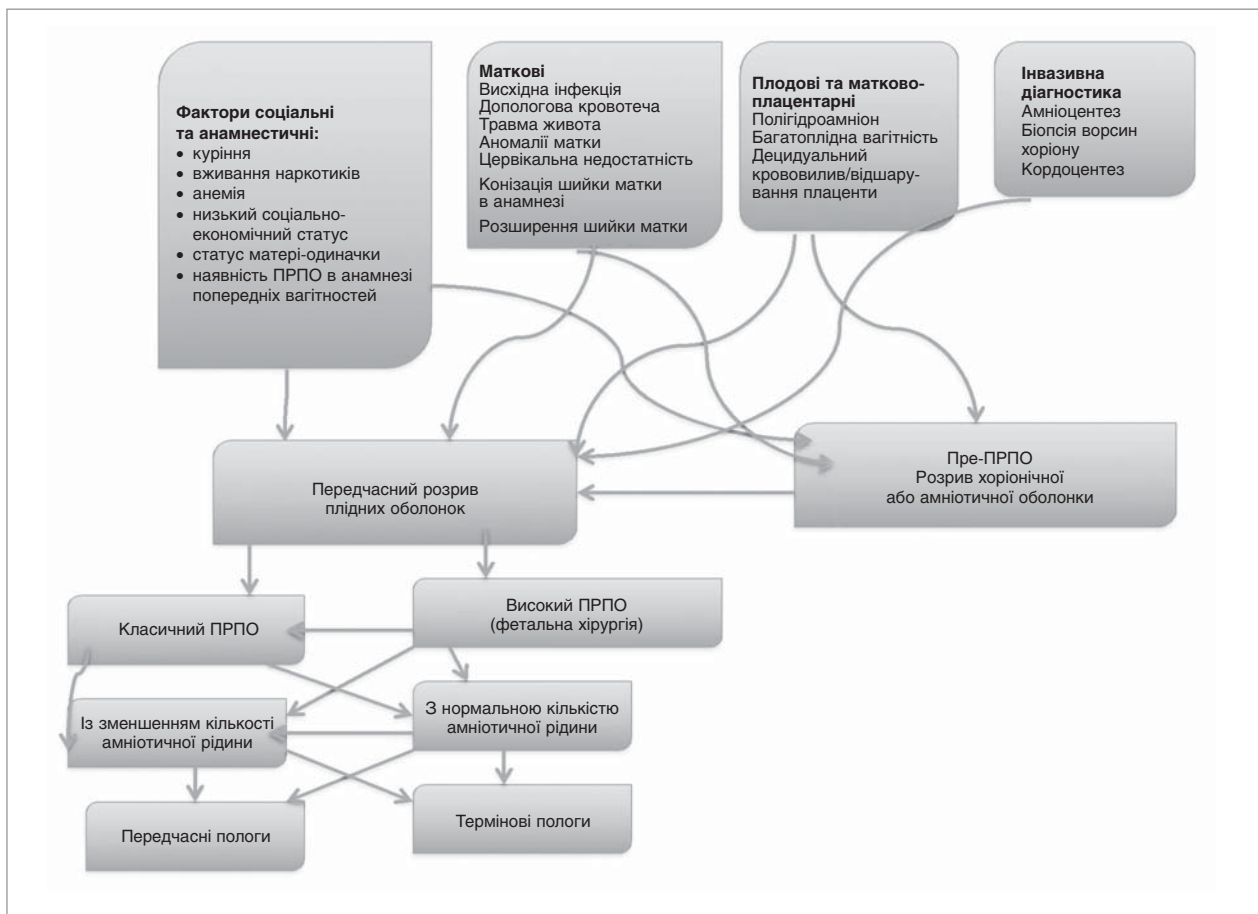


Рис. Механізм передчасного розриву плідних оболонок залежно від причини виникнення

хоріоні [24]. Діагноз ПРПО класично встановлюють шляхом виявлення нітразнопозитивного, папоротьпозитивного водянистого виділення з цервікального каналу, яке спостерігалось під час дослідження. Інші новітні діагностичні тести включають аналіз мазків піхви на тест плацентарного альфа-макроглобуліну-1 або AFP та IGFBR1. У деяких рідкісних випадках, описаних у літературі, для підтвердження діагнозу ПРПО використовували амніоцентез та інфузію індигокардіоїну.

Тактика ведення недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО, відповідно до сучасних рекомендацій полягає в пролонгуванні вагітності до 34 тижнів гестації, проведенні профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода та інфекційних ускладнень. Однак на сьогодні немає чітких даних про оптимальний латентний період при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО. Пролонгування вагітності приводить до значного зниження рівня захворюваності новонароджених, пов'язаного, з одного боку, з недоношеністю, а з іншого — з ризиком інфекційних захворювань матері і плода, відшарування плаценти, випадання пуповини і перина-

тальної смертності [15]. За даними багатьох досліджень, тривала затримка пологів після ПРПО з 23 до 34 тижнів не погіршує неонатального прогнозу [10, 19].

Передчасний розрив плідних оболонок, що виникає на ранніх термінах вагітності менше 23–24 тижнів (до життєздатності плода), має вищий ризик раннього передчасного розродження, а отже, гірший прогноз на виживання і високий рівень ускладнень та неонатальної захворюваності серед тих, хто вижив.

За даними літератури, ПРПО класифікують за такими умовними причинними факторами:

- «Пре-ПРПО» з розривом лише однієї з оболонок та позитивними тестами ПРПО.
- «Високий ПРПО» з дефектом хоріоамніотичних оболонок, розташованих на внутрішньому зіві шийки матки. У разі «високого ПРПО» кількість навколоплідних вод може бути нормальною і без підтікання.
- «Класичний ПРПО» — це розрив хоріоамніотичних оболонок у супрацервікальній зоні з ангідрамніоном і, як наслідок, гірший прогноз. У деяких випадках класичний ПРПО може бути викликаний високим

ПРПО із витіканням навколоплідної рідини, що призводить до пошкодження слизового бар'єру шийки матки.

На рисунку наведено механізм ПРПО залежно від причин виникнення.

У дослідженнях Камінського В.В. та ін. встановлено, що деякі захворювання сполучної тканини також супроводжуються витонченням плідних мембран і збільшенням частоти ПРПО під час гестації. Так, при синдромі Елерса—Данло (група з 11 порушень сполучної тканини, що характеризується підвищенням еластичності шкіри і суглобів, викликана різноманітними дефектами синтезу і структури колагену) близько 72% пацієток мають ПРПО на різних термінах вагітності [2].

Ризик рецидиву ПРПО становить від 16% до 32% порівняно з приблизно 4% у жінок із неускладненими попередніми пологамі. Цей відсоток може бути збільшений, якщо є дані про вкорочення шийки матки або підвищення тонуусу матки у II триместрі. Проте в більшості випадків ПРПО зустрічається у здорових жінок без ідентифікованих факторів ризику [17].

Третина передчасних пологів у США асоціюється з ПРПО [6]. Хоріоамніоніт у матері після ПРПО асоціюється з вищими ризиками раннього початку неонатального сепсису (10%) у новонароджених [11]. Хронічне запалення плаценти, гостре запалення плода та інші неонатальні ускладнення, пов'язані із запаленням, спричиняють порушення розвитку центральної нервової системи плода при передчасних пологах [18]. Після ПРПО у II триместрі бактерії швидко колонізують поверхні навколоплідних оболонок, хоріона, децидуальної оболонки, шкіри та слизових оболонок плода, а також пуповини. Аналізи на основі полімеразної ланцюгової реакції на наявність бактерій у навколоплідних водах мають високу чутливість порівняно зі стандартними методами культивування та позитивне прогностичне значення для прогнозування ускладнень у неонатальному періоді 60% проти 35% при стандартному тестуванні [23, 29].

У невеликому ретроспективному дослідженні Gezer et al. показано, що подовження інтервалу ПРПО до пологів може бути пов'язане зі зростанням ускладнень та смертності новонароджених [12]. Тяжка легенева гіпоплазія — одна з основних проблем, пов'язаних із ПРПО з ангідрамніоном у II триместрі. Однак ультразвукова діагностика летальної гіпоплазії легень після ПРПО у II триместрі все ще залишається складною проблемою [30].

Мерсер та ін. зазначають, що близько 76% пацієток із ПРПО народжують протягом тижня після встановлення діагнозу, а застосування антибіотикотерапії знижує частоту пологів до 62% [22]. Гомес та ін. заявляють, що антибіотики не можуть усунути амніотичну інфекцію у 83% випадків ПРПО [14].

Ведення ПРПО потребує підходу, який може збалансувати позитивний вплив від пролонгування вагітності з ризиком інтраамніотичного інфікування та його наслідками для матері та новонародженого [7, 26].

Ранній точний діагноз ПРПО дає змогу проводити специфічні акушерські втручання на певних термінах вагітності, спрямовані на оптимізацію перинатального результату і звести до мінімуму серйозні ускладнення, такі як випадання пуповини та інфекційну захворюваність (хоріоамніоніт, неонатальний сепсис) [5, 16]. І навпаки, помилково позитивний діагноз ПРПО може приводити до непотрібного акушерського втручання, включаючи госпіталізацію, введення антибіотиків і кортикостероїдів, і навіть до індукції пологів [16].

Першим кроком у веденні ПРПО є правильне визначення його типу (клінічне дослідження та імуноаналіз вагінальної рідини). Класичний ПРПО з оліго/безводним амніоном слід чітко відрізнити від «високого» ПРПО або пре-ПРПО (клінічне обстеження, сонографія, імуноаналіз і, за потреби, індигокармін-лакмусовий тест).

Короткострокова перевага консервативного ведення ПРПО з допологовим використанням кортикостероїдів і системним лікуванням матері антибіотиками добре вивчені. Введення кортикостероїдів для дозрівання легень у термінах гестації 24/0 (23/0) та 34/0 тижнів є «золотим» стандартом.

Ретельне спостереження за ознаками хоріоамніоніту (С-реактивний білок, лейкоцити, ІЛ-6, прокальцитонін, температура, КТГ, у деяких випадках обстеження навколоплідних вод) необхідне для уникнення неонатальних і материнських ускладнень, пов'язаних з інфікуванням.

На жаль, обмежені літературні дані щодо віддалених результатів після ПРПО до 23 тижнів вагітності [9]. Додаткову інформацію можна знайти в більш ранніх наукових дослідженнях, що стосуються ПРПО в середніх триместрах і прирівняна до теперішньої інформації про відповідні гестаційні періоди [4].

Дискусійними є питання щодо пологостимуляції залежно від тривалості безводного



періоду, а також від проведення профілактики інфекційних ускладнень [1, 3, 25].

Серед дослідників немає одностайної думки про вплив тривалого періоду підтікання навколоплідних вод на здоров'я матері.

Таким чином, за наведеними даними літератури, ПРПО незалежно від термінів гестації є складною акушерською проблемою. Питання

етіології та патогенезу, прогнозування і своєчасної діагностики внутрішньоутробного інфікування, вибору тактики ведення вагітності, ускладненої допологовим вилиттям навколоплідних вод, безпечної для матері та плода, потребують подальшого вивчення.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Абрамченко ВВ. (2003). Москва: МедЕкспертПресс; Петрозаводск: Изд-во ИнтелТек: 448.
2. Аналіз смертності та наслідків передчасних пологів: від новонародженої дитини до дорослої людини (2011). Частина 2 серії «Передчасні пологи». З турботою про жінку. 3 (24): 26–31.
3. Радзинский ВЕ, Милованов АП. (2004). Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. Москва: Медицинское информационное агентство: 393.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 279 (2002, Dec). Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol.* 100: 1405–1412.
5. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. (2008). Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol.* 1: 11–22.
6. Clark EAS, Varner M. (2011). Impact of preterm PROM and its complications on long-term infant outcomes. *Clin Obstet Gynecol.* 54: 358–369.
7. Couzens S, Blencowe H, Gravett M, Lawn JE. (2010). Antibiotics for preterm pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection. *Int J Epidemiol.* 39 (1): i134–143.
8. Crane JMG, Magee LA, Lee T, Synnes A, von Dadelszen P, Dahlgren L et al. (2015). Maternal and perinatal outcomes of pregnancies delivered at 23 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can.* 37: 214–224.
9. Dewan H, Morris JM. (2001). A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of membranes at a previable gestational age. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 41: 389–394.
10. Frenette P, Dodds L, Armson BA, Jangaard K. (2013). Preterm prelabour rupture of membranes: effect of latency on neonatal and maternal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 35 (8): 710–717.
11. Garcia-Munoz Rodrigo F, Galan Henriquez G, Figueras Aloy J, Garcia-Alix Perez A. (2014). Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. *Neonatology.* 106: 229–234.
12. Gezer A, Parafit-Yalciner E, Guralp O, Yedigöz V, Altinok T, Madazli R. (2013). Neonatal morbidity mortality outcomes in pre-term premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol.* 33: 38–42.
13. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 371 (9606): 75–84.
14. Gomez R, Romero R, Nien JK, Medina L, Carstens M, Kim YM et al. (2007). Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 20: 167–173.
15. Goodman JR, Lambert AE, Peck JD, Sutton KM, Deschamps DR. (2013). Outcomes in cephalic vs noncephalic presentation in the setting of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 208 (3): 231.e1–231.e8.
16. Kafali H, Oksuzler C. (2007). Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 275: 157–161.
17. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. (2003). Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev:* CD001058.
18. Kozinszky Z, Sikovanyecz J, Pasztor N. (2014). Severe midtrimester oligohydramnios: treatment strategies. *Curr Opin Obstet Gynecol:* 26: 67–76.
19. Lorthé E, Ancel PY, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, Sentilhes L, Arnaud C, Carbonne B, Debillon T, Delorme P, D'Ercole C, Dreyfus F, Lebeaux C, Galimard JE, Vayssières C, Winer N, L'Helias LF, Goffinet F, Kayem G. (2017). Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* 182: 47–52.e2.
20. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. (2012). *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.* Geneva: World Health Organization; [cited 2016 Dec 11].
21. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. (2009). Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 22 (11): 1051–1056.
22. Mercer BM. (2003). Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 101: 178–193.
23. Oh KJ, Lee SE, Jung H, Kim G, Romero R, Yoon BH. (2010). Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. *J Perinat Med.* 38: 261–268.
24. Parry S, Strauss JF. (1998). Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 338: 663–670.
25. Pasquier JC, Rabilloud M, Picaud JC et al. (2005). A prospective population-based study of 598 cases of PPRM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management and mortality (DOMINOS cohort); DOMINOS Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 121: 164–170.
26. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z et al. (2015). Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 28: 1394–1409.
27. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. (2010). Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol.* 34 (6): 408–415.
28. Waters TP, Mercer BM. (2009). The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol.* 201: 230–240.
29. Xiao L, Glass JI, Paralanov V, Yooseph S, Cassell GH, Duffy LB et al. (2010). Detection and characterization of human Ureaplasma species and serovars by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 48: 2715–2723.
30. Van Teeffelen ASP, van der Heijden J, Oei SG, Porath MM, Willekes C, Opmeer B et al. (2012). Accuracy of imaging parameters in the prediction of lethal pulmonary hypoplasia secondary to mid-trimester prelabor rupture of fetal membranes: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 39: 495–499.

## Відомості про авторів:

**Іщенко Ганна Іванівна** — к.мед.н., 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.: (044) 483-22-31. <https://orcid.org/0000-0003-0700-4517>

**Волошин Олександр Анатолійович** — д.мед.н., доц., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-6586-5449>

Стаття надійшла до редакції 08.10.2019 р.; прийнята до друку 24.02.2020 р.

Л.Г. Кирилова, М.Е. Бубряк, О.О. Мірошников,  
О.О. Юзва, О.В. Бергела, О.Л. Яворська

## Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена: проблеми диференційної діагностики та лікування

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 106-111; doi 10.15574/PP.2020.81.106

**For citation:** Kirillova LG, Bubryak ME, Miroshnikov AA, Yuzva AA. (2020). Duchenne muscular dystrophy: problems of differential diagnosis and treatment. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 106-111. doi 10.15574/PP.2020.81.106

У роботі наведено огляд сучасних даних літератури стосовно прогресуючої м'язової дистрофії Дюшена, пов'язаної з мутаціями гена DMD. Одним із ранніх симптомів захворювання є підвищення рівня трансаміназ, у зв'язку з чим пацієнтів спрямовують до гастроентерологів. Тому важливим є визначення рівня креатинкінази у крові усіх хлопчиків із нез'ясованим підвищенням рівня трансаміназ. Метою цієї статті є поліпшення обізнаності широкого кола фахівців різних спеціальностей щодо прогресуючої м'язової дистрофії Дюшена — захворювання, що потребує своєчасної діагностики та раннього початку лікування. Систематизовано сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клініко-діагностичну характеристику та напрями лікування зазначеного захворювання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** м'язова дистрофія Дюшена, дистрофін, прийом Говерса, аталурен, орфанні захворювання.

### Duchenne muscular dystrophy: problems of differential diagnosis and treatment

L.G. Kirillova, M.E. Bubryak, A.A. Miroshnikov, A.A. Yuzva, O.V. Bergela, O.L. Jaworska

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

The article presents a review of current literature data relating to Duchenne muscular dystrophy associated with DMD gene mutations. One of the early symptoms of DMD is an increased level of transaminases, which leads to the referral of patients to gastroenterologist. Therefore, it is important to determine the creatin kinase blood level in all boys with an unknown increased blood level of transaminases. The purpose of this article is to improve the awareness of a wide range of specialists about Duchenne muscular dystrophy — a disease that requires early diagnosis and treatment.

Based on analysis of various literature sources, modern views on etiology, pathogenesis, clinical-diagnostically characteristic and therapeutic approaches to Duchenne muscular dystrophy were generalized and systematically examined.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy, dystrophin, Govers symptome, ataluren, orphan diseases.

### Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена: проблемы дифференциальной диагностики и лечения

Л.Г. Кириллова, М.Э. Бубряк, А.А. Мирошников, А.А. Юзва, О.В. Бергела, О.Л. Яворская

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

В работе представлен обзор современных данных литературы о прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшена, связанной с мутациями гена DMD. Одним из ранних симптомов заболевания является повышение уровня трансаміназ, в связи с чем пациентов направляют к гастроэнтерологам. Поэтому важным является определение уровня креатинкиназы в крови всех мальчиков с невыясненным повышением уровня трансаміназ в крови. Целью данной статьи является улучшение осведомленности широкого круга специалистов различных специальностей в плане прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшена — заболевания, требующего своевременной диагностики и раннего начала лечения. Систематизированы современные представления об этиологии, патогенезе, клинико-диагностическая характеристика и направления лечения этого заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** мышечная дистрофия Дюшена, дистрофин, прием Говерса, аталурен, орфанные заболевания.

### Вступ

Що спонукало нас порушити тему нервово-м'язових захворювань, зокрема, прогресуючої м'язової дистрофії Дюшена? До клінік нашого інституту часто потрапляють діти з підвищеним рівнем печінкових ферментів у біохімічному аналізі крові. Зазвичай таких пацієнтів спочатку спрямовують до гастроентерологів і проводять тривале обстеження для виключення патології печінки. Причина підвищення рівня трансаміназ протягом тривалого часу може бути невідомою, допоки у крові дитини не визначать рівень креатинкінази. Тому метою цієї статті є поліпшення обізнаності широкого кола фахівців різних спеціальностей щодо прогресуючої м'язової дистрофією Дюшена (МДД) — захворювання, що потребує своєчасної діагностики та раннього початку лікування.

Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена — орфанне захворювання, препарати для лікування якого з'явилися лише протягом останніх 5 років. На сьогодні немає одностайної думки щодо

ведення пацієнтів із цією нозологією. Існуюча терапія уповільнює прогресування м'язової слабкості та підтримує наявні рухові навички.

Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена — тяжка спадкова Х-зчеплена форма м'язової дистрофії, викликана мутаціями в гені, що кодує 427-kDa протеїн цитоскелету — дистрофін (DMD), локалізований у локусі Хр21.2 [24]. МДД належить до найпоширеніших спадкових нервово-м'язових хвороб. Рівень її поширеності становить 2–5:100 000 населення, у тому числі 1:3 500 новонароджених хлопчиків [22]. Унаслідок делецій або інверсій, що виникають у 60% пацієнтів, у гені DMD припиняється синтез білка дистрофіна через зсув рамки зчитування. У 40% пацієнтів знаходять дрібні точкові мутації. Відсутність синтезу дистрофіна, характерна для ММД, призводить до прогресуючої дистрофії м'язів (у тому числі серцевого м'яза) та до смерті у віці до 30 років від легеневої або серцевої недостатності [23]. Близько 30% випадків МДД обумовлені мута-

ціями *de novo*. І хоча дівчатка не хворіють, у 70% випадків носіями мутації є матері, що слід врахувати при плануванні наступних вагітностей.

DMD є одним із найбільших генів людини (приблизно 2,6 млн пар ДНК) та містить 79 екзонів. Ген кодує кілька ізоформних білків, найважливіший з яких м'язовий дистрофін [26]. Дистрофін відповідає за з'єднання цитоскелету м'язового волокна з основою базальної пластинки (позаклітинного матриксу) через дистрофін-асоційований глікопротеїдний комплекс у сарколемі (dystrophin-associated protein complex – DAPC). Відсутність дистрофіна призводить до надходження надлишкового кальцію в сарколему. М'язові волокна піддаються некрозу, а м'язова тканина заміщується жировою та сполучною. МДД є найтяжчою формою прогресуючих м'язових дистрофій з маніфестацією в дошкільному віці [1, 20, 24].

#### Клінічні ознаки

Основний симптом захворювання — це м'язова слабкість, пов'язана передусім з атрофією скелетних м'язів. Спочатку атрофуються м'язи стегон, тазу, згодом — плечового поясу. М'язова слабкість поступово виникає також у верхніх кінцівках і м'язах ший. Характерним є розвиток псевдогіпертрофії литкових м'язів. Зазвичай симптоми з'являються в дітей до 6 років, але можливі в більш ранньому віці. Перебіг МДД ускладнюють кардіологічні, ортопедичні й респіраторні ускладнення, формування в'ялих парезів, паралічів і м'язових контрактур, що поступово призводять до повного знерухомлення.

На ранній амбулаторній стадії в дітей можуть спостерігатися клінічні ознаки, що часто не вважають проявами МДД. Це — труднощі з підняттям голови, відсутність самостійної ходи до 15 місяців, затримка психомовленнєвого розвитку. Характерним для початку захворювання є незграбна, важка хода або біг, труднощі під час піднімання сходами, спотикання і часті падіння, труднощі зі стрибками. Особливо типовим симптомом класичної МДД є прийом Говерса — потреба в сторонній допомозі, щоб встати з підлоги, або перебирання руками по підлозі для здобуття рівноваги [8, 14, 24].

Зазвичай діти ходять на передніх відділах стоп («носках») через підвищений тонус литкових м'язів. Така хода є своєрідною адаптацією до поступового зниження функцій дистальної групи м'язів нижніх кінцівок, постійної втоми, посилення поперекового лордозу, що призводить до атрофії м'язів-згиначів стегна. М'язові

контрактури суттєво зменшують функціональність ахіллового і підколінного сухожилля, оскільки кількість м'язових волокон зменшується і виникає фіброз м'язів. Розвиваються псевдогіпертрофії литкових м'язів і язика, спричинені заміною м'язової тканини на жирову і сполучну. Типовою є хода з широко розставленими ногами, перевалювання під час ходьби («качина хода»), хода з випнутими грудьми (або зігнутою, згорбленою або вигнутою спиною) [8, 14, 24].

У пацієнтів підвищується ризик нейроповедінкових розладів, таких як синдром дефіциту уваги і гіперактивності, розлади аутистичного спектра, інтелектуальна недостатність (до 30% пацієнтів) [10].

#### Діагностика

Діагностика МДД базується на клінічних ознаках, підвищенні рівня креатинкінази у крові, виявленні мутації в типовому гені, а також на нейрофізіологічних даних (електронейроміографія).

І хоча це захворювання має характерну клінічну картину, важливим є вчасне його диференціювання, оскільки це впливає на лікування і подальший прогноз для дитини.

Випадки, в яких необхідно запідозрити МДД (навіть якщо в родині немає хвороби Дюшена) [10, 24]:

- чоловіча стать;
- затримка рухового і/або мовленнєвого розвитку;
- м'язова слабкість, порушення рухової активності, використання дитиною прийому Говерса;
- псевдогіпертрофія литкових м'язів;
- підвищення рівнів креатинкінази і/або трансаміназ в аналізах крові.

За підозри МДД насамперед визначають рівень креатинкінази у крові, який у дітей з МДД зазвичай підвищений у 10–100 разів. Також показанням для проведення аналізу крові на рівень креатинкінази є підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ, АСТ). Діти з МДД часто потрапляють у поле зору гепатологів із підозрою на ураження печінки у зв'язку з підвищеним рівнем трансаміназ. У разі виявлення підвищеного рівня креатинкінази і/або трансаміназ проводять генетичне тестування для пошуку мутацій у гені DMD [1, 10, 14, 24].

Генетичне тестування для визначення виду мутації гена DMD на сьогодні є обов'язковим для усіх пацієнтів із м'язовою дистрофією Дюшена, оскільки існує патогенетична терапія для пацієнтів із нонсенс-мутацією. Виділяють

чотири основні типи мутації гена DMD: делеція (65% випадків), дуплікація (10%), нонсенс-мутація (10–15%) та інші точкові мутації (10–15%). Встановлення точного типу мутації за допомогою генетичного аналізу є вирішальним для вибору патогенетичного лікування. Доступними методами молекулярно-генетичної діагностики є мультиплексна лігазозалежна ампліфікація (multiplex ligation-dependent probe amplification – MLPA) та екзомне секвенування (exome next-generation sequencing – Exome-NGS). До процесу діагностики залучають лікаря-генетика. Генетик має обговорити з батьками результати генетичного тестування та вплив цих результатів на дитину й інших членів сім'ї [9, 12].

Біопсія м'язів дає змогу визначити наявність/відсутність у м'язовій тканині дистрофіна. Повна відсутність білка вказує на ММД [13].

Дані магнітно-резонансної томографії головного мозку є малоінформативними, оскільки ця хвороба не впливає на структури мозку [21].

Незважаючи на стрімкий розвиток молекулярно-генетичних методів діагностики, нейрофізіологічне обстеження, зокрема, електронейроміографія, мають важливе діагностичне значення в первинному обстеженні дітей з м'язовою гіпотонією, оскільки при МДД має місце міопатичний патерн. Усе частіше спостерігають неklasичний перебіг таких хвороб, при яких протягом тривалого часу зберігаються сухожильні рефлекси [2].

Як правило, у дітей дошкільного віку немає проблем із серцем і дихальними м'язами, проте

спостереження розпочинають із моменту встановлення діагнозу, щоб визначити вихідний рівень функціонування серцево-судинної та дихальної систем. Рекомендують спірометрію для оцінки функції легень. Моніторинг функцій серця (ЕКГ і Ехо-КГ) проводять під час встановлення діагнозу і далі щорічно до 10 років, а потім частіше (кожні 6 міс.) [18].

### Лікування

Пошук нових методів лікування МДД триває і є надскладним завданням. При МДД можлива втрата будь-якого або декількох із 79 екзонів гена DMD, що зумовлює значну варіативність і складність вибору специфічної патогенетичної терапії. Наразі триває пошук можливостей «оминання» екзонів, що несуть патологічну мутацією. Також проводять дослідження клітинної терапії МДД шляхом введення стовбурових попередників кардіальних клітин. Вони знижують ризик ускладнень із боку серця та підвищують силу скелетних м'язів [17, 25]. Європейський комітет з лікарських препаратів для людини (CHMP) у 2014 р. зареєстрував перший лікарський засіб для лікування пацієнтів із МДД, які мають нонсенс-мутацію, — трансларна (аталурен). На відміну від інших ліків, що лише зміцнюють м'язи, аталурен відновлює порушений синтез білків. Трансларну випускають у формі саше для приготування оральної суспензії, кожне з яких містить 125, 250 або 1000 мг аталурену. Препарат рекомендують для застосування в дітей віком від 2 років, які мають нонсенс-

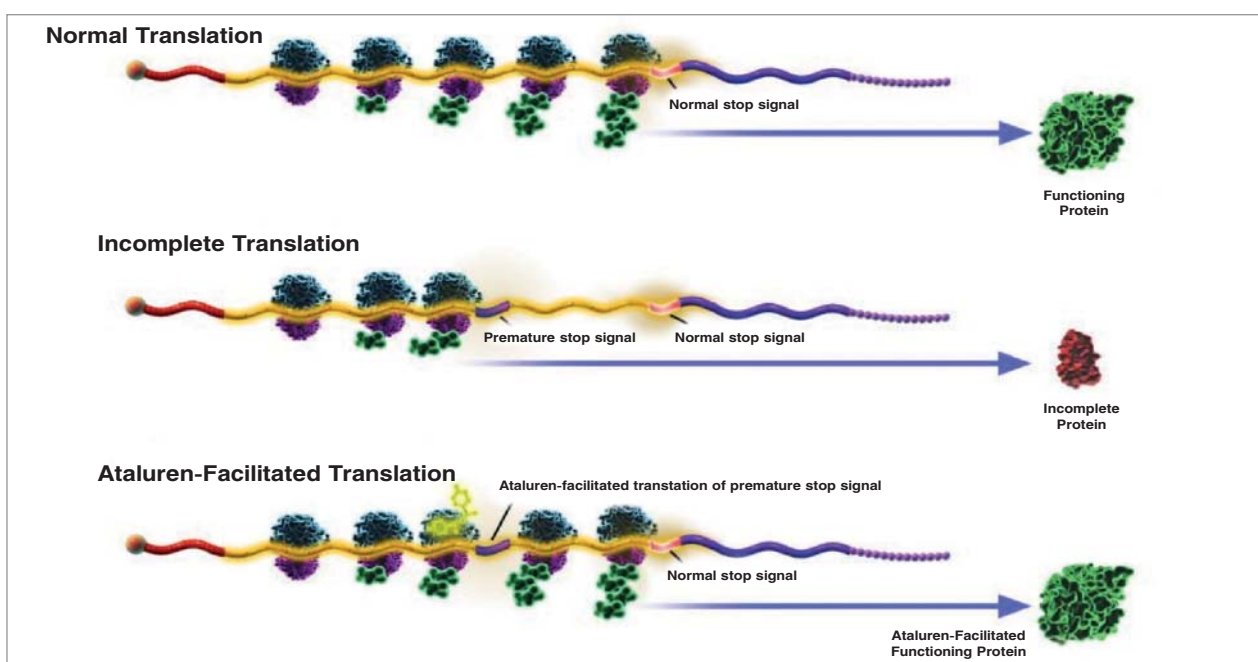


Рис. Схема механізму дії аталурену (<https://www.ptcbio.com>)



Таблиця

**Препарати для лікування м'язової дистрофії Дюшена**

Препарат	Хімічна природа	Механізм дії	Введення	Стадія досліджень	Дозування	Ефективність
Eteplirsen	PMO ASON	Пропускання екзона 51	в/в	3	30–50,0 мг/кг 1 раз/тиждень протягом 60 хв в/в інфузії, 24 тижні	Показано збільшення дистрофіна в біоптатах двоголового м'яза плеча, достовірне поліпшення результатів тесту 6-хвилинної ходьби
Ataluren	Похідне оксидіазолу бензойної кислоти	Супресія передчасного стоп-кодона	в/в	3	40 мг/кг/добу протягом 48 тижнів	Достовірне поліпшення результатів тесту 6-хвилинної ходьби
Drisapersen	2'-O-methyl phosphorothioate ASON	Пропускання екзона 51	в/в	3	6 мг/кг/тиждень протягом 48 тижнів	Достовірне поліпшення результатів тесту 6-хвилинної ходьби
Ezutromid	Похідне бензоксизолу	Індукція експресії утروفіна	Немає даних	2	Дані не опубліковані	Відсутні дані
NS-065	PMO ASON	Пропускання екзона 53	Немає даних	2	Відсутні дані	На 10 пацієнтах показано збільшення рівня дистрофіна

мутацію гена MDD. Добову дозу ділять на три застосування. Препарат змішують із 30 мл рідини (вода, сік, молоко) або 3 столовими ложками напівтвердої їжі (йогурт або яблучне пюре). Рекомендують застосовувати дозу 10 мг/кг уранці, 10 мг/кг удень і 20 мг/кг на ніч (загальна добова доза — 40 мг/кг). Безпечність препарату для дітей віком від 6 міс. до 2 років і масою тіла до 12 кг не доведена, але проміжні результати досить обнадійливі. Під час лікування аталуреном рекомендують контролювати рівень холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїдів високої та низької щільності, а в пацієнтів, які отримують паралельно кортикостероїди, — контролювати артеріальний тиск [7]. Механізм дії аталурену наведено на рисунку.

У таблиці наведено препарати для лікування МДД, клінічні дослідження яких проводять у теперішній час [6, 7, 16, 19].

У 2016 р. FDA схвалило другий препарат для лікування МДД — етеплірсен (Exondys 51), що посилює синтез дистрофіна завдяки відновленню рамки зчитування при трансляції гена DMD, завдяки пропусканню екзона 51, який містить мутації. Етеплірсен може застосовуватися у близько 14% пацієнтів із МДД [16].

На сьогодні продовжують досліджувати голодірсен, спрямований на лікування МДД шляхом пропуску екзона 53. У планах розробників охопити не менше 80% пацієнтів із МДД, однак під кожний генотип цього захворювання слід створити власний препарат.

Терапія кортикостероїдами є одним із ключових важелів позитивного впливу на перебіг МДД у дітей. Однак для запобігання побічними реакціями їх застосування має бути адекватним. Використання кортикостероїдів є дуже важливим

у лікуванні МДД, тому слід якнайраніше обговорити цю терапію з родиною. Кортикостероїди — єдині лікарські засоби, що гальмують погіршення м'язової сили і рухової активності при МДД. Мета застосування кортикостероїдів — пролонгувати період самостійної ходьби і запобігти серцево-легеневим ускладненням. Також ці препарати знижують ризик розвитку сколіозу [11].

Оптимальний час для початку лікування кортикостероїдами — коли рухові функції знаходяться у «фазі плато», тобто коли рухові навички не поліпшуються, але ще не погіршуються. Це зазвичай відбувається у віці 4–6 років. Не рекомендують кортикостероїди дітям, які ще перебувають на етапі придбання рухових навичок, особливо до 2 років.

Початок лікування кортикостероїдами пацієнтів, які не можуть пересуватися самостійно, потребує індивідуального підходу з урахуванням усіх факторів ризику. Хворим, які отримували кортикостероїди в період можливості самостійної ходьби, багато фахівців рекомендують продовжити лікування. Після втрати здатності самостійно пересуватися рекомендують підтримувати збереження м'язової сили у верхніх кінцівках, уповільнити прогресування сколіозу і погіршення дихальної та серцевої функцій.

Найчастіше призначають два види кортикостероїдів: преднізолон і дефлазакорт. Вважають, що ефективність дії цих препаратів аналогічна. Вибір залежить від доступності лікарського засобу в певній країні, фінансових можливостей сім'ї, способу застосування і побічних реакцій. Преднізолон має перевагу завдяки нижчій вартості і застосовується в таблетках та у формі розчину. Для пацієнтів, що мають тенденцію до ожиріння, застосування дефлазакорту

має перевагу над преднізолоном. Фахівці вважають за краще застосовувати щодня кортикостероїди перед іншими режимами приймання [3].

Рекомендована початкова доза преднізолону — 0,75 мг/кг/добу, а дефлазакорту — 0,9 мг/кг/добу, повну дозу застосовують уранці [3]. При ММД гормональну терапію призначають на постійній основі.

У деяких дітей спостерігають короткочасні поведінкові побічні реакції (гіперактивність, перепади настрою) протягом кількох годин після застосування медикаментів, у такому разі рекомендують застосовувати препарати у денний час.

Для ходячих пацієнтів добову дозу зазвичай збільшують, допоки дитина не набере масу 40 кг. Максимальну дозу преднізолону обмежують приблизно до 30 мг/добу, а дефлазакорту — до 36 мг/добу.

Сидячі хворі, які отримують кортикостероїди тривало, зазвичай мають масу понад 40 кг, і дозу преднізолону часто знижують до 0,3–0,6 мг/кг/добу. Рішення про дозування кортикостероїдів переглядають під час кожного візиту до лікаря, на основі результатів проведених аналізів і з урахуванням побічних ефектів.

Фахівці перевірили ряд інших медикаментів і харчових добавок, застосовуваних лікарями або батьками при МДД. Оцінку подібних препаратів провели за критеріями безпечності та ефективності дії:

- не рекомендоване застосування оксандролону (анаболічний стероїд);
- клінічно не підтвержене використання ботулотоксину для лікування контрактур у хворих МДД;
- клінічні випробування показали відсутність ефекту застосування креатину хворими МДД;
- інші харчові добавки і медикаменти, які іноді застосовують при МДД, у тому числі кофермент Q10, карнітин, амінокислоти (глутамін, аргінін), антиоксиданти (риб'ячий жир, вітамін Е, екстракт зеленого чаю, пентоксифілін), а також екстракти трав і рослинні екстракти, поки не мають однозначних позитивних або негативних рекомендацій, з причини недостатності даних, опублікованих у науковій літературі.

Дітям із нервово-м'язовими захворюваннями проводять активне відновне лікування для попередження тяжких інвалідизуючих ускладнень. З медикаментозного лікування, крім патогенетичного, використовують сим-

птоматичне, спрямоване на поліпшення процесів живлення в м'язах, корекцію порушень м'язового тону, утримання кінцівок від контрактур, підтримання постави.

Хворі із МДД потребують різних видів реабілітації протягом усього життя. Її призначають лікарі ЛФК, фізіотерапевти, фахівці з трудотерапії, що мають підготовку в області лікування нервово-м'язових захворювань. Деяким дітям може знадобитися допомога реабілітологів, ортопедів, підбір візків для пересування та інших засобів догляду і предметів для підтримки життєдіяльності, а також допомога хірургів-ортопедів [3, 4, 5].

Підтримка м'язової сили, тону м'язів і профілактика контрактур суглобів є важливою частиною процесу реабілітації. Метою розтягнення суглобів є збереження рухових функцій і забезпечення комфорту під час руху. Схему проведення розтягнень складає фізіотерапевт (лікар ЛФК), яку слід ввести до щоденного режиму родини.

Існує багато факторів при МДД, що зумовлюють розвиток тугорухомості суглобів. Суглоби стають менш еластичними через обмежену рухливість і внаслідок незбалансованої роботи м'язів (один м'яз може бути сильнішим за інший). Важливо сприяти рухливості у суглобах, оскільки це підтримує функціонування м'язів і суглобів на найкращому рівні, запобігає розвитку стійких деформацій і трофічних порушень. Розтягнення слід проводити щонайменше 4–6 разів на тиждень із використанням різних видів техніки, яким фізіотерапевт навчає членів родини. На ранніх етапах захворювання важливим є регулярне розтягнення гомілок, колін і стегон, а надалі — верхніх кінцівок, особливо пальців, зап'ясть, ліктів і плечей.

У Києві 8 лютого 2019 року відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Українська школа міології», на якій представлено лекції провідних українських та іноземних дослідників, обговорено сучасні підходи до діагностики ММД, зокрема, оптимальні режими терапії кортикостероїдами та їх поєднання з аталуреном.

## Висновки

Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена є одним із тяжких орфанних захворювань, у лікуванні якого останніми роками досягли значного прогресу. На жаль, «наріжним каменем» у розробленні таргетного лікування МДД є великий розмір гена дистрофіна та значний

генетичний поліморфізм захворювання. Відомо, що МДД є захворюванням зі значною кількістю спорадичних випадків (1 на 10 тис. статевих клітин), тому його не можна елімінувати за допомогою генетичного скринінгу. За такої ситуації розробка нових методів лікування набуває особливого значення. Терапія кортикостероїдами дає змогу протягом тривалого часу зберегти м'язову силу та рухові навички в пацієнтів із МДД, а розробка аталурену дає

надію пацієнтам із нонсенс-мутацією. Комбіноване застосування цих методів сприяє більш позитивним результатам, однак нонсенс-мутація має місце лише в 10–15% пацієнтів із МДД. Застосування ствольових клітин і препаратів, що дозволяють оминати ушкоджені екзони при синтезі дистрофіна, є перспективним у розвитку терапії МДД.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Yevtushenko S, Shaimurzin M, Yevtushenko O, Yevtushenko I. (2014). Neuromuscular diseases in children. Donetsk: Knowledge: 218. [Евтушенко СК, Шаймурзин МР, Евтушенко ОС, Евтушенко ИС. (2014). Нейромышечные заболевания у детей. Донецк: Ноулидж: 218].
2. Kasatkina LF, Gilvanova OV. (2010). Electromyographic research methods in the diagnosis of neuromuscular diseases. Needle electromyography Moscow: 416. [Касаткина ЛФ, Гильванова ОВ. (2010). Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. Москва: 416].
3. Birnkrant D, Bushby K, Bann C et al. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 17 (3): 251–267. doi:10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
4. Birnkrant D, Bushby K, Bann C et al. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: Respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 17 (4): 347–361. doi:10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
5. Birnkrant D, Bushby K, Bann C et al. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* February. doi:10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
6. Bloetzer C. (2012). Therapeutic trials for Duchenne muscular dystrophy: between hopes and disappointments. *Rev Med Suisse.* 8 (329): 409–412.
7. Bushby K, Finkel R et al. (2014). Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve.* 50 (4): 477–487.
8. Crone M, Mah J. (2018, Jun 23). Current and Emerging Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy. *Curr Treat Options Neurol.* 20 (8): 31. doi: 10.1007/s11940-018-0513-6.
9. Echevarria L, Aupy P, Goyenville A. (2018). Exon-skipping advances for Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mol Genet.* 27: 163–172. doi: 10.1093/hmg/ddy171.
10. Falzarano M.S. et al. (2015). Duchenne: From Diagnosis to Therapy. *Molecules,* 20 (10): 18168–18184.
11. Goto M, Komaki H, Takeshita E et al. (2016). Long-term outcomes of steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Brain Dev.* 38 (9): 785–791.
12. Haas J, Katus H, Meder B. (2011). Next-generation sequencing entering the clinical arena. *Mol Cell Probes.* 25 (5–6): 206–211. doi: 10.1016/j.mcp.2011.08.005.
13. Josef Zamecnik. (2018). Pathophysiology and the role of muscle biopsy in vacuolar myopathies: hunting for hidden clues. *Proc. the 4 EAN Congress Lisbon (Portugal).* URL: www.musclegenetale.fr.
14. Jumah MA, Muhaizea MA et al. (2019). Current management of Duchenne muscular dystrophy in the Middle East: expert report. *Neurodegener Dis Manag.* 9 (3): 123–133. doi:10.2217/nmt-2019-0002.
15. Lee T, Takeshima Y et al. (2014). Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *J Hum Genet.* 59: 46–50. doi:10.1038/jhg.2013.119.
16. Lim K, Maruyama R et al. (2017). Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther.* 11: 533–545. doi:10.2147/DDDT.S97635.
17. Mah J. (2016). Current and emerging treatment strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 12 (3): 1795–1807.
18. Mosqueira M, Zeiger U et al. (2013). Cardiac and Respiratory Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy and the Role of Second Messengers. *Medicinal Research Reviews.* 33 (5): 1174–1213.
19. Muntoni F, Tejura B et al. (2019). A Phase 1b Trial to Assess the Pharmacokinetics of Ezutromid in Pediatric Duchenne Muscular Dystrophy Patients on a Balanced Diet. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 8 (7): 922–933.
20. Nowak KJ, Davies KE. (2004). Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO Rep.* 5 (9): 872–876. doi:10.1038/sj.embor.7400221.
21. Polavarapu K. (2016). Muscle MRI in Duchenne muscular dystrophy: Evidence of a distinctive pattern. *Neuromuscul Disord.* 26 (11): 768–774. doi: 10.1016/j.nmd.2016.09.002. [Epub 2016 Sep 5].
22. Ryder S, Leadley RM et al. (2017). The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 12 (1): 79. doi:10.1186/s13023-017-0631-3.
23. Srivastava G, Srivastava P. (2018). Application of Multiplex PCR for Detection of Duchenne Muscular Dystrophy: A Childhood Neuromuscular Disorder. *J Neurol Neurosci.* 9: 262. doi: 10.21767/2171-6625.1000262.
24. Venugopal V, Pavlakis S. (2019, Jan). Duchenne Muscular Dystrophy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/> [Updated 2019 Nov 15].
25. Yang X. (2012). Stem cell transplantation for treating Duchenne muscular dystrophy: A Web of Science-based literature analysis. *Neural Regen Res.* 7 (22): 1744–1751. doi:10.3969/j.issn.1673-5374.2012.22.010.
26. Yang YM, Yan K, Liu B et al. (2019). Comprehensive genetic diagnosis of patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy (DMD/BMD) and pathogenicity analysis of splice site variants in the DMD gene. *J Zhejiang Univ Sci B.* 20 (9): 753–765. doi:10.1631/jzus.B1800541.

## Відомості про авторів:

**Кирилова Людмила Григорівна** — д. мед.н., науковий керівник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Бубряк Маріана Емерівна** — аспірант відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Мірошников Олександр Олександрович** — к. мед.н., ст.н.с. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Юзва Олександр Олександрович** — мол.н.с. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Берегела Ольга Василівна** — лікар-інтер відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Яворська О.Л.** — відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 26.10.2019 р.; прийнята до друку 01.03.2020 р.

## Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титольної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (\*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

**Структура матеріалу:** вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

**Реферат** є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводились відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

**Наприклад:** «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

**Перший (основний) варіант** наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

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

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

**Приклади оформлення літературних джерел:**

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

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

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та 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.

**Приклад:** «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер 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*





*fosfomycin trometamol*  
саше, гранули 3,0 г

## ЕФЕКТИВНІСТЬ СТОСОВНО ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

- Має широкий антибактеріальний спектр
- Відсутність перехресної стійкості з іншими антибіотиками
- Створює терапевтичні концентрації в сечі, що зберігаються тривалий час після одноразового прийому
- Ефективність санації СВШ
- Перешкоджає адгезії мікроорганізмів до уротелію

**ФОСФОМЕД. Склад:** 1 саше містить фосфоміцину (в формі трометамолу) 3 г. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину з апельсиново-мандариновим запахом. **Фармакологічні властивості.** Фосфоміцин антибіотик широкого спектра дії. **Показання.** Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у дорослих та дівчат віком від 12 років. Профілактика інфікування сечовивідних шляхів під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 10 мл/хв). Застосування пацієнтам, що перебувають на гемодіалізі. Дитячий вік до 12 років. **Особливості застосування.** Препарат містить сахарозу. Пацієнтам з непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозним мальабсорбційним синдромом або дефіцитом сахарози-ізомальтази не слід застосовувати цей лікарський засіб. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** У період вагітності пероральне застосування препарату у разовій дозі є можливим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньо нащеп (за 2-3 години до або через 2-3 години після їди), бажано перед сном після випорожнення сечового міхура. Вміст саше розчинити у склянці води та одразу випити. Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів. Звичайна разова доза дорослим та дівчатам віком від 12 років у гострій фазі захворювання становить 1 саше (3 г) одноразово. **Профілактика інфікування сечовивідних шляхів під час діагностичних процедур та хірургічних втручань.** Препарат застосовувати дорослим у дозі 1 саше (3 г) за 3 години до втручання та повторно 1 саше (3 г) через 24 години після втручання. **Діти.** Можливе застосування для лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у дівчат віком від 12 років. **Побічні реакції.** До найбільш частих побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину належать порушення роботи травного тракту, в основному діарея. Ця явища найчастіше нетривалі та проходять самостійно. Детальна інформація стосовно можливих побічних дій міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Категорія вивільнення.** За рецептом. **Виробник.** УОРІД МЕДИЦИН ПЛАН САН. ВЕ. ТДЖ. А.Ш., Туреччина. **Завантаж.** УОРІД МЕДИЦИН ПЛАН, РП/А/А/16711/01/01 зі змінами. Наказ МОЗ України №1141 від 13.06.2018 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



**WORLD MEDICINE**  
Pharmaceutical Company

Додаткова інформація за тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

# Сорбіфер Дурулес

- Рекомендований для лікування та профілактики залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних та жінок, що годують груддю<sup>1, 2, 3, 4</sup>
- Краще переноситься завдяки технології повільного вивільнення<sup>2, 3</sup>



**ПОКАЗАННЯ:** профілактика і лікування залізодефіцитної анемії  
**СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ:** 1–2 таблетки на добу<sup>5</sup>

1. Хаскіна С.В., І.Г. Юрданова «Залізодефіцитні анемії та вагітність», Здоров'я жінки №4/2010. 2. Ю.В.Марушко «Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі», Здоров'я України «Педіатрія. Акушерство. Гінекологія». №1/2010. 3. Ю.В. Давидова «Профілактика і лечение залізодефіцитної анемії препаратом Сорбіфер Дурулес у вагітних жінок з порушеннями тиреоїдного гомеостазу», Здоровье женщины, №6/2009. 4. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 709 від 02.11.2015 р. 5. Інструкція для медичного застосування.

**Склад.** 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (еквівалент 100 мг Fe II), 60 мг аскорбінової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Антианемічні засоби; препарати заліза, різні комбінації. В03А Е10. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. **Побічні реакції.** Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. № UA/0498/01/01. **Інформація для професійної діяльності лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.** Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.  
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

