

ISSN: 2706-8757

Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

4(96)2023

Наш підписний індекс 22811



АКУШЕРСТВО

ГІНЕКОЛОГІЯ

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2023

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
ME
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498)08)80
+3 097 110)34)20
pediatr@medexpert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»



«Український
журнал
Здоров'я
жінки»



«Сучасна педіатрія.
Україна»



«Хірургія
дитячого віку.
Україна»



Всі журнали включені у Перелік наукових фахових видань України (категорії А та Б), у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Березенко В.С. (м. Київ, Україна)	Задорожна Т.Д. (м. Київ, Україна)	Медведев М.В. (м. Дніпро, Україна)
Боброва В.І. (м. Київ, Україна)	Зайченко Г.В. (м. Київ, Україна)	Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Булаченко О.В. (м. Вінниця, Україна)	Зелінська М. (м. Вроцлав, Польща)	Няньковський С.Л. (м. Львів, Україна)
Волоха А.П. (м. Київ, Україна)	Знаменська Т.К. (м. Київ, Україна)	Огородник А.О. (м. Київ, Україна)
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ, Україна)	Камінський В.В. (м. Київ, Україна)	Рудзевичене О. (м. Вільнюс, Литва)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)	Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)	Слепов О.К. (м. Київ, Україна)
Говсеев Д.О. (м. Київ, Україна)	Лаббе Андре (Клермон-Ферран-д'Естенд, Франція)	Уманець Т.Р. (м. Київ, Україна)
Гордієнко І.Ю. (м. Київ, Україна)	Лазоришинєць В.В. (м. Київ, Україна)	Хусаїн Ш. (Лондон, Великобританія)
Губертус фон Фосс (м. Мюнхен, Німеччина)	Лапшин В.Ф. (м. Київ, Україна)	Чернишов В.П. (м. Київ, Україна)
Дронов О.І. (м. Київ, Україна)	Ліві П. (Флоренція, Італія)	
Дубров С.О. (м. Київ, Україна)	Лиманська А.Ю. (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 № 15 від 21.12.2023

Підписано до друку 26.12.2023

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;
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. №27.12/01 від 27.12.2023
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

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

«Український журнал Перинатологія і Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: Scopus, DOAJ, BASE, Sherpa Romeo, Hinary, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), «Джерело».

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

UKRAINIAN JOURNAL
OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-SHEAF

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

DEPUTY HEAD EDITOR:

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

SCIENTIFIC ADVISER:

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

ACADEMIC SECRETARY:

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

PROJECT DIRECTOR

Bakhtiarova Dana Olegivna

EXECUTIVE EDITOR

Sheiko Irina Olexandrivna

LAYOUT AND DESIGN

Shcherbatykh Vlododymyr Stanislavovych

EDITORIAL BOARD:

Berezhenko V.S. (Kyiv, Ukraine)	Zadorozhna T.D. (Kyiv, Ukraine)	Medvedev M.V. (Dnipro, Ukraine)
Bobrova V.I. (Kyiv, Ukraine)	Zaichenko G.V. (Kyiv, Ukraine)	Nakonechna A. (Great Britain)
Bulavenko N.V. (Vinnytsia, Ukraine)	Znamenska T.K. (Kyiv, Ukraine)	Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)	Zelinska M. (Wroclaw, Poland)	Ogorodnyk A.O. (Kyiv, Ukraine)
Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	Kaminskiy V.V. (Kyiv, Ukraine)	Rudzeviciene O. (Vilnius, Lithuania)
Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)	Kyrylova L.G. (Kyiv, Ukraine)	Sliepov O.K. (Kyiv, Ukraine)
Govseev D.O. (Kyiv, Ukraine)	Labbe A. (Clermont-Ferrand-d'Estend, France)	Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Gordienko I.Yu. (Kyiv, Ukraine)	Lazorishinets V.V. (Kyiv, Ukraine)	Husain S. (London, Great Britain)
Hubertus Von Voss (Munhen, Germany)	Lapshyn V.F. (Kyiv, Ukraine)	Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)
Dronov O.I. (Kyiv, Ukraine)	Livi P. (Florence, Italy)	
Dubrov S.O. (Kyiv, Ukraine)	Limanska A.Yu. (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 ІП 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. 15, 21.12.2023
Passed for printing 26.12.2023

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC,
«Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics»,
p/b 80, Kyiv, 04211, Ukraine,
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua;
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. 27.12/01, 27.12.2023
Printed in the «Aurora-print» printing house,
5, Prichalnaya Str., Kyiv, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00 No. 777897 from 06.07.2009 y.

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

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

Scopus, DOAJ, Hinari, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS
Scientific and Practical journal

4 (96) 2023

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Антипкін Ю.Г., Марушко Р.В.,
Дудіна О.О., Бондаренко Н.Ю.,
Полянська Л.О.*

**Аналіз інтегральної
ефективності медичної
допомоги матерям і дітям**

*Булавенко О.В., Остап'юк Л.Р.,
Рудь В.О., Волошиновський О.С.,
Малий Т.С.*

**Сучасні методи діагностики
патології вагітності та
післяпологового періоду
(англійською)**

*Гордієнко І.Ю., Нікітччина Т.В.,
Ващенко О.О., Тарапунова О.М.,
Величко А.В., Раченко К.В.,
Гребініченко Г.О.*

**Результати комплексних
пренатальних обстежень за
наявності дисбалансу хромосоми
21 у плода**

*Подольський Вл.В., Шпортенко І.А.,
Пустовалова О.І.*

**Вплив вживання психоактивних
речовин та інфекцій, що
передаються статевим шляхом,
на цитологічний стан шийки матки**

Цмур О.В., Гецько Н.В.

**Функція щитоподібної залози
у вагітних з антитілами до
тиреоїдної пероксидази**

*Прилуцька А.Б., Мартинова Л.І.,
Авраменко С.О., Ярошчук О.Б.,
Павлюченко К.С., Говсеєв Д.О.*

**Стан загального імунітету
в породілей із гнійними ранами
під час воєнних дій**

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

6 *Antypkin Y.G., Marushko R.V.,
Dudina O.O., Bondarenko N.Y.,
Polianska L.O.*

**Analysis of the integral
efficiency of medical assistance
for mothers and children**

15 *Bulavenko O.V., Ostapiuk L.R.,
Rud V.O., Voloshinovskii A.S.,
Malyi T.S.*

**Modern methods
of the diagnostic of pathology
of pregnancy and the postpartum
period (in English)**

24 *Gordienko I.Yu., Nikitchina T.V.,
Vashchenko O.O., Tarapurova O.M.,
Velychko A.V., Rachenko K.V.,
Grebiniuchenko G.O.*

**Results of complex prenatal
examinations in cases
of chromosome 21 imbalance
in the fetus**

32 *Podolskyi Vl.V., Shportenko I.A.,
Pustovalova O.I.*

**Influence of psychoactive
substance use and sexually
transmitted infections on the
cervical cytology**

37 *Tsmur O.V., Getsko N.V.*

**Thyroid function in pregnant
women with thyroid peroxidase
antibodies**

44 *Prylutska A.B., Martynova L.I.,
Avramenko S.O., Yaroshchuk O.B.,
Pavliuchenko K.S., Govsieiev D.O.*

**The state of general immunity
in women in labor with purulent
wounds during hostilities**

Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю.
Роль корекції ендотеліальної дисфункції в комплексній профілактиці гіпертензивних ускладнень вагітності

50 *Davydova Ju.V., Lymanska A.Yu.*
The role of endothelial dysfunction correction in comprehensive prevention of hypertensive complications of pregnancy

Ляшко М.Б., Говсєєв Д.О.
Вплив гідрогелевих пов'язок на процес репарації епісіотомної рани

57 *Liashko M.B., Govsieiev D.O.*
The effect of hydrogel dressing on the process of episiotomy wound healing

Мірошников О.О.
Пренатальні, перинатальні та неонатальні фактори ризику народження дітей з епілептичними енцефалопатіями

64 *Miroshnykov O.O.*
Prenatal, perinatal and neonatal birth risk factors of children with epileptic encephalopathies

Ліхачов В.К., Тарановська О.О.
Зміни рівнів про- і протизапальних цитокінів у жінок із хронічним ендометритом та можливість медикаментозної корекції цих рівнів на прекоцепційному етапі

71 *Likhachov V.K., Taranovska O.O.*
Changes in levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with chronic endometritis and the possibility of medically correcting these levels at the preconception stage

Подольський Вл.В., Бугро В.В., Донської Б.В.
Вплив тютюнопаління на імунну відповідь та сприйнятливність жінок до інфекцій, що передаються статевим шляхом

77 *Podolskyi Vl.V., Bugro V.V., Donskoy B.V.*
Influence of smoking on immune response and susceptibility of women to sexually transmitted infections

Волошин О.М.
Комплексна оцінка постнатальних факторів ризику рекурентних респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку

81 *Voloshin O.M.*
A comprehensive assessment of postnatal risk factors associated with recurrent respiratory infections in preschool children

Ляховська Т.Ю., Громова А.М., Кетова О.М., Смаглиук Л.В., Ляховська А.В.
Особливості фізичного і статевого розвитку та стан кісткової тканини у дівчат підліткового віку

91 *Liakhovska T.Yu., Hromova A.M., Ketova O.M., Smagliuk L.V., Liakhovska A.V.*
Features of physical and sexual development and the state of bone tissue in adolescent girls

ОГЛЯДИ

Іщенко Г.І.
Психоемоційні розлади у вагітних та породіль. Аналітичний огляд та практичні сторони проблеми в Україні

REVIEWS

100 *Ischenko G.I.*
Psychoemotional disorders in pregnant women and women in childbirth. Analytical review and practical aspects of the problem in Ukraine

Петренко Є.В., Пампуха О.О.
Мелатонін: роль у патогенезі передчасних пологів та вплив на перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей (огляд літератури)

106 *Petrenko E.V., Pampukha O.O.*
Melatonin: role in the pathogenesis of premature birth and influence on perinatal outcomes in premature babies (literature review)

Слепов О.К., Скрипченко Н.Я.,
Пономаренко О.П., Мигур М.Ю.,
Знак К.Л.

**Перспективи
внутрішньоутробного лікування
запальних змін евістрованих
органів при гастрошизисі у плодів
(огляд літератури)**

Лісовська Г.М.

**Сучасні підходи до вакцинації
в дітей з різними варіантами
первинних та вторинних
імунодефіцитів (огляд літератури)**

Никитюк С.О., Кучма П.М.,
Кіто В.В., Левенець С.С.,
Гаріян Т.В., Якимчук Ю.Б.

**Мультисистемний запальний
синдром MIS-C у дітей після
перенесеної інфекції COVID-19**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Біла В.В., Говсьєєв Д.О.,
Тишкевич В.М., Вапелник С.М.,
Глебова-Ободовська С.В.,
Загородня О.С.

**Клінічне спостереження
тератоми головного мозку
новонародженого**

Крамарьов С.О.

**Лайм-кардит у підлітка (клінічний
випадок)**

Лембрик І.С., Дутчак Г.М.,
Жиляк О.В., Цицюра О.О.,
Костирко Н.І.

**Інфекційна еритема та феномен
Рейно в дитини після перенесеної
коронавірусної хвороби: опис
клінічного випадку**

ПЕДАГОГІКА

Василечко М.М., Лісецька І.С.,
Кочержат О.І.

**Студентоцентрична
спрямованість у медичному
освітньому просторі України на
прикладі Івано-Франківського
національного медичного
університету**

114 *Slieпов O.K., Skripchenko N.Y.,
Ponomarenko O.P., Migur M.Iu.,
Znak K.L.*

**Prospects of intrauterine treatment
of inflammatory changes of
enteric organs in gastroschisis in
fetuses, in experimental conditions
(literature review)**

120 *Lesovskaya A.N.*

**Modern approaches to vaccination
in children with different types
of primary and secondary
immunodeficiencies (literature
review)**

128 *Nykytyuk S.O., Kuchma P.M.,
Kito V.V., Levenets S.S.,
Hariyan T.V., Yakymchuk Yu.B.*

**Multisystem inflammatory
syndrome MIS-C in children
after COVID-19 infection**

CLINICAL CASE

136 *Bila V.V., Govsieiev D.O.,
Tyshkevich V.M., Vapelnik S.M.,
Hliebova-Obodovska S.V.,
Zahorodnya O.S.*

**Clinical observation
of teratoma of the brain
of a newborn**

140 *Kramarov S.O.*

**Lyme carditis in an adolescent
(clinical case)**

145 *Lembryk I.S., Dutchak H.M.,
Zhyliak O.V., Tsytsiura O.O.,
Kostyrko N.I.*

**Erythema infectiosum and
Raynaud's phenomenon in a
child after a coronavirus disease:
description of a clinical case**

PEDAGOGICS

151 *Vasylechko M.M., Lisetska I.S.,
Kocherzhat O.I.*

**Student-centred orientation
in the medical educational space
of Ukraine on the example
of Ivano-Frankivsk national
medical university**

УДК 616-082-055.2-053.2

Ю.Г. Антипкін, Р.В. Марушко, О.О. Дудіна,
Н.Ю. Бондаренко, Л.О. Полянська

Аналіз інтегральної ефективності медичної допомоги матерям і дітям

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 6-14; doi: 10.15574/PP.2023.96.6

For citation: Antypkin YG, Marushko RV, Dudina OO, Bondarenko NY, Polianska LO. (2023). Analysis of the integral efficiency of medical assistance for mothers and children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 6-14; doi: 10.15574/PP.2023.96.6.

Ефективне формування та підтримка здоров'я матерів і дітей, що визначають фундаментальну основу формування здоров'я майбутнього суспільства і людства, обороноздатність, трудовий резерв та інтелектуальний потенціал країни, можливе лише за наявності ефективних систем охорони здоров'я.

Мета — проаналізувати інтегральну ефективність медичної допомоги матерям і дітям на підставі визначення переліку та вагового внеску окремих показників структурної ефективності в інтегральний коефіцієнт.

Матеріали та методи. На основі даних загальної і медичної статистики України здійснено структуризовану за окремими компонентами оцінку інтегральної ефективності медичної допомоги матерям і дітям. Використано методи системного підходу, структурно-логічного, епідеміологічного аналізу, математичний, моделювання.

Результати. Дані проведеного аналізу діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини України у 2021 році свідчать про достатній, вищий за середній, рівень досягнення запланованих результатів — коефіцієнт комплексної оцінки (ККО) становить 0,79 із коливанням у розрізі компонентів від високого рівня (0,89 за результатами структури) до вищого за середній (0,76 за показниками процесу та 0,78 за показниками результативності).

За даними геопросторового аналізу, лідерами інтегральної ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини з високим рівнем ККО ($\geq 0,80$), що свідчить про достатню ефективність медичної допомоги матерям і дітям, стали Тернопільська, Чернівецька, Львівська, Івано-Франківська, Сумська області і м. Київ. Аутсайдерами інтегральної ефективності медичної допомоги матерям і дітям із середнім рівнем ККО (0,61–0,69), що потребують прийняття управлінських рішень із питань ефективнішої їхньої діяльності, стали Донецька та Херсонська області.

Найбільш проблемними індикативними показниками діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини ККО є рівень материнської смертності (коефіцієнт досягнення нормативного значення — КДНЗ) = 0,00, частота кесаревого розтину (КДНЗ=0,37), частота мало вагових новонароджених (КДНЗ=0,50), індекс неонатального трансферу (КДНЗ=0,60).

Висновки. Розроблений інструментарій інтегральної оцінки ефективності медичної допомоги матерям і дітям дає змогу забезпечити на уніфікованій основі об'єктивне оцінювання і моніторинг її в цілому, у розрізі регіонів і за окремими компонентами з розробленням заходів впливу на виявлені проблеми та їхню імплементацію в діяльність служби охорони здоров'я матері і дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інтегральна оцінка, показники, структуризація, ефективність, компоненти, матері, діти.

Analysis of the integral efficiency of medical assistance for mothers and children

Y.G. Antypkin, R.V. Marushko, O.O. Dudina, N.Y. Bondarenko, L.O. Polianska

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

Effective formation and support of the health of mothers and children, which determine the fundamental basis of the formation of the health of the future society and humanity, defense capability, labor reserve and intellectual potential of the country, possible only in the presence of effective health care systems.

Purpose — to conduct an analysis of the integral efficiency of medical care for mothers and children based on the definition of the list and the weighted contribution of individual indicators of structural efficiency to the integral coefficient.

Materials and methods. Based on the data of general and medical statistics of Ukraine, a structured assessment of the integrated effectiveness of medical care for mothers and children was carried out by individual components. The methods of systematic approach, structural-logical, epidemiological analysis, mathematical, and modeling are used.

Results. The data of the analysis of the activities of the maternal and child health service of Ukraine in 2021 indicate a sufficient, above average level of achievement of the planned results — the comprehensive assessment ratio (CAR) is 0.79, with fluctuations by component from high (0.89 for the structure results) to above average (0.76 for the process indicators and 0.78 for the performance indicators).

According to the geospatial analysis, the leaders in integrated maternal and child health service performance with high level of CAR (≥ 0.80), indicating sufficient effectiveness of maternal and child health care, are Ternopil, Chernivtsi, Lviv, Ivano-Frankivsk, Sumy Oblasts and the city of Kyiv. Donetsk and Kherson Oblasts became outsiders in terms of integrated effectiveness of medical care for mothers and children with an average level of CAR (0.61–0.69), requiring management decisions on their more efficient operation.

The most problematic indicative indicators of maternal and child health services with a low and below-average level of the coefficient of achievement of results are the level of maternal mortality CAR (ratio of achievement of the standard value — RASV) = 0.00, the frequency of cesarean section (RASV=0.37), the frequency of low birth weight newborns (RASV=0.50), neonatal transfer index (RASV=0.60).

Conclusions. The developed toolkit for integral assessment of the effectiveness of medical care for mothers and children allows for objective assessment and monitoring of the overall system, by region and by individual components on a unified basis, with the development of measures to address the identified problems and their implementation in the activities of the maternal and child health service.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: integrated assessment, indicators, structuring, efficiency, components, mothers, children.

Вступ

Здоров'я та якість життя матерів і дітей визначають основу формування здоров'я майбутнього суспільства, обороноздатність, трудовий резерв та інтелектуальний потенціал країни і є не лише фундаментальними потребами, але й основними правами людей. Тому Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила охорону материнства і дитинства однією з основних стратегій у політиці досягнення здоров'я для всіх у Європейському регіоні, що інтегрально закріплено в її програмному документі «Здоров'я-21: Основи політики досягнення здоров'я для всіх у Європейському регіоні». За даними Глобальної стратегії ВООЗ з охорони здоров'я жінок, дітей і підлітків визначено, що інвестиції у здоров'я жінок і дітей мають високу економічну доцільність і забезпечують найкращу гарантію наявності продуктивної робочої сили в майбутньому [5,9]. Збереження життя та здоров'я матерів і дітей є однією з глобальних Цілей сталого розвитку (ЦСР) до 2030 року, до яких доєдналася і Україна. Україна втілює ЦСР з урахуванням національних особливостей, зазначених у Національній доповіді «Цілі сталого розвитку: Україна». Зокрема, національними завданнями третьої ЦСР – Міцне здоров'я і благополуччя – передбачено забезпечення доступності якісної та ефективної медичної допомоги широкому загалу населення, у тому числі матерям і дітям, а основними завданнями визначено зниження до 2030 р. рівня материнської смертності до 11,2 на 100 тис. народжених живими, смертності дітей віком до 5 років до 6–7 на 1000 живонароджених шляхом мінімізації смертності, якій можна запобігти [1,8].

Виконання заданих параметрів наразі потребує оптимізації всієї системи охорони здоров'я, у тому числі медичної допомоги матерям і дітям з оцінкою її ефективності. Вважається, що система заходів щодо оптимізації медичної допомоги взагалі та матерям і дітям зокрема має ґрунтуватися на комплексному аналізі та оцінці як показників здоров'я матерів і дітей, так і особливостей служби охорони здоров'я матері і дитини. Для цього слід розробити інструментарій, що дасть змогу своєчасно отримати і проаналізувати інформацію для прийняття ефективних управлінських рішень щодо мінімізації територіальних диспропорцій та визначення найбільш значущих проблем окремих регіонів [2–4,6,7].

Мета дослідження – проаналізувати інтегральну ефективність медичної допомоги матерям і дітям на підставі визначення переліку та вагового внеску окремих показників структурної ефективності в інтегральний коефіцієнт.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження обрано дані державної та галузевої статистики щодо діяльності закладів охорони здоров'я матері і дитини. Модель аналізу інтегральної ефективності медичної допомоги матерям і дітям розроблено з використанням модифікованого методу кінцевих результатів діяльності закладів та установ медичної допомоги з урахуванням мети й основних завдань функціонування служби охорони здоров'я матері і дитини щодо досягнення певного рівня ефективності за кожним пріоритетом. Запропоновано підхід, який дає змогу згорнути різноманітні індикатори в інтегральний показник структурної ефективності територіальних систем охорони здоров'я матері і дитини через визначення внеску кожного самостійного індикатора (окремої складової), пропорційного його вазі, що визначається експертним шляхом за 10-бальною шкалою. Вибір використовуваних у побудові моделі інтегральної оцінки ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини показників здійснено шляхом спланованого сфокусованого групового інтерв'ювання з урахуванням характеру діяльності закладів та установ медичної допомоги матерям і дітям, їхніх цілей і завдань та конкретних шляхів вирішення. Для забезпечення доступності й достовірності відібрано переважно показники, передбачені формами державної або галузевої статистики.

Нормативні значення показників інтегральної ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини визначено з урахуванням завдань ЦСР, даних надійних досліджень, а за їхньої відсутності – даних розвинених країн або консенсусу спеціалістів. Зазвичай нормативні значення показників визначено такими, щоб для їхнього досягнення була потрібна певна робота щодо мобілізації ресурсів, удосконалення та поліпшення медичної допомоги матерям і дітям. Оцінку кожного показника надано експертами шляхом проведення чисельної оцінки (від 1 до 10 балів), величина якої залежить від актуальності оцінюваного показника, його значення для діяльності служби в цілому і ступеня впливу на нього діяльності

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

служби охорони здоров'я матері і дитини. Бальну оцінку встановлено індивідуально для кожного показника.

Відхилення величини фактичного показника від контрольного значення може бути в бік перевищення або зменшення. Якщо за норму прийнято гранично допустимий рівень показника (наприклад, частота мало вагових новонароджених), то менший щодо норми величини досягнутого результату визначено як позитивний результат, а більший — як негативний. Коли за норму прийнято мінімально достатній рівень показника (наприклад, охоплення дитячого населення профілактичними оглядами), то меншу величину фактичного показника розцінено як негативний результат, а більшу — як позитивний. Тому для кожного показника визначено знак відхилення «+» або «-». Для показників, у яких за норму встановлено гранично допустимий рівень показника, у формулі використано знак «+». У разі прийняття за норму мінімально достатнього рівня показника — знак «-». Після затвердження контрольних показників визначено й оцінку відхилення (у балах) на одиницю виміру. Бальну оцінку одиниці відхилення здійснено шляхом поділу оцінки показника в балах на контрольний (стандартний) показник.

Концептуальною технологією інтегральної ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини передбачено вивчення значення кожного показника залежно від бальної оцінки його нормативного значення. Математичний апарат для розрахунку бальної оцінки фактичного значення окремо взятого показника такий:

$$\Phi = B \pm (K_p - \Phi_n) \times K,$$

де Φ — бальна оцінка фактичного значення показника (фактичний бал); B — бальна оцінка нормативного значення показника (оцінка в балах); K_p — нормативне значення показника (контрольний показник); Φ_n — фактичне значення показника (фактичний показник); K — коефіцієнт значущості для оцінки ступеня відхилення фактичного значення показника від контрольного (бальна оцінка одиниці відхилення).

Бальна оцінка фактичного значення показника не може бути від'ємною величиною і перевищувати величину бальної оцінки нормативного значення показника ($0 < B$). Якщо фактичний бал вищий за бальну оцінку нормативного показника, то для розрахунку кое-

фіцієнта досягнення результатів застосовано бальну оцінку нормативного значення показника, а у разі від'ємної величини бальної оцінки нормативного значення показника застосовано нульове значення. З метою забезпечення наочності ступеня досягнення результатів за окремими показниками нами введено коефіцієнт досягнення нормативного значення (КДНЗ) окремо взятого показника, який розраховано за формулою:

$$\Phi/B = \text{КДНЗ}.$$

Сумарну оцінку інтегральної ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини (коефіцієнт комплексної оцінки — ККО) визначено відношенням реально досягнутої суми балів до суми оцінок нормативних значень показників:

$$\text{ККО} = \sum \Phi / \sum B.$$

За результатами розрахунку інтегральної ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини зроблено висновок про її відповідність градаціям. Градація ККО:

- низький рівень — від 0,00 до 0,49;
- нижчий за середній — від 0,50 до 0,59;
- середній рівень — від 0,60 до 0,69;
- вищий за середній — від 0,70 до 0,79;
- високий рівень — від 0,80 до 0,99.

Такий підхід дав змогу за потреби змінювати склад окремих показників та їхні нормативні значення, при цьому діапазон значень ККО не змінювався.

Методи дослідження: математичний, статистичний, бальної оцінки, аналітичний та системного підходу.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними проведеної за розробленою методикою інтегральної ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини України, у 2021 р. сумарна оцінка фактичних показників у балах становила 159,66 при оцінці нормативу їх у балах — 202, а інтегральна оцінка діяльності за показником ККО дорівнювала 0,79, який оцінено як вищий за середній рівень досягнення запланованих (нормативних) результатів (табл. 1).

При цьому в розрізі компонентів інтегральної ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини України фактичні показники ККО коливалися від високого рівня (0,89 за результатами структури) до вищого за середній (0,78 за показниками результативності і 0,76 за показниками процесу).

Високий рівень ККО компонента структури зумовлений більш інтенсивним упродовж останніх п'яти років зменшенням чисельності жінок фертильного віку та дітей порівняно з інтенсивністю зменшення ліжок акушерсько-педіатричного профілю та скорочення чисельності акушерів-гінекологів, педіатрів, педіатрів-неонатологів.

Достатні, вищі за середній рівень, показники ККО компонента процесу (0,76) зумовлені високими показниками КДНЗ повноти охоплення дітей профілактичними оглядами (0,96), своєчасності встановлення на облік вагітних (0,92), частоти нормальних пологів (0,89) та грудного вигодовування дітей (0,86), своєчасності охоплення дітей щепленням адсорбованою коклюшно-дифтерійно-правцевою вакциною – АКДП (0,83) при низькому КДНЗ кесаревого розтину (0,37), середньому – кількості відвідувань лікарів дітьми (0,63), індексу неонатального трансферу (0,60).

Досягнуто достатнього, вищого за середній, показника ККО компонента результату (0,78) при високому рівні КДНЗ рівня первинної інвалідності дітей (0,98), частоти народжених хворими і захворілих новонароджених (0,97), захворюваності дітей першого року життя (0,95), малюкової смертності (0,90), невиношування вагітності (0,87), смертності дітей віком 0–4 роки (0,85), перинатальної смертності (0,80). При цьому низькими, такими, що потребують прийняття низки заходів управлінських рішень для досягнення рівнів контрольних показників, були КДНЗ материнської смертності (0,00), частоти мало вагових новонароджених (0,50).

Геопросторовий аналіз інтегральної ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини України засвідчив, що діапазон рівнів ККО коливався в розрізі регіонів у межах від високого до середнього рівнів. Високий рівень ККО (0,89–0,83), що свідчить про ефективну діяльність служб охорони здоров'я матері і дитини, виявлено в Тернопільській (0,89), Чернівецькій (0,86), Львівській (0,85), Сумській (0,84), Івано-Франківській (0,84) областях та м. Києві (0,83). Характерно, що в цілому високий рівень ККО у цих регіонах зумовлений високим рівнем ККО усіх компонентів інтегральної ефективності. У переважній більшості областей – Одеській, Кіровоградській, Полтавській, Миколаївській, Чернівецькій, Черкаській, Хмельницькій, Закарпатсь-

кій, Житомирській, Волинській, Харківській, Рівненській, Київській, Вінницькій, Луганській, Запорізькій та Дніпропетровській – виявлено вищий за середній рівень ККО (0,70–0,79). Ці регіони потребують посилення окремих компонентів діяльності закладів та установ служби охорони здоров'я матері і дитини. Аутсайдерами, що потребують прийняття управлінських рішень із питань забезпечення ефективнішої діяльності закладів та установ служби охорони здоров'я матері і дитини, визнано Донецьку та Херсонську області з середнім рівнем ККО 0,69 і 0,61, відповідно (рис.).

Аналіз регіональних особливостей інтегральної ефективності служби охорони здоров'я матері і дитини здійснено як у цілому, так і за кожним компонентом діяльності. У 2021 р. градація ККО компонента структури діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини регіонів включала переважно високий (21 регіон) та вищий за середній (3 регіони) рівні і коливалася від 1,0–0,95 у Чернівецькій, Тернопільській, Львівській, Хмельницькій, Івано-Франківській та Полтавській областях до 0,74–0,65 у Волинській, у Рівненській, у Донецькій та у Закарпатській областях. У розрізі індикативних показників компонента структури більш значні коливання були характерними для КДНЗ забезпеченості лікарями-акушерами-гінекологами – від 0,80 у Чернівецькій, Тернопільській, Львівській, Вінницькій, Волинській, Хмельницькій, Івано-Франківській, Харківській, Рівненській та Полтавській областях і м. Києві до 0,70 у Сумській, Київській, Луганській, Кіровоградській, Миколаївській, Чернігівській, Черкаській, Закарпатській, Житомирській, Волинській, Донецькій та Херсонській областях. КДНЗ забезпеченості лікарями-неонатологами був високим майже в усіх регіонах, за винятком Закарпатської та Волинської областей, у яких він відповідно становив 0,59 і 0,63, а лікарями-педіатрами був низьким (0,45) лише в Закарпатській області. При високому рівні КДНЗ забезпеченості жінок фертильного віку родильними ліжками в цілому (0,88) цей показник був <0,70 лише в м. Києві, Запорізькій та Житомирській областях. Аналогічна ситуація була характерною для забезпеченості новонароджених ліжками для недоношених і хворих новонароджених – КДНЗ <0,70 був лише в Сумській, Рівненській, Закарпатській, Кіровоградській та Волинській обла-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Інтегральна оцінка діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини України, 2021 р.

Нормативний показник	Методика вимірювання (обчислення)	Норматив (контрольний показник)	Оцінка нормативу (в балах)	Оцінка відхилення (в балах на 1 одиницю виміру)	Знак	Фактичний показник	Оцінка фактичного показника	КДНЗ
Число лікарів-акушерів-гінекологів	На 10 тис. жіночого населення	5,50	7	1,30	–	4,00	5,05	0,72
Число лікарів-педіатрів-неонатологів	На 1000 народжених живими	5,50	7	1,30	–	5,90	7,00	1,00
Число лікарів-педіатрів	На 1000 дитячого населення	1,10	7	6,40	–	1,00	6,36	0,91
Число акушерських ліжок	На 1000 жінок віком 15–49 років	1,50	6	4,00	–	1,32	5,28	0,88
Число ліжок для недоношених і хворих новонароджених	На 1000 народжених живими	7,00	6	0,86	–	6,90	5,91	0,85
Число ліжок для дітей	На 10000 дитячого населення	50,00	6	0,12	–	43,20	5,18	0,86
ККО компонента структури			39				34,8	0,89
Своєчасність встановлення на облік вагітних	Взято під нагляд у перші 12 тижнів вагітності – на 100 вагітних	95,00	9	0,09	–	87,20	8,29	0,92
Число анемій	На 100 вагітних	20,00	5	0,25	+	24,70	3,06	0,77
Число прееклампсій та еклампсій на 100 вагітних	На 100 вагітних	1,70	7	4,00	+	2,10	5,40	0,77
Число абортів	На 1000 жінок фертильного віку	5,00	8	1,60	+	5,70	6,88	0,86
Число нормальних пологів	На 100 пологів	70,00	7	0,10	–	62,0	6,20	0,89
Число розроджень вагітних шляхом кесаревого розтину	На 1000 пологів	200,00	9	0,05	+	267,00	3,35	0,37
Число кровотеч у післяродовому і післяродовому періодах	На 1000 пологів	7,00	9	1,30	+	8,86	6,60	0,73
Індекс неонатального трансферу	Кількість новонароджених, переведених до інших стаціонарів, – на 100 народжених живими	4,00	8	2,00	+	5,60	4,80	0,60
Охоплення новонароджених вакцинацією БЦЖ в пологових стаціонарах	На 100 народжених живими	90,00	9	0,10	–	69,70	6,97	0,77
Охоплення дітей вакцинацією АКДП	На 100 дітей одного року	95,00	9	0,10	–	80,00	7,50	0,83
Кількість відвідувань лікарів дітьми	Сумарна кількість відвідувань лікарів на 1 дитину в рік	10,00	9	0,90	–	6,30	5,67	0,63
Частота грудного вигодовування	Кількість дітей, що закінчили грудне вигодовування у 6 місяців, на – 100 дітей першого року життя	50,00	9	0,20	+	56,10	7,78	0,86
Повнота охоплення дітей профілактичними оглядами	Кількість дітей, що пройшли профілактичні огляди, – на 100 дітей	99,00	9	0,10	–	95,00	8,60	0,96

Продовження таблиці 1

Нормативний показник	Методика вимірювання (обчислення)	Норматив (контрольний показник)	Оцінка нормативу (в балах)	Оцінка відхилення (в балах на 1 одиницю виміру)	Знак	Фактичний показник	Оцінка фактичного показника	КДНЗ
ККО компонента процесу			107				81,10	0,76
Невиношування вагітності, %	На 100 закінчених вагітностей	5,50	7	1,30	+	6,20	6,09	0,87
Число мало вагових новонароджених	На 100 народжених живими	4,00	6	1,50	+	6,00	3,00	0,50
Частота хворих новонароджених	На 1000 народжених живими	1900,00	6	0,03	+	196,90	5,80	0,97
Рівень захворюваності дітей першого року життя	На 1000 дітей до 1 року	1200,00	7	0,006	+	1257,00	6,66	0,95
Первинна інвалідність дітей	На 10 тис. дітей віком до 18 років	20,00	7	0,35	-	20,50	6,83	0,98
Рівень перинатальної смертності	На 1000 народжених живими і мертвими	8,00	6	0,75	+	9,60	4,80	0,80
Рівень материнської смертності	На 100000 народжених живими	11,50	5	0,43	+	42,55	0,00	0,00
Рівень малюкової смертності	На 1000 народжених живими	6,50	6	0,90	+	7,20	5,37	0,90
Рівень смертності дітей віком 0–4 роки	На 1000 народжених живими	7,50	6	0,80	+	8,60	5,12	0,85
ККО компонента результату			56				43,76	0,78
ККО			202				159,66	0,79

стях, а також забезпеченості дітей педіатричними ліжками – КДНЗ <0,70 був лише в Донецькій та Волинській областях.

Серед співвідносної дії факторів, що впливають на формування та збереження здоров'я матерів і дітей, вагоме значення має організація медичної допомоги матерям і дітям, яка в моделі інтегральної ефективності представ-

лена компонентом процесу. За даними дослідження, виявлено суттєві коливання від високого до нижчого за середній рівня ККО компонента процесу діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини в регіонах, які становили від 0,84 у Тернопільській, 0,83 у Чернівецькій, 0,82 в Івано-Франківській, 0,81 у Закарпатській та Сумській до 0,56 у Херсонській,

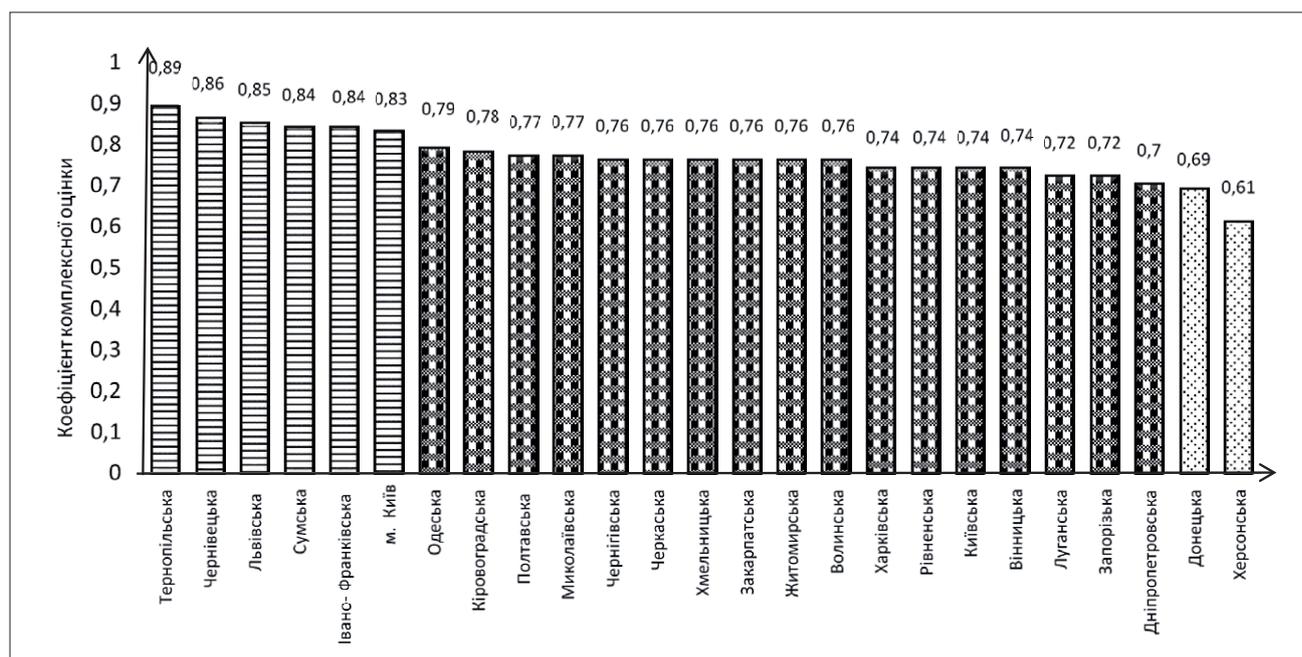


Рис. Регіональні особливості інтегральної ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини України

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

0,67 у Донецькій, 0,69 у Черкаській та Дніпропетровській областях. Геопросторовий аналіз КДНЗ індикативних показників компонента процесу засвідчив, що в усіх регіонах досягнуто високого рівня КДНЗ своєчасності встановлення на облік вагітних (0,86–1,00), повноти охоплення дітей профілактичними оглядами (0,78–1,00). При високому рівні КДНЗ частоти нормальних пологів у цілому (0,89) виявлено вищий за середній (0,71–0,74) рівень цього показника лише в Дніпропетровській, Кіровоградській та Житомирській областях, а при високих у цілому рівнях КДНЗ охоплення новонароджених вакцинацією БЦЖ (0,90) та дітей вакцинацією АКДП (0,83) середні рівні КДНЗ охоплення новонароджених вакцинацією БЦЖ (0,65–0,69) виявлено в Черкаській, Житомирській, Донецькій, Хмельницькій та Одеській областях, а вакцинацією АКДП – лише в Закарпатській (0,67) області. Значні розбіжності по регіонах були характерними для КДНЗ частоти абортів – від високого (1,00–0,85) рівня в Тернопільській, Івано-Франківській, Львівській, Рівненській та Закарпатській областях до нижчого за середній (<0,50) у Миколаївській, Полтавській, Дніпропетровській, Донецькій та Херсонській областях і м. Києві, анемії вагітних – від 1,00 у Тернопільській, Сумській, Хмельницькій, Закарпатській, Житомирській та Волинській областях до 0,28 у Донецькій області, кровотеч у пологовому і післяпологовому періодах – від 1,00 у Тернопільській, Чернівецькій, Львівській та Полтавській областях до <0,50 у Херсонській, Луганській, Донецькій, Рівненській та Чернігівській областях. При в цілому низькому рівні КДНЗ частоти родорозрішень шляхом кесаревого розтину (0,37) достатній показник виявлено лише в Чернівецькій (0,97), Вінницькій (0,98), Рівненській (0,81), Миколаївській (0,86) та Черкаській (0,84) областях. Середній рівень КДНЗ індексу неонатального трансферу (0,60) зумовлений його низьким рівнем (<0,50) у Херсонській, Запорізькій, Дніпропетровській, Вінницькій, Волинській, Полтавській та Житомирській областях. Найменший діапазон коливань був характерним для показника КДНЗ відвідувань лікарів дітьми при в цілому середньому рівні (0,63) – від 0,85 у Харківській, 0,81 у Сумській і Запорізькій до ≤0,56 у Вінницькій, Закарпатській, Волинській та Херсонській областях.

Діапазон ККО компонента результату діяльності служби охорони здоров'я матері і дити-

ни, який у цілому відображає досягнуту ефективність та якість наданої медичної допомоги матерям і дітям, також включав високий і вищий за середній, середній і нижчий за середній рівні і коливався від 0,94 у Тернопільській області, 0,91 у м. Києві до 0,56 у Херсонській, 0,69 у Дніпропетровській та Черкаській областях. При цьому характерні суттєві регіональні розбіжності досягнення нормативного значення окремих індикативних показників компонента результату. Так, в усіх регіонах досягнуто високого рівня КДНЗ лише первинної інвалідності (0,94–1,00), Значні регіональні відмінності при високому рівні в цілому по Україні характерні для КДНЗ частоти народжених хворими і захворілих новонароджених – від >0,90 у 16 регіонах до <0,70 у м. Києві, Полтавській та Київській областях; захворюваності дітей першого року життя – від високого рівня у 19 регіонах до 0,27 у Запорізькій, 0,33 у Рівненській областях; рівня малюкової смертності – від >0,80 у 16 регіонах до <0,60 у Харківській, Херсонській, Хмельницькій та Рівненській областях; невиношування вагітності – від >0,80 у 14 регіонах до <0,60 у Луганській, Дніпропетровській, Запорізькій, Полтавській та Чернігівській областях; рівня смертності дітей віком 0–4 роки – від >0,80 у 16 регіонах до <0,60 у Херсонській, Харківській, Рівненській, Хмельницькій та Закарпатській областях; рівня перинатальної смертності – від >0,80 в 11 регіонах до 0,00 у Запорізькій, 0,49 у Дніпропетровській, 0,50 у Херсонській областях. Український низький рівень КДНЗ інтегрального показника стану діяльності родопомічних закладів і соціального розвитку країни – рівня материнської смертності (0,00), відмічався майже в усіх регіонах, за винятком Закарпатської та Тернопільської областей і м. Києва, у яких цей показник відповідно становив 0,63, 0,81 і 1,00 (табл. 2).

Висновки

Розроблена модель аналізу інтегральної ефективності діяльності закладів охорони здоров'я матері і дитини дає змогу здійснювати на уніфікованій основі системний аналіз і моніторинг досягнення нормативних значень основних результатів медичної допомоги матерям і дітям, виявляти проблемні зони і планувати їх усунення в національному, регіональному та місцевому масштабах із залученням усіх заінтересованих сторін (працівників закладів, органів

Таблиця 2

Характеристика інтегральної ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини в розрізі регіонів за основними компонентами, 2021 р.

Регіон	ККО	Компонент структури	Компонент процесу	Компонент результату
Україна	0,79	0,89	0,76	0,78
<i>Області</i>				
Вінницька	0,74	0,84	0,70	0,74
Волинська	0,76	0,74	0,70	0,89
Дніпропетровська	0,70	0,87	0,69	0,62
Донецька	0,69	0,70	0,67	0,71
Житомирська	0,76	0,83	0,76	0,70
Закарпатська	0,76	0,66	0,81	0,74
Запорізька	0,72	0,91	0,77	0,51
Івано-Франківська	0,84	0,96	0,82	0,81
Київська	0,74	0,81	0,71	0,73
Кіровоградська	0,78	0,86	0,79	0,71
Луганська	0,72	0,89	0,73	0,58
Львівська	0,85	0,97	0,80	0,86
Миколаївська	0,77	0,80	0,72	0,83
Одеська	0,79	0,89	0,78	0,73
Полтавська	0,77	0,95	0,72	0,74
Рівненська	0,74	0,71	0,81	0,65
Сумська	0,84	0,85	0,81	0,86
Тернопільська	0,89	0,98	0,84	0,94
Харківська	0,74	0,82	0,73	0,71
Херсонська	0,61	0,87	0,56	0,51
Хмельницька	0,76	0,96	0,74	0,68
Черкаська	0,76	0,90	0,69	0,79
Чернівецька	0,86	1,00	0,83	0,83
Чернігівська	0,76	0,87	0,74	0,71
м. Київ	0,83	0,92	0,75	0,91

управління, громадських і пацієнтських організацій).

Дані проведеного аналізу інтегральної ефективності діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини України у 2021 р. вказують у цілому на достатній, вищий за середній, рівень досягнення запланованих результатів: ККО становить 0,79 із коливанням у розрізі компонентів від високого рівня (0,89 за результатами структури) до вищого за середній (0,76 за показниками процесу та 0,78 за показниками результату).

За даними геопросторового аналізу, лідерами інтегральної ефективності діяльність служби охорони здоров'я матері і дитини з високим рівнем ККО ($\geq 0,80$), що свідчить про достатню ефективність медичної допомоги матерям і дітям, є Тернопільська, Чернівецька, Львівська, Івано-Франківська, Сумська області і м. Київ, а аутсайдерами із середнім рівнем ККО (0,61–0,69), що потребують розроблення заходів подальшого впливу на фактори формування та збереження здоров'я матері і дітей та їхньої імплементації в діяльність

закладів охорони здоров'я, — Донецька і Херсонська області.

Найпроблемнішими індикативними показниками діяльності служби охорони здоров'я матері і дитини з низьким і нижчим за середній рівень ККО є показник материнської смертності (КДНЗ=0,00), частота кесаревого розтину (КДНЗ=0,37), частота мало вагових новонароджених (КДНЗ=0,50), індекс неонатального трансферу (КДНЗ=0,60).

Модель інтегральної ефективності закладів та установ служби охорони здоров'я матері і дитини є пілотною та має динамічні властивості, тому надалі в міру досягнення нормативних значень показників комплексної оцінки передбачається їх перегляд.

Роботу виконано за фінансування НАМН України в межах НДР «Розробити системи аналізу та інтегральної оцінки різних ланок служби охорони здоров'я матері і дитини в сучасних умовах діяльності сфери охорони здоров'я».

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та особистої фінансової зацікавленості в підготовці цієї статті.

References/Література

1. IDSS. (2015). Tsili staloho rozvytku tysiacholittia: Ukraina. Natsionalna dopovid. [IDSS. (2015). Цілі сталого розвитку тисячоліття: Україна. Національна доповідь]. URL: <https://idss.org.ua/monografii/2015%20MDG%20Ukr%20Report%20DRAFT.pdf>.
2. Khodakova OV, Dudareva VA. (2020). Otsenka efektyvnosti deiatelnosti sluzhbi okhrani maternstva y detstva na urovne subekta rossiyskoi federatsyy. *Sovremennye problemi zdavookhraneniya y medytynskoi statystyky*. 1: 353–370. [Ходакова ОВ, Дударева ВА. (2020). Оценка эффективности деятельности службы охраны материнства и детства на уровне субъекта российской федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 1: 353–370].
3. Lekhan VM, Kriachkova LV, Borvinko EV ta in. (2012). Dosvid provedenniia otsinky diialnosti system okhorony zdorov'ia. *Ukraina. Zdorov'ia natsii*. 2–3(22–23): 92–97. [Лехан ВМ, Крячкова ЛВ, Борвінко ЕВ та ін. (2012). Досвід проведення оцінки діяльності систем охорони здоров'я. *Україна. Здоров'я нації*. 2–3(22–23): 92–97].
4. Moiseienko RO, Dudina OO, Ostashko SI, Lizunova NI. (2009). *Kompleksna otsinka diialnosti oblasnykh dytyachykh likaren za 2008 rik*. Kyiv: 30. [Моїсеєнко РО, Дудіна ОО, Осташко СІ, Лізунова НІ. (2009). *Комплексна оцінка діяльності обласних дитячих лікарень за 2008 рік*. Київ: 30].
5. National Center for Biotechnology Information. (2015). *Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016–2030)*. New York: Every Woman Every Child. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4850541.
6. Nurmukhambetova SY. (2009). *Kompleksnaia otsenka resursnoho obespecheniya y kachestva deiatelnosti rehyonalnoi akusherskohynekoii sluzhbi*. Avtoref. dys. ... kand. med. nauk: 14.00.33. Respublyka Kazakhstan Almati: 28. [Нурмухамбетова СИ. (2009). *Комплексная оценка ресурсного обеспечения и качества деятельности региональной акушерскогинекологической службы*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33. Республика Казахстан Алматы: 28].
7. Slabkyi HO, Dudina OO, Dudnyk SV. (2019). *Kompleksna otsinka diialnosti zakladiv perynatalnoi dopomohy*. *Ukraina. Zdorov'ia natsii*. 1 (54): 79–87. [Слабкий ГО, Дудіна ОО, Дудник СВ. (2019). *Комплексна оцінка діяльності закладів перинатальної допомоги*. *Україна. Здоров'я нації*. 1 (54): 79–87].
8. Tsili staloho rozvytku 2016–2030. [Цілі сталого розвитку 2016–2030]. URL: <http://www.un.org.ua/ua/tsili-rozvytku-tysiacholittia/tsili-staloho-rozvytku>.
9. VOZ. (2020). *Zdorove-21: Osnovi polytyky dostyzheniya zdorovia dlia vseh v Evropeiskom rehyone VOZ: vvedenye (Evropeiskaia seryia po dostyzhenyiu zdorovia dlia vseh, No 5)*. ISBN 92-890-4348-2 (Klasyfikatsiya NLM: WA 540 GA1) ISSN 1012–7380. [Здоровье-21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ: введение (Европейская серия по достижению здоровья для всех, No 5). ISBN 92-890-4348-2 (Классификация NLM: WA 540 GA1) ISSN 1012-7380].

Відомості про авторів:

Антипкін Юрій Геннадійович — академік НАМН України, д.мед.н., проф., директор ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +(380) 483-80-67. <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>.

Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +(380) 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 «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +(380) 483-92-59. <https://orcid.org/0000-0001-9828-976X>.

Бондаренко Наталія Юрїївна — к.мед.н., ст.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +(380) 484-18-71. <https://orcid.org/0000-0001-6858-8814>.

Полянська Людмила Олександрівна — нач. сектору статистики Центру громадського здоров'я МОЗ України. Адреса: м. Київ, пров. Волго-Донський, 3.

Стаття надійшла до редакції 30.08.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

UDC 618.56-06:618.14-002]-07-036.-092.4/6

O.V. Bulavenko, L.R. Ostapiuk, V.O. Rud, A.S. Voloshinovskii, T.S. Malyi
Modern methods of the diagnostic of pathology
of pregnancy and the postpartum period

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 15-23; doi: 10.15574/PP.2023.96.15

For citation: Bulavenko OV, Ostapiuk LR, Rud VO, Voloshinovskii AS, Malyi TS. (2023). Modern methods of the diagnostic of pathology of pregnancy and the postpartum period. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 15-23; doi: 10.15574/PP.2023.96.15.

Postpartum purulent-inflammatory diseases are currently a serious problem.

Purpose — to develop and implement of a new modern method of the diagnosis, monitoring and assessment of health of women during pregnancy, before childbirth and in the postpartum period — the method of fluorescence spectroscopy — to ensure the provision of highly qualified medical care, including the effective treatment.

Materials and methods. The research material consisted of blood serum samples of 265 patients. There were 40 pregnant women (the Group 1), 40 women with an uncomplicated postpartum period (the Group 2), 170 — with postpartum purulent-inflammatory diseases (the Group 3), 15 patients with sepsis (the Group 4). Diagnostic methods: clinical, laboratory, instrumental, method of fluorescence spectroscopy, statistical (logistic regression and ROC analysis methods).

Results. In the Group 1 there is an increase in the intensity of fluorescence to 1.3 r.u. For the Group 2 the intensity of fluorescence was within 0.86–1.0 r.u. For the Group 3, the decrease in fluorescence intensity from 1 to 0.35 r.u. was recorded. For the Group 4 in addition to decreasing the fluorescence intensity, a noticeable shift of the fluorescence spectra of blood serum into the long-wave range was recorded.

Conclusions. A reliable prognostic model of the development of postpartum purulent-inflammatory diseases was created. The modern approach for the diagnosis and effective control of treatment within the framework of the method of fluorescent spectroscopy and biomarkers using infusions of donor albumin solutions is proposed.

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 participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: postpartum purulent-inflammatory diseases, the method of fluorescence spectroscopy, albumin, the pathogenetic concept, the prognostic model.

Сучасні методи діагностики патології вагітності та післяпологового періоду

О.В. Булавенко, Л.Р. Остап'юк, В.О. Рудь, О.С. Волошинівський, Т.С. Малий

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

Післяпологові гнійно-запальні захворювання залишаються серйозною проблемою.

Мета — розробити і впровадити новий сучасний метод діагностики, моніторингу та оцінки стану здоров'я жінок під час вагітності, перед пологами та в післяпологовому періоді — метод флуоресцентної спектроскопії — для забезпечення надання їм висококваліфікованої медичної допомоги, у тому числі ефективного лікування.

Матеріали та методи. Матеріал дослідження становили зразки сироватки крові 265 осіб. З них було 40 вагітних жінок (1-ша група), 40 породілей із неускладненим перебігом післяпологового періоду (2-га група), 170 породілей із післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями (3-тя група), 15 хворих на сепсис осіб (4-та група). Методи діагностики: клінічні, лабораторні, інструментальні, метод флуоресцентної спектроскопії, статистичні (методи логістичної регресії та ROC-аналізу).

Результати. Алгоритм проведення дослідження ґрунтувався на розробленій нами модифікованій патогенетичній концепції. У пацієнток 1-ї групи спостерігалася зростання інтенсивності флуоресценції до 1,3 в.о. У пацієнток 2-ї групи інтенсивність флуоресценції знаходилася в межах 0,86–1,0 в.о. У пацієнток 3-ї групи відмічалася зниження інтенсивності флуоресценції в межах 1–0,35 в.о. В осіб 4-ї групи, окрім зниження інтенсивності флуоресценції, фіксувався помітний зсув спектрів флуоресценції сироватки крові в довгохвильову ділянку.

Висновки. Побудовано достовірну прогностичну модель розвитку післяпологових гнійно-запальних захворювань. Запропоновано сучасний підхід для діагностики та ефективного контролю лікування в рамках методу флуоресцентної спектроскопії та біомаркерів із використанням інфузій розчинами донорського альбуміну.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: післяпологові гнійно-запальні захворювання, метод флуоресцентної спектроскопії, альбумін, патогенетична концепція, прогностична модель.

Introduction

The issue of women's reproductive health is the urgent problem of the modern medicine. Many different factors, including chronic stress, affect negatively the reproductive health of women and lead to impaired fertility. In the recent years, the level of stress in the modern Ukrainian

society is extremely high. Stress is the emotional state that arises as the response to all kinds of the extreme influences. Stress is the feeling that a person feels when s/he believes that s/he cannot cope effectively with the situation that has arisen. This concept was introduced by Hans Selye (Canadian biologist and endocrinologist, founder

of the theory of stress, 1907–1982) in order to denote a non-specific reaction of the body to any adverse effect. About 70% of our experiences are about events that exist only in our imagination. The golden rule is: if the stressful situation depends on us, it is necessary to focus our efforts more rationally on changing it. And if the situation does not depend on us, we need to come to terms with it and change our perception and attitude towards this situation. Since 2020, many new objective reasons for stress in society have emerged. In 2020–2021, the problem of the COVID-19 pandemic caused a high level of stress in the world, including Ukraine. And on February 24, 2022, after the beginning of the full-scale invasion of the Russian Federation troops on the territory of Ukraine, the level of stress in Ukrainian society became critically high.

The link between stress and infertility has been debated for years. Women with infertility report about the increased levels of the anxiety and depression, so infertility obviously causes stress. However, understanding, if stress causes infertility, is less clear [23]. In the study [11], 40% of the 122 women before their first visit to the infertility clinic, were found to have anxiety, and 9.4% of women even reported to have suicidal thoughts or attempts. 25–60% of the infertile individuals had psychiatric symptoms, which exceeded significantly the corresponding figures for individuals in the control group. So, it is quite difficult to confirm the theory that stress prevents the implementation of the reproductive function.

Along with the problem of fertility, the issue of the course of pregnancy and the postpartum period is also very relevant. Approximately 810 women in the world die every day from causes related to pregnancy and childbirth, and almost one third of them occur in South Asia [26]. In 60% of them, maternal death occurred directly during the childbirth or in the postpartum period [19]. In Pakistan, a death occurs every 40 minutes due to the complications of pregnancy or childbirth [27]. Even in well-income countries, there is a tendency towards the increase in the frequency of postpartum purulent-inflammatory diseases, despite the extremely high level of medical care. According to the foreign studies, the frequency of severe sepsis with fatal consequences increases by 10% during the year. At the same time, the main risk factors are: late age of mothers, obesity, and pregnancy against the background of chronic diseases, the use of assisted reproductive technologies, multiple pregnancies and the high frequency of cae-

sarean sections. The risk of developing of the postpartum purulent-septic complications increases by 5–20 times after the operative delivery [7,14].

A non-invasive tool was developed, that can identify sepsis in women in the postpartum period [6]. The purpose of the study was to develop the model based on the risk factors and clinical signs and symptoms that may facilitate the early identification of women with postpartum sepsis. In this study, the significant risk factors for developing the postpartum sepsis were the number of antenatal visits, place of delivery, presence of preterm birth, gestational diabetes, lower abdominal pain, vaginal discharge, SPO₂ and blood glucose.

Over the past 30 years, the definition of sepsis and approaches to its effective diagnosis have changed three times. This indicates the high relevance of this problem in the world. A comparison of the main approaches to this issue deserves special attention from medical scientists. Sepsis defined by The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) may be a good alternative diagnostic tool because it well reflects the severity of sepsis by survival analysis. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) showed higher sensitivity and lower specificity, while qSOFA and bSIRS showed higher specificity and lower sensitivity for the diagnosis of sepsis; therefore, according to data [29], they are not adequate for the diagnosis of sepsis.

Sepsis continues to be the leading cause of death and disability worldwide. In the USA, more than a quarter of a million adults are hospitalized with the diagnosis of sepsis and die each year. The algorithm for managing patients with sepsis includes obtaining a blood culture, measuring lactate, and administering broad-spectrum antibiotics within 3 hours after establishing the patient's compliance with sepsis criteria. Also, for these patients, it is advisable to administer at least 30 ml/kg of intravenous crystalloids to correct hypotension or hyperlactatemia and recheck lactate and start using vasopressors within 6 hours [29]. Currently, there is no gold standard for the diagnosis of sepsis. Each hour of treatment delay is associated with the increase in mortality from sepsis by 7–10% [1].

Among the new markers for the diagnosis of sepsis, the monocyte distribution width (MDW) [4,5] and the sepsis index, which is calculated using the MDW indicators and the average volume of monocytes by a mathematical method using the formula, are considered. According to the authors [2,3], it showed better efficiency than individual biomarkers, reaching a level of sensitivi-

ty and specificity of 80% and 91%, respectively, for the detection of sepsis. Red blood cell distribution width (RDW), which indicates red blood cell anisocytosis, is another possible promising biomarker of sepsis. RDW, which indicates red blood cell anisocytosis, is another possible promising biomarker of sepsis. K.-Y. Hung et al. have showed that blood glucose levels measured on the first day of hospitalization may also indicate mortality risk stratification in critically ill patients with sepsis [18]. Diagnostic and prognostic value of pentraxin-3 (PTX3) in patients with sepsis and septic shock who were hospitalized in the intensive care unit was evaluated. E. Yagmur et al. investigated for the first time the possible role of clusterin as a prognostic biomarker in critically ill patients hospitalized in the intensive care unit, with or without sepsis [28]. It is interesting that A. Kyriakoudi et al. evaluated the possible role of IL-18 and its binding to IL-18BP protein as a biomarker of patients with sepsis [21]. Programmed death protein (PD-1) is another inflammatory marker proposed as a diagnostic and prognostic tool of sepsis [24]. The interesting field of the research is also the study of non-coding RNA, including long non-coding RNA (lncRNA), circular RNA (circRNA) and microRNA (miRNA). Sepsis is a very heterogeneous disease, and thus there is still a long way to go before identifying the ideal biomarker. So, the search for such a biomarker is a priority task of the modern medical science.

Attention should be paid to the importance of physical research methods in medical practice, in particular method of fluorescence spectroscopy (MFS). During the last 20 years, starting from 2001 in Lviv (Ukraine) on the initiative of Ihor Herych, systematic studies of blood serum BS of patients with purulent-inflammatory diseases and sepsis within the framework of MFS began [15]. This method is the most versatile method in the biological spectroscopy. Further studies within the framework of the MFS were devoted to the problems of purulent-inflammatory complications and sepsis. In this research, the main attention will be paid to the discussion and analysis of the results of the scientific studies we received, which relate to the development of purulent-inflammatory diseases in obstetrics and gynaecology with the aim of improving significantly the treatment process in order to prevent septic complications.

The **purpose** of the research is the development and implementation of the new modern method of the diagnostic, monitoring and assessment of the

women's health during the pregnancy, before childbirth and in the postpartum period – the MFS – to ensure the provision of highly qualified medical care, including the effective treatment.

Materials and methods of the research

The research was conducted in the Department of Gynaecology No. 2 of Vinnytsia Council's Clinical Hospital No. 2. The luminescent laboratory of the Department of Experimental Physics, the Ivan Franko National University of Lviv, was an experimental research centre. The research study took place in 2015–2020. The research methods are as following: clinical, laboratory (general blood and urine analysis, biochemical blood analysis, immunoenzymatic analysis for TORCH infection, bacterioscopic examination of smears from the vagina and cervix), instrumental one (ultrasonographic examination of the pelvic organs, and for women with postpartum purulent-inflammatory diseases also histological examination of metro aspirate) and methods of statistical data processing using logistic regression and ROC analysis. In addition to standard examinations, we also used MFS. The research material consisted of serum samples (BS) of 265 patients. Their fluorescence spectra (FS) were investigated. Among them there were 40 pregnant women (the Group 1), 40 women with uncomplicated course of postpartum period (the Group 2), 170 women with postpartum purulent-inflammatory diseases (the Group 3) and 15 patients with sepsis (the Group 4).

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 participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

Results of the research and discussion

Unquestionably, taking into the account the seriousness and urgency of the problem of sepsis, a comprehensive approach should be used for its diagnosis and various possible available methods should be combined. The sensitive biomarkers of systemic inflammation are cytokines (interleukins: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12), tumour necrosis factor (TNF- α), platelet activation factor (PAF), transforming growth factor-b (TGF- β), presepsin (PSP), lactate, as well as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT). TNF- α is the first triggering pro-inflammatory cytokine, and IL-10-important anti-inflammatory [13]. The

results of the search will be considered successful if the discovery of biomarkers is available for the routine clinical use. The biomarker, which possesses all these requirements, has not been identified yet [12]. The diagnosis of sepsis should include the following characteristics: rapid detection, minimal invasiveness, high sensitivity and specificity for immediate initiation of antibiotics in the case of symptoms of systemic inflammation. At the same time, for a long-time insufficient attention was paid to the microscopic processes occurring in the bodies of patients with this condition. Consequently, traditional schemes were used in the treatment. The excessive attachment to monitoring the external signs of the clinical picture of patients with sepsis does not provide an opportunity to analyze the changes in their BS at the molecular level in detail. So, it did not lead to the improvement of the traditional treatment regimens. Nevertheless, in a biochemical blood analysis with the determination of protein fractions and the level of albumin, it was impossible to detect the real changes in its structure. The most widely studied biomarkers do not predict effectively sepsis in patients with burn injury. Procalcitonin was moderately sensitive (73%) and specific (75%) for sepsis in patients with burn injury. C-reactive protein was highly sensitive (86%), but not specific (54%). Leukocyte count had low sensitivity (47%) and moderate specificity (65%) [25].

In patients with sepsis, endogenous intoxication (EI) deepens significantly. At the same time, the albumin molecules in their blood turn into the partially blocked system. The albumin molecules perform transport, detoxification, antioxidant and ligand-binding functions. This is a complex mechanism. It is necessary to find the ways to preserve the vital activity of the body with such pathological changes. The pathogenesis of the development of this phenomenon has not been analyzed and described. A deep understanding of the above-mentioned processes led to the creation of the pathogenetic concept and a reasonable approach to solving an important problem: if full-fledged albumin in patient with sepsis becomes less and less, it is advisable to carry out exogenous albumin infusions in order to replenish its reserves in human blood. At the same time, it is necessary to continue traditional treatment: operative, etiotropic and symptomatic. Besides, albumin infusion allows us to provide the pathogenetic therapy by replenishing the amount of albumin capable of performing detoxification and transport functions. At first glance,

it seems that this is too simple, although an understandable solution. But how was it obtained?

In the framework of the conducted research, MFS was used for the diagnosis of purulent-inflammatory diseases and sepsis. The research algorithm is based on the scientific approach, on the modified pathogenetic concept developed by us. The basis of the concept is that in patients with diseases accompanied by EI, part of the albumin molecules are blocked by toxins. As a result, there are two types of albumin molecules in their blood: normal (concentration (X)) and blocked (concentration (1-X)). Blocked albumin molecules lose their ability to perform their main functions, namely transport and detoxification. This allows us to understand better the processes of genesis during the course of sepsis in patients' bodies. So, the use of infusion therapy with albumin solutions is the effective pathogenetic component of the treatment of purulent-inflammatory diseases and sepsis.

The creation of the above-mentioned modified pathogenetic concept was preceded by a number of «*in vitro*» and «*in vivo*» studies. The research included several stages. On the first of them, the «*in vitro*» study was carried out, which included dilution of blood serum with distilled water (DW), a 20% solution of donor albumin, sugar broth (SB), centrifuged (CC) and non-centrifuged (NCC) cultures of bacterial cultures of *Staphylococcus aureus*. For this aim, regular solutions with a step interval of 10% were created. The finding of BS changes during their dilution during further «*in vivo*» studies allowed the interpretation of the obtained results. In particular, the dilution of BS with distilled water helped us to explain the changes in the blood serum during physiological hypoproteinemia, which occurs during pregnancy and during massive infusion therapy. The dilution of the BS with sugar broth makes it possible to conduct the in-depth study of the BS of patients with diabetes. The dilution of BS with CC and NCC of bacteria are especially relevant when studying BS of patients with purulent-inflammatory diseases and sepsis.

When breeding BS with 20% solution of albumin fluorescence intensity (I_F) in this case does not change practically, but there is a gradual long-wave shift of the fluorescence band of the solution; position of the fluorescence maximum (λ_{max}) of the fluorescence band in a solution of 90% BS reaches the highest value, remaining a constant value with further reduction of BS in the solution. Spectral-fluorescence characteristics of 20% donor

albumin are very close to the similar characteristics of BS. In this regard, we used a 20% solution of albumin as a standard when conducting studies of BS of patients in medical practice.

Studies have proven that due to an increase in the concentration of BS in the solution up to 12%, I_F increases by 25%. This phenomenon, is most likely associated with the decrease in the concentration quenching of fluorescence spectra (FS) of BS, associated with the effects of interaction between protein molecules. Following the further increase in the concentration of sugar broth in the solution, I_F gradually decreases and acquires the characteristics of the sugar broth. The position of the fluorescence band does not change practically and, only starting from 75% of the sugar broth in the solution, its gradual monotonous long-wave shift is noted.

When diluting BS with DW, the position of the fluorescence bands (λ_{max}) does not change. But at the same time, a clear dependence was revealed between I_F and concentration ratio of BS and DW in the studied solutions. A gradual increase of I_F was recorded, which reached a maximum at the concentration (C) $\approx 2.5\%$ of BS in the solution. Changes of I_F were connected with the effect of concentration quenching of fluorescent characteristics of the solutions. Thus, after the decrease of BS in the prepared solutions, there is a gradual decrease in the number of albumin molecules in them and, accordingly, a weakening of the concentration quenching of BS fluorescence. But the growth of I_F occurs up to the certain limit which corresponds to the $\approx 2.5\%$ of BS in the solution. When the content of BS in DW is further reduced, there is a sharp decrease of the I_F of BS until its complete extinction. These changes are specific and depend on the concentration of various types of diluted substances in the BS.

The spectral-fluorescence characteristics of the dilutions of the BS with CC and NCC were studied (the 6-day inoculation of *Staphylococcus aureus* on the sugar broth) with the aim of simulating of BS changes in patients with sepsis *in vitro*. In this regard, we further focused our attention on the detection of the spectral-fluorescence signs of

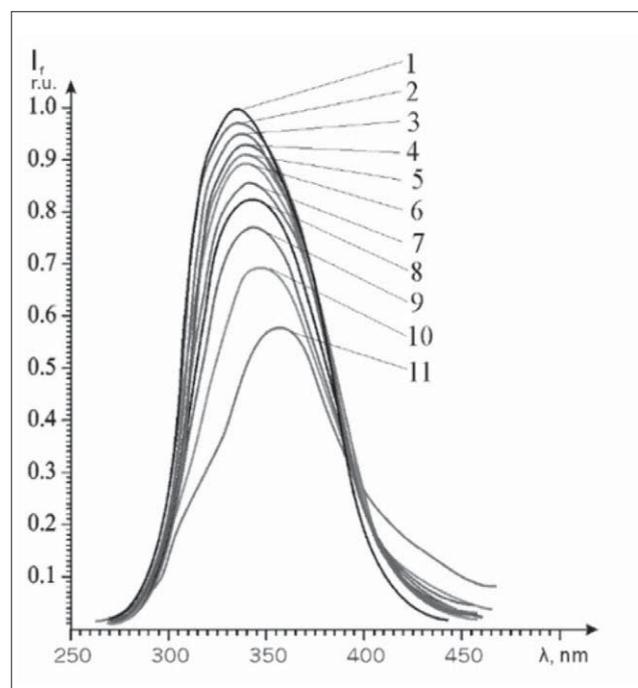


Fig. 1. Effect of dilution centrifuged (CC) culture on fluorescence spectra of donor BS (1 — BS, 2 — 90% BS, 3 — 80% BS, 4 — 70% BS, 5 — 60% BS, 6 — 50% BS, 7 — 40% BS, 8 — 30% BS, 9 — 20% BS, 10 — 10% BS, 11 — CF crops). $\lambda_{excitation} = 280 \text{ nm}$

the pathognomonic for the patients with sepsis the pathological constellation of blood serum + bacteria — the phenomenon of bacteremia. When diluting the BS with CC and NCC of bacteria I_F gradually decreases with the increase of the content of the bacterial culture in the solution. At the same time, a long-wavelength shift of the fluorescence bands of dilutions (λ_{max}) is also noted.

The detected effect of changing the spectral-fluorescence characteristics of BS dilutions with bacterial NCC and CC is connected with the effect of bacteria and the products of their metabolism on the fluorescence characteristics of BS. The changes of the FS of BS when diluting the BS with CC (Fig. 1, Table 1) and NCC are specific and form the basis for the development of the fluorescent method for the early diagnosis of sepsis by modelling the changes of BS in patients with sepsis *in vivo* [9,20].

The main purpose of the *in vitro* research stage was to study the behaviour of the spectral-fluorescence characteristics of BS in normal conditions and in the case of presence of the purulent-inflammatory diseases of various degrees of severity

Table 1

The effect of dilution by centrifuged cultures of bacteria on the spectral-fluorescence characteristics of blood serum

Curves	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
$\lambda_{max} \text{ nm}$	335	335	337	340	340	340	341	343	343	347	357
$I_F \text{ r.u.}$	1.00	0.97	0.95	0.93	0.91	0.89	0.86	0.82	0.77	0.69	0.58

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

in vivo, in order to clarify the main laws of their behaviour, to learn how to interpret correctly and also to explain their changes during the treatment. The need for MFS approbation to study the behaviour of the spectral-fluorescence characteristics of patients' BS is associated with the significant prevalence of severe forms of purulent-inflammatory diseases in these patients and the prospect of its widespread use in medical practice.

When BS is excited by the light with a wavelength of 280 nm, the luminescence of human serum albumin molecules is observed. At the same time, we register FS and measure quantitative indicators — I_F and the λ_{max} . In the case of presence of the purulent-septic conditions in patients, the products of bacterial metabolism interact with albumin molecules in their BS. This leads to the decrease of I_F . In particularly severe cases, a long-wave shift is observed and a fluorescence peak is formed in the long-wave region. In the case of presence of purulent-septic conditions in patients, the products of bacterial metabolism interact with albumin molecules in their BS.

In our previous studies, it was established that on the basis of the difference of FS of BS, it is possible to carry out the early diagnosis of sepsis (the patent of Ukraine No. 76953) [16] and postpartum purulent-inflammatory diseases (the patent of Ukraine No. 133472) [10]. This is due to the fact that the spectral-fluorescence characteristics, typical for sepsis, appear 24–48 hours before the appearance of obvious clinical manifestations [17]. In connection with changes of albumin molecules in patients with purulent-septic conditions, in the complex pathogenetic treatment of patients with postpartum purulent-inflammatory complications,

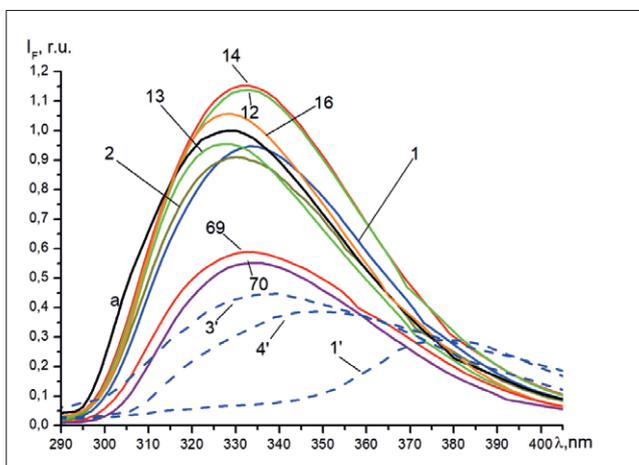


Fig. 2. Fluorescence spectra of blood serum of a 20% albumin solution, the Group 1 (curves 12, 13, 14, 16), the Group 2 (curves 1, 2), the Group 3 (curves 69, 70), the Group 4 in dynamics (curves 1', 3', 4'). $\lambda_{excitation} = 280$ nm.

we recommend the use the albumin solution infusions [22].

The comprehensive results of the study of the FS of BS of healthy pregnant women, women with the uncomplicated postpartum period, and women with postpartum purulent-inflammatory diseases are presented in Fig. 2 and in Table 2.

In healthy people, FS has the form of a λ -shaped curve with a fluorescence peak in the region of 330.1–335.1 nm. The fluorescence intensity of their BS was in the range from 0.86 to 1.0 r.u. In pregnant women (the Group 1), there is the normal increase in the fluorescence intensity up to 1.3 r.u., which is associated with the physiological increase in the volume of circulating blood and hypoalbuminemia and is consistent with the results of the study of BS dilutions with distilled water during the *in vitro* research (Fig. 2, curves 12, 13, 16) [9]. In particular, a clear dependence between the I_F and the concentration ratio of BS and DW in the studied solutions was revealed. A gradual increase in I_F was recorded, which reached a maximum at a concentration of 2.5% BS in the solution. Thus, with the decrease of the BS content in the prepared solutions, there is a gradual decrease in the number of albumin molecules in them and, accordingly, a weakening of the concentration quenching of the BS fluorescence. Due to the further decrease of the BS content in the DW, there is a sharp decrease in the I_F of the BS up to its complete extinction. The case when the I_F is proportional directly to the BS concentration in the solution corresponds to the condition when the optical density of the solution $D \leq 0.1$.

For the patients with an uncomplicated course of the postpartum period (the Group 2), there was no noticeable shift of the λ_{max} (the value of this indicator ranged from 330 nm to 337 nm). The intensity of fluorescence was in the range of 0.86–1.0 r.u. compared to the I_F of the 20% donor albumin, the spectral-fluorescence characteristics of which were taken as a standard during the measurements (Fig. 2, curves 1, 2, 3).

The decrease in the fluorescence intensity from 1 to 0.35 r.u. for the 170 women with postpartum purulent-inflammatory diseases (the Group 3) was recorded (Fig. 2, curves 69, 70). These changes are qualitatively consistent with the results of the study of BS in patients with sepsis and the results of *in vitro* research of the dilution of BS of bacterial NCC and CC. In particularly severe cases, a noticeable shift of the FS of BS into the long-wave range was recorded (curves 1', 3', 4' —

Spectral-fluorescence characteristics of women of the Group 1 (curves 12, 13, 14, 16), the Group 2 (curves 1, 2), the Group 3 (curves 69, 70) the Group 4 (curves 1', 3', 4')

Table 2

Curves	Albumin	1	2	12	13	14	16	69	70	1'	3'	4'
λ_{\max} , nm	330.1	333.1	330.1	333.1	327	333.1	329	334.1	334.1	376.8	339.8	349.5
I_F r.u.	1	0.947	0.91	1.137	0.955	1.153	1.056	0.589	0.552	0.289	0.447	0.388

Diagnostic value of the mathematical model for predicting postpartum purulent-inflammatory diseases in the Group 3

Table 3

Value	the Group 2	the Group 3	In total
Calculated value <0.78	39 (97.5%)	6 (3.53%)	45
Calculated value \geq 0.78	1 (2.5%)	164 (96.47%)	165
In total	40	170	210

patient with sepsis). Changes in the spectral-fluorescence characteristics are dynamic indicators that change quite quickly during the treatment against the background of recovery.

During the development of personal medicine now, it is fundamentally important to assess the risk of postpartum purulent-inflammatory diseases and to create individual approach to all patients, management of each clinical case in accordance with the principles of case management. For this purpose, it is important to conduct a primary measurement of FS of BS during pregnancy. In our research, these measurements were performed at 29–31 weeks of gestation.

Let us summarize the obtained results. Pregnant women are characterized by a certain increase in I_F of BS up to 1.3 r.u., which is associated with a physiological increase in the volume of circulating blood and hypoalbuminemia during the pregnancy. In the postpartum period, the normal I_F of BS is 0.86–1.0 r.u. After reducing I_F of BS below 0.86 r.u., such patients require close monitoring and follow-up and are at increased risk of developing postpartum purulent-inflammatory diseases. The minimum value of I_F of BS was 0.35 r.u. Due to further reduction of I_F of BS, the appearance of septic conditions is possible.

The timely diagnosis and effective treatment of postpartum endometritis are necessary for these patients. At the same time, in order to carry out an independent objective assessment of the role of MFS and other factors in predicting the occurrence of postpartum purulent-inflammatory diseases within the framework of this study, we studied and analysed in the Group 3 and the Group 2 40 factors that included clinical and anamnestic data, features of the course of pregnancy and childbirth, results of laboratory examinations (general blood and urine analysis, biochemical blood analysis, enzyme immunoassay for TORCH infection,

bacterioscopic examination of smears from the vagina and cervix), results of instrumental methods examination (ultrasonographic examination of the pelvic organs, histological examination of metro aspirate, MFS and statistical data processing using the method of logistic regression and ROC analysis).

Based on these results, we developed the mathematical model for predicting the risk of developing of postpartum purulent-inflammatory diseases. MFS was used to optimize the management of patients with postpartum purulent-inflammatory diseases. On the basis of the conducted research, 13 main factors for predicting the development of postpartum purulent-inflammatory diseases were established (extragenital pathology, gynaecological diseases, the threat of abortion, the presence of operative treatment, TORCH infections, colpitis, the duration of labour more than 12 hours, the presence of labour abnormalities, I_{\max} of blood serum, fluorescence intensity \leq 0.845 r.u., age, number of bed days, presence of foetal distress). Based on these results, we created the prognostic model for the development of postpartum purulent-inflammatory diseases. The proposed model is reliable, along with a probability of more than 99% ($p < 0,001$; $\chi^2 = 174.74$; $df = 13$) [8]. It was established that all 13 factors have a provoking effect on the likelihood of postpartum purulent-inflammatory diseases, but their influence is manifested to varying degrees. The greatest diagnostic value for assessing the risk of postpartum purulent-inflammatory diseases, including endometritis, in the main group is the value of serum fluorescence intensity \leq 0.845 r.u., which increases significantly the risk of this complication. Thus, as a result of the research, it was established that only 6 (3.53%) patients of the Group 3 (Table 3) had no risk of postpartum purulent-inflammatory diseases according to the proposed prognostic model.

Conclusions

The significant improvement of the results of diagnosis of the purulent-inflammatory diseases and sepsis is still a fundamental problem of medical science. Unfortunately, most modern diagnostic methods are representative against the background of already manifesting manifestations of pathological processes. Basic research during the last decades has demonstrated that MFS is the most versatile method of biological spectroscopy. High sensitivity, accuracy, simplicity of fluorescent characteristics cause the special interest to the fluorescent analysis as an important method of modern, and especially early diagnosis of purulent-septic complications.

The special attention within the framework of the MFS was paid to the study of spectral-fluorescence characteristics of BS of pregnant wo-

men and patients with postpartum purulent-inflammatory diseases. The reliable prognostic model of the development of postpartum purulent-inflammatory diseases was created with a probability of more than 99% ($p < 0.001$; $\chi^2 = 174.74$; $df = 13$). At the same time, in order to overcome EI in patients with a severe course of diseases, the effectiveness of the treatment of infusions with solutions of donor albumin was proven. An important condition for the effectiveness of the treatment process is the constant monitoring within the framework of the MFS until its completion. A modern approach for diagnosis and effective control of treatment within the framework of MFS and biomarkers by using infusions of donor albumin solutions is proposed.

No conflict of interests was declared by the authors.

References/Література

- Agnello L, Ciaccio M. (2023). Biomarkers of Sepsis. *Diagnostics*. 13: 435. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030435>. URL: www.mdpi.com/journal/diagnostics.
- Agnello L, Iacona A, Maestri S et al. (2021). Independent Validation of Sepsis Index for Sepsis Screening in the Emergency Department. *Diagnostics*. 1: 1292. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071292>.
- Agnello L, Iacona A, Sasso BL et al. (2021). A new tool for sepsis screening in the Emergency Department. *Clin. Chem. Lab. Med.* 59: 1600–1605. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0208>.
- Agnello L, Sasso BL, Vidali M et al. (2021). Validation of monocyte distribution width decisional cut off for sepsis detection in the acute setting. *Int. J. Lab. Hematol.* 43: 183–185. PMID: 33634941. doi: 10.1111/ijlh.13496.
- Agnello L, Vidali M, Sasso BL et al. (2022). Monocyte distribution width (MDW) as a screening tool for early detecting sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 60: 786–792. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-1331>.
- Bakhtawar S, Sheikh R, Qureshi Z et al. (2020). Risk factors for postpartum sepsis: a nested case-control. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 20: 297: 1–7.
- Bulavenko O, Ostapiuk L, Rud V. (2021). Problems and Challenges to Women's Reproductive Health in the 21st Century. *Acta Scientific Women's Health. Special Issue 3*: 70–87.
- Bulavenko O, Ostapiuk L, Voloshinovskii A et al. (2020). A Prognostic Model of the Development of Postpartum Purulent-Inflammatory Diseases. *International Journal of Clinical Medicine*. 11: 32–42. doi: 10.4236/ijcm.2020.112004.
- Bulavenko OV, Gerych ID, Ostapiuk LR et al. (2013). Modeling of Blood Serum Changes in Patients with Various Diseases and Treatment Measures. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 20: 8–14.
- Bulavenko OV, Ostapiuk LR, Rud VO et al. (2019). Method of Early Diagnosis of Postpartum Purulent-Septic Complications Using the Method of Fluorescence Spectroscopy. Patent No. 133472 Ukraine GO1N 33/48 (2006.01) GO1N 21/64 (2006.01). Applicant and Patentee: Pirogov Vinnytsia National Medical University. No. u2018 10669; 29.10.2018; 10.04.2019, Bull. No. 7: 4.
- De Berardis D, Mazza M, Marini S et al. (2014). Psychopathology, emotional aspects and psychological counselling in infertility: a review. *Clin Ter.* 165(3): 163–169.
- Faix JD. (2013, Jan-Feb). Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 50 (1): 23–26. doi: 10.3109/10408363.2013.764490. PMID: 23480440. Free PMC article. Review.
- Finnerty CC, Herndon DN, Chinkes DL, Jeschke MG. (2007, Jan). Serum cytokine differences in severely burned children with and without sepsis. *Shock*. 27 (1): 4–9. doi: 10.1097/01.shk.0000235138.20775.36. PMID: 17172973.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P et al. (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory medicine*. 6 (3): 223–230.
- Gerych I, Levitska L, Voloshinovskii A. (2003). Luminescent analysis as a method of diagnosis of sepsis. *Bulletin Lviv. university. Ser. biological*. 32: 23–30.
- Gerych ID, Bulavenko OV, Ostapiuk LR et al. (2012). Method for Early Diagnosis of Septic Complications by the Method of Fluorescence Spectroscopy. Patent No. 76953 Ukraine A61B 17/00 G01N 33/48, G01N 21/64. Applicant and Patentee: Pirogov Vinnytsia National Medical University. No. 201207441; stat. 19.06. 25.01.2013. Bull. No. 2: 4.
- Gerych ID, Bulavenko OV, Ostapiuk LR. (2014). Spectral-Fluorescent Properties of Serum as a Reliable Marker for Early Diagnosis of Sepsis. *Journal Gynecology and Obstetrics*. 2: 71–74.
- Hung K-Y, Tsai Y-H, Lin C-Y et al. (2021). Application of Peak Glucose Range and Diabetes Status in Mortality Risk Stratification in Critically Ill Patients with Sepsis. *Diagnostics*. 11: 1798. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101798>.
- Jamison DT, Feachem RG, Makgoba et al. (2006). Disease and mortality in sub-Saharan Africa. *World Bank Washington, DC*.
- Kovalenko O, Ostapiuk L, Voloshinovskii A. (2023). Current Problems of the Diagnostics and Treatment of Sepsis and Burn Injuries: The Modified Pathogenetic Concept.

- International Journal of Clinical Medicine. 14: 20–33. doi: 10.4236/ijcm.2023.141002.
21. Kyriakoudi A, Rovina N, Kotsida O et al. (2022). Weaning Failure in Critically Ill Patients Is Related to the Persistence of Sepsis Inflammation. *Diagnostics*. 12: 92. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010092>.
22. Ostapiuk L. (2019). Diagnostic and Therapeutic Model of Sepsis and Purulent-Inflammatory Diseases. *International Journal of Clinical Medicine*. 10: 577–595. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2019.1011047>.
23. Rooney KL, Domar AD. (2018, Mar). The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 20 (1): 41–47. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/krooney. PMID: 29946210; PMCID: PMC6016043.
24. Sari MI, Ilyas S. (2022). The Expression Levels and Concentrations of PD-1 and PD-L1 Proteins in Septic Patients: A Systematic Review. *Diagnostics*. 12; 8. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12082004>.
25. Terreno E, Galliano M, Fanali G et al. (2005). The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. *IUBMB Life*. 57 (12): 787–796. doi: 10.1080/15216540500404093. PMID: 16393781.
26. WHO. (2016). Fact sheet of maternal mortality. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>. Accessed 10 Mar 2019.
27. World Health Organization. (2014). Trends in maternal mortality: 1990 to 2013: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank and the United Nations Population Division: executive summary. Geneva.
28. Yagmur E, Abu Jhaisha S, Buendgens L et al. (2022). Clusterin Plasma Concentrations Are Decreased in Sepsis and Inversely Correlated with Established Markers of Inflammation». *Diagnostics*. 12: 3010. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123010>.
29. Yoon J, Kym D, Hur J et al. (2023). Validation of Sepsis-3 using survival analysis and clinical evaluation of quick SOFA, SIRS, and burn-specific SIRS for sepsis in burn patients with suspected infection. *PLoS ONE*. 18(1): e0276597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276597>.

Відомості про авторів:

Булавенко Ольга Василівна — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова; керівник Клініки репродуктивної медицини «Ремеді-Він». Адреса: м. Вінниця, вул. М. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-1207-9046>.

Остап'юк Леся Романівна — к.мед.н., лікар акушер-гінеколог КНП ЛОР «Центр Легеневого Здоров'я». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 45. <https://orcid.org/0000-0002-3522-4130>.

Рудь Віктор Олексійович — д.мед.н., проф., проф. каф. акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. М. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-0768-6477>.

Волошиновський Анатолій Степанович — д.фіз.-мат.н., проф., зав. каф. експериментальної фізики Львівського національного університету імені І. Франка. Адреса: м. Львів, вул. Кирила і Мефодія, 8а; тел. +38 (032) 239-41-05. <https://orcid.org/0000-0003-1229-4192>.

Малий Тарас Сергійович — к.фіз.-мат.н., н.с. каф. експериментальної фізики Львівського національного університету імені І. Франка. Адреса: м. Львів, вул. Кирила і Мефодія, 8а; тел. +38 (032) 239-41-05. <https://orcid.org/0000-0002-1683-6211>.

Стаття надійшла до редакції 06.07.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 618.33-071:576.312.35

**І.Ю. Гордієнко, Т.В. Нікітчїна, О.О. Ващенко, О.М. Тарапурова,
А.В. Величко, К.В. Раченко, Г.О. Гребінїченко**

Результати комплексних пренатальних обстежень за наявності дисбалансу хромосоми 21 у плода

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 24-31; doi: 10.15574/PP.2023.96.24

For citation: Gordienko Iu, Nikitchina TV, Vashchenko OO, Tarapurova OM, Velychko AV, Rachenko KV, Grebinichenko GO. (2023). Results of complex prenatal examinations in cases of chromosome 21 imbalance in the fetus. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 24-31; doi: 10.15574/PP.2023.96.24.

Мета — охарактеризувати випадки дисбалансу хромосоми 21 у плодів вагітних жінок групи високого ризику, зокрема, особливості пренатальної цитогенетичної діагностики, а також асоційовані вади розвитку та маркерні ознаки, виявлені за результатами ультразвукових досліджень (УЗД).

Матеріали та методи. Проаналізовано результати комплексних пренатальних обстежень вагітних жінок групи високого ризику, проведених у відділенні медицини плода ДУ «Інститут педїатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за 5 років: результати УЗД та цитогенетичних досліджень 200 випадків дисбалансу хромосоми 21 у плода.

Результати. Серед проведених 4748 пренатальних цитогенетичних досліджень плодів жінок групи високого ризику аномальні каріотипи з дисбалансом хромосоми 21 плода виявлено у 200 (4,21%) спостереженнях. Із них у переважній більшості (n=199; 99,5%) діагностовано синдром Дауна (СД) у плода, в 1 (0,2%) випадку — делецію хромосоми 21. При СД регулярну трисомію хромосоми 21 визначено в 191 (95,97%) випадку, транслокантні форми — у 5 (2,51%) спостереженнях, каріотип із додатковою статеву хромосомою — в 1 (0,5%) випадку, варіант з двома клітинними лініями — в 1 (0,5%) спостереженні. В 1 (0,5%) випадку відмічено обмежений плацентарний мозаїцизм — хибно негативний результат, який потребував верифікації за допомогою аналізу лімфоцитів пуповинної крові. Вагітні старшого віку (≥35 років) становили менше половини спостережень у групі з діагностованим СД у плода (n=92/199; 46,2%). Охарактеризовано основні показання для проведення інвазивної діагностики та її різновиди. Показано, що УЗ-знахідки у вигляді вроджених вад розвитку та/або маркерів хромосомної патології виявлено в 78% випадках у плодів із дисбалансом 21 хромосоми; у 22% випадках подібні УЗ-знахідки були відсутніми, і показанням для інвазивної пренатальної діагностики були старший вік вагітної або ізольовані зміни біохімічних маркерів.

Висновки. Дисбаланс хромосоми 21 у плодів переважно представлений трисомією, випадки делеції хромосоми 21 трапляються вкрай рідко. Таргетне УЗД є важливим для скринінгу та діагностики хромосомних аномалій у плода. Слід уникати консультування вагітних групи високого ризику на підставі «нормальних» результатів УЗД. За певних обставин доцільно проводити біопсію плаценти в другому триместрі вагітності в умовах спеціалізованих центрів і відділень третього рівня.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: пренатальна діагностика, хромосомні аномалії, каріотип, хромосома 21, трисомія 21, синдром Дауна, делеція 21, обмежений плацентарний мозаїцизм, вроджені вади розвитку.

Results of complex prenatal examinations in cases of chromosome 21 imbalance in the fetus

I.Yu. Gordienko, T.V. Nikitchina, O.O. Vashchenko, O.M. Tarapurova, A.V. Velychko, K.V. Rachenko, G.O. Grebinichenko
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to characterize the cases of chromosome 21 imbalance in fetuses of high-risk pregnant women, to describe prenatal cytogenetic diagnosis and associated ultrasound findings — structural anomalies and soft markers.

Materials and methods. The results of complex prenatal examination of high-risk pregnant women in the Department of Fetal Medicine of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» during 5 years period were analyzed: results of ultrasound and cytogenetic exams of 200 cases of chromosome 21 imbalance in the fetus.

Results. Among 4,748 prenatal cytogenetic testing of fetuses of high-risk women abnormal karyotypes with an imbalance of chromosome 21 were found in 200 (4.21%) cases. In the majority of cases Down's syndrome (DS) was diagnosed (n=199; 99.5%), in 1 (0.2%) case — deletion of chromosome 21. In DS, regular trisomy of chromosome 21 was found in 191 (95.97%) cases, translocant forms — in 5 (2.51%) cases, in 1 (0.5%) case there was an additional sex chromosome, and in 1 (0.5%) — a variant with two cell lines. In 1 (0.5%) case limited placental mosaicism was present, with a false negative result that required verification by the analysis of fetal lymphocytes obtained during cordocentesis. Advanced maternal age (≥35 years) was registered in less than half of fetal DS cases (n=92/199, 46.2%). The main indications for invasive procedures and their types are described. It was demonstrated that ultrasound findings (structural anomalies and/or «soft» markers for chromosomal pathology) were present in 78% of fetal chromosome 21 imbalance; nevertheless in 22% ultrasound findings were absent, and the indication for invasive procedures were advanced maternal age or isolated changes of biochemical markers.

Conclusions. Chromosome 21 imbalance in fetuses is mainly represented by trisomy, cases of chromosome 21 deletion are extremely rare. Targeted ultrasound examination is important for screening and diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. High-risk pregnant women shouldn't be reassured in case of «normal» ultrasound exam results. Under certain conditions, it is advisable to perform placental biopsy in the II trimester of pregnancy, but only in specialized tertiary centers or departments.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: prenatal diagnosis, chromosomal anomalies, karyotype, chromosome 21, trisomy 21, Down Syndrome, deletion 21, confined placental mosaicism, congenital malformations.

Хромосомна патологія (ХП) представлена великою групою кількісних (трисомії, моносомії, триплоїдії, тетраплоїдії) або структурних (транслокації, делеції, дуплікації, інверсії, тощо) змін генетичного матеріалу; хромосомні аномалії частіше виникають *de novo*, але існують варіанти, коли деякі зміни можуть бути успадковані [20]. Частота і спектр ХП людини різняться за результатами досліджень різних груп і матеріалів: серед дорослих, дітей, немовлят, плодів, абортного матеріалу, передімплантаційних генетичних досліджень тощо [6,14,18,19,24–26,28]. До однієї з найпоширеніших хромосомних аномалій належить синдром Дауна (СД) [1]. За даними Європейської служби нагляду за вродженими аномаліями (European Surveillance of Congenital Anomalies, EUROCAT), у 2021 р. частота СД серед плодів становила 28 випадків на 10 тис. пологів [5]. Ця ХП є найчастішою генетичною причиною затримки психомоторного розвитку [6]. У більшості випадків СД представлений регулярною трисомією 21 хромосоми (~95% усіх випадків), однак, крім того, існують інші форми: робертсонівські транслокації та ізохромосоми довгого плеча хромосоми 21 (~4%), мозаїцизм (1–3%), часткові трисомії (<1%) [1,3,4,6,13,17].

Клінічно СД представлений складним спектром ознак, які залучають різні органи та системи – у вигляді вроджених вад розвитку (ВВР), порушення функції органів або характерних фенотипічних особливостей; існує ряд типових маркерних ВВР, за яких частота СД доходить до 30–50% – це атріо-вентрикулярна комунікація, тетрада Фалло, атрезія дванадцятипалої кишки, вентрикуломегалія, гіпоплазія мозолястого тіла [1].

Протягом тривалого періоду критичним регіоном для розвитку СД вважався 21q22 [3], однак сьогодні, досліджуючи випадки часткових трисомій хромосоми 21, автори звертають увагу на зв'язок між певним генотипом і фенотиповими проявами [13]. Випадки часткових трисомій та інших порушень хромосоми 21 дають змогу виявляти регіони геному, які відповідають за певний фенотип.

Вкрай рідко трапляються часткові моносомії хромосоми 21; вони призводять до синдрому 21q-, який вважається «контртипом» трисомії 21 [8]. Опубліковані дані свідчать, що часткові моносомії хромосоми 21 гетерогенні за тяжкістю фенотипових проявів залежно від розміру та локалізації делетованого сегмента [22]. У най-

більш повному дослідженні R. Lyle та співавт. описані 11 випадків і схематично виділені три критичні делетовані регіони з відповідною тяжкістю фенотипових проявів – від легкого до важкого (в усіх випадках супроводжуються різним ступенем розумової відсталості) та навіть летального [13].

Підґрунтям пренатальної діагностики ХП є ультразвуковий (УЗ) скринінг для виявлення зазначених ВВР і маркерних ознак, аналіз біохімічних маркерів із розрахунком індивідуального ризику, неінвазивне пренатальне тестування та інвазивна пренатальна діагностика (ІПД) у вагітних групи високого ризику [9,12]. До характерних/маркерних УЗ-ознак («софт»-маркерів) СД в першому триместрі належать збільшення комірцевого простору, аплазія/гіпоплазія носових кісток, реверсний кровотік у венозній протоці, трикуспідальна регургітація, збільшення лицевого кута; в другому триместрі – аплазія/гіпоплазія носових кісток, потовщення шийної складки, брахіцефалічна форма голівки, вкорочення стегна та плеча, вентрикуломегалія, гіпертелоризм, кісти судинних сплетінь, гіперехогенний кишечник, пієлоектазія, гіперехогенний фокус (ГЕФ) у серці, гепатоспленомегалія тощо [7,9,12,23]. УЗ-семіотика моносомії хромосоми 21 у плодів вивчена набагато гірше, описані поодинокі випадки її пренатальної діагностики [8].

Незважаючи на впровадження пренатального скринінгу на найпоширеніші хромосомні аномалії в більшості країн світу, щорічно реєструються випадки народження дітей із ХП, які не були діагностовані пренатально. Тому продовжується вивчення УЗ-семіотики різних хромосомних аномалій, уточнюються показання до інвазивних і неінвазивних досліджень для підвищення ефективності заходів пренатальної діагностики.

Мета дослідження – охарактеризувати випадки дисбалансу хромосоми 21 у плодів вагітних жінок групи високого ризику, зокрема, особливості пренатальної цитогенетичної діагностики, а також асоційовані ВВР і маркерні ознаки, виявлені за результатами УЗД.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано результати комплексних пренатальних обстежень плодів вагітних групи високого ризику у відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

України» (ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України») за 5 років. Проведено експертне УЗД, інвазивні процедури, цитогенетичний аналіз. Для детального оцінювання анатомії плода та провізорних органів використано УЗ-сканери «HDI 4000», «ACCUVIX V20EX-EXP», «ACCUVIX V10LV-EX». Виявлені ВВР класифіковано згідно з Міжнародною європейською програмою «EUROCAT» з використанням загальної методології кодування вад розвитку ICD-10-ВРА. Інвазивну пренатальну діагностику для визначення каріотипу плода виконано вагітним за наявності показань після інформованої згоди. Залежно від терміну вагітності проведено трансабдомінальну біопсію хоріона або плаценти, кордоцентез під УЗ-контролем із подальшим цитогенетичним дослідженням отриманого матеріалу. Для цитогенетичного дослідження біоптату хоріона та плаценти використано прямий метод фіксації [E. Flori et al., 1985; В.С. Баранов и др., 1990] з власною модифікацією. Культивування та фіксацію лімфоцитів пуповинної крові проведено з використанням напівмікрометоду [D. Hungerford et al., 1965]. Препарати хромосом проаналізовано за допомогою світлових мікроскопів «BX51» (Olympus) та «BX53» (Olympus) на збільшенні $\times 10\,000$. Запис результату аналізу виконано за міжнародною номенклатурою (ISCN, 2020). Для досліджень методом FISH (fluorescence in situ hybridization) використано комерційні зонди згідно з інструкцією виробників. Дослідження методом FISH проведено на інтерфазних ядрах і метафазних пластинках за допомогою зондів «21qterSO» (Visis), «WCP 8 SR», «12SA», «21 SG» (CytoCell).

Проаналізовано 200 діагностованих випадків аномального каріотипу з дисбалансом хромосоми 21 у плодів за допомогою методів описової статистики. Статистичну обробку даних виконано за допомогою комп'ютерної програми «MS Excel 2010».

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Матеріали дослідження розглянуто комісією з питань етики при вищезазначеній установі на етапі планування НДР.

Результати дослідження та їх обговорення

У відділенні медицини плода ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» за 5 років проведено 4748 пренатальних цитогенетичних досліджень плодів жінок групи ви-

сокого ризику. Аномальні каріотипи з дисбалансом хромосоми 21 виявлено в 200 (4,21%) спостереженнях. У більшості ($n=132$; 66%) випадків діагностованої хромосомної патології матеріалом для цитогенетичних досліджень обрано біоптат плаценти, у 30 (15%) випадках — біоптат хоріона, у 16 (8%) — пуповинну кров. В окремих ($n=22$; 11%) випадках, зважаючи на термін вагітності і дані УЗД, одночасно досліджено біоптат плаценти і пуповинну кров: у 22 (11%) випадках для верифікації результату досліджено пуповинну кров.

У переважній більшості ($n=199$; 99,5%) випадків діагностовано СД у плода, в 1 (0,2%) випадку — делецію хромосоми 21.

Серед діагностованих випадків СД у більшості ($n=191$; 95,97%) спостережень виявлено регулярну трисомію хромосоми 21; у 5 (2,51%) випадках — транслокантні форми трисомії 21, в 1 (0,5%) спостереженні — каріотип із додатковою статевою хромосомою, ще в 1 (0,5%) випадку — варіант із двома клітинними лініями. Крім того, в 1 (0,5%) випадку відмічено обмежений плацентарний мозаїцизм, унаслідок чого дослідження біоптату плаценти дало хибно негативний результат. Однак за результатами аналізу лімфоцитів пуповинної крові виявлено трисомію 21.

Показання для ІПД серед випадків трисомії 21 наведено в таблиці 1. Найчастіше показанням для ІПД були ВВР плода в жінок віком <35 років — 44 (22,1%) випадки; на другому місці — поєднання старшого віку вагітних (≥ 35 років) і виявлення УЗ-маркерів ХП у плода — 34 (17,1%) спостереження; на третьому — старший вік вагітної — 30 (15,1%) випадків. Загалом УЗ-знахідки у вигляді ВВР і/або УЗ-маркерів ХП виявлено в 155 (77,9%) спостереженнях при СД у плода, а також у випадку делеції хромосоми 21 (описані нижче).

Слід зазначити, що в дослідженій вибірці діагностованих випадків СД у плода старший вік вагітних (≥ 35 років) відмічено менше ніж у половині випадків ($n=92$; 46,2%). У 20 (10,1%) випадках виявленої трисомії 21 єдиним показанням для ІПД були УЗ-маркери в плода, у 14 (7,0%) — змінені біохімічні маркери ХП плода, ще в 20 (10,1%) спостереженнях — їх поєднання.

Вроджені вади розвитку плода в цій вибірці виявлено в 79 (39,7%) спостереженнях. З них у більшості ($n=57$; 72,2%) випадків відмічено ізольовані ВВР плода, а множинні ВВР —

Показання для інвазивної пренатальної діагностики у вагітних жінок групи високого ризику з підтвердженою трисомією 21 у плода

Показання	Абс. (%)
Вік жінки	30 (15,1)
Вік жінки та УЗ-маркери ХП плода	34 (17,1)
Вік жінки та ВВР	28 (14,1)
УЗ-маркери ХП плода	20 (10,1)
УЗ- і біохімічні маркери ХП плода	20 (10,1)
Обтяжений спадковий анамнез і УЗ-маркери ХП плода	2 (1,0)
ВВР	44 (22,0)
ВВР і біохімічні маркери ХП плода	7 (3,5)
Біохімічні маркери ХП плода	14 (7,0)
Усього	199 (100)

у 22 (27,8%) спостереженнях. Серед 57 випадків ізольованих ВВР найчастіше діагностовано ізольовані вади серця – 42 (73,6%), вади шлунково-кишкового тракту – 7 (12,2%), вади сечостатевої системи – 3 (5,3%), вади центральної нервової системи – 2 (3,5%) випадки. Спектр діагностованих ізольованих ВВР наведено в таблиці 2. Серед 22 випадків множинних ВВР вади серця виявлено в переважній більшості (n=21; 95,5%), вади центральної нервової системи – більш ніж у половині (n=13; 59,1%) спостережень плодів, вади шлунково-кишкового тракту – у 18,2% (n=4) випадках.

Ультразвукові маркери ХП плода виявлені в 76 (38,2%) випадках, і лише у 20 (10,1%) спостереженнях вони були єдиним показанням для ІПД. Серед УЗ-маркерів найчастіше відмічали збільшення шийної складки, гіпоплазію носових кісток і пієлоектазію (рис. 1). Серед усіх 76 спостережень діагностованої трисомії 21 з наявними УЗ-маркерами ХП у 89,5% випадків в одного плода виявляли від 1 до 3 УЗ-маркерів,

Спектр і частота ізольованих вроджених вад розвитку в плодів із діагностованою трисомією 21

Вади розвитку	Абс. (%)
Вади серця	42 (73,7)
Вади шлунково-кишкового тракту	7 (12,2)
Вади сечостатевої системи	3 (5,3)
Вади центральної нервової системи	2 (3,5)
Лімфангіома/гідрома шиї	2(3,5)
Діафрагмальна кила	1(1,8)
Усього	57 (100)

у 10,5% випадків – від 4 до 6 «софт»-маркерів.

У наведеній вибірці в одному випадку отримано хибно негативний результат під час дослідження біоптату плаценти. У пацієнтки Г., віком 29 років, у терміні 21 тиждень вагітності під час УЗД виявлено ВВР плода (Складна комбінована вроджена вада серця: Тетрада Фалло. Двобічна пієлоектазія), які стали підставою для ІПД. Зважаючи на термін вагітності і наявність маркерних ВВР, для максимально швидкого і точного визначення каріотипу плода одразу отримано біоптат плаценти та пуповинну кров. За результатами дослідження біоптату плаценти визначено нормальний чоловічий каріотип, а під час аналізу лімфоцитів пуповинної крові виявлено чоловічий каріотип плода з трисомією хромосоми 21 (47,XY,+21). Отже, незважаючи на граничний термін вагітності та наявність обмеженого плацентарного мозаїцизму, вдалося вчасно встановити правильний діагноз.

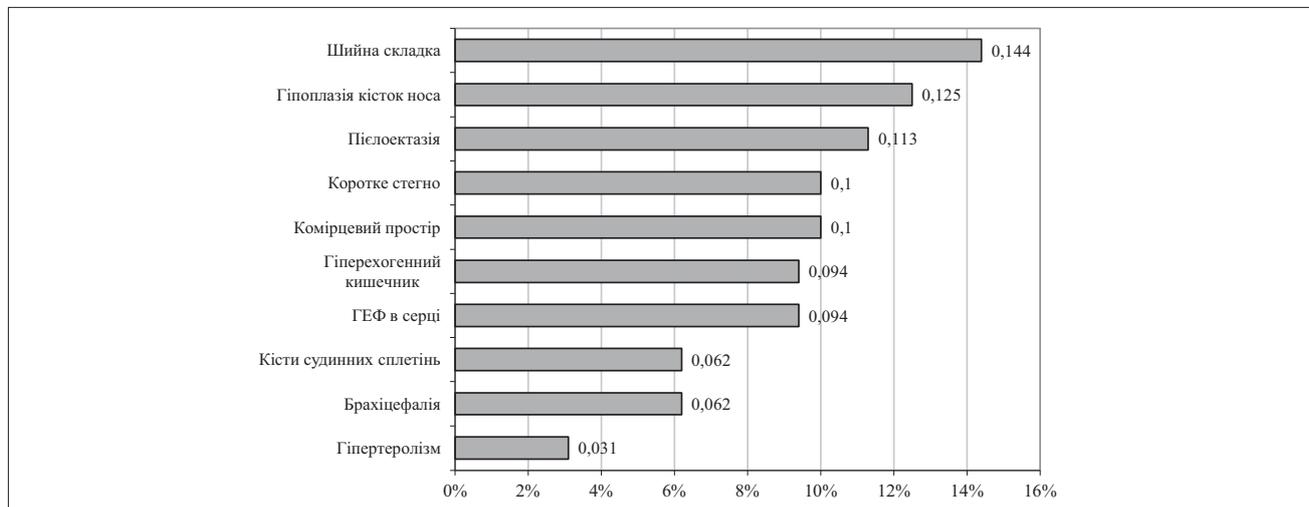


Рис. 1. Розподіл частоти візуалізованих ультразвукових маркерів хромосомної патології в плодів із діагностованою трисомією 21

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

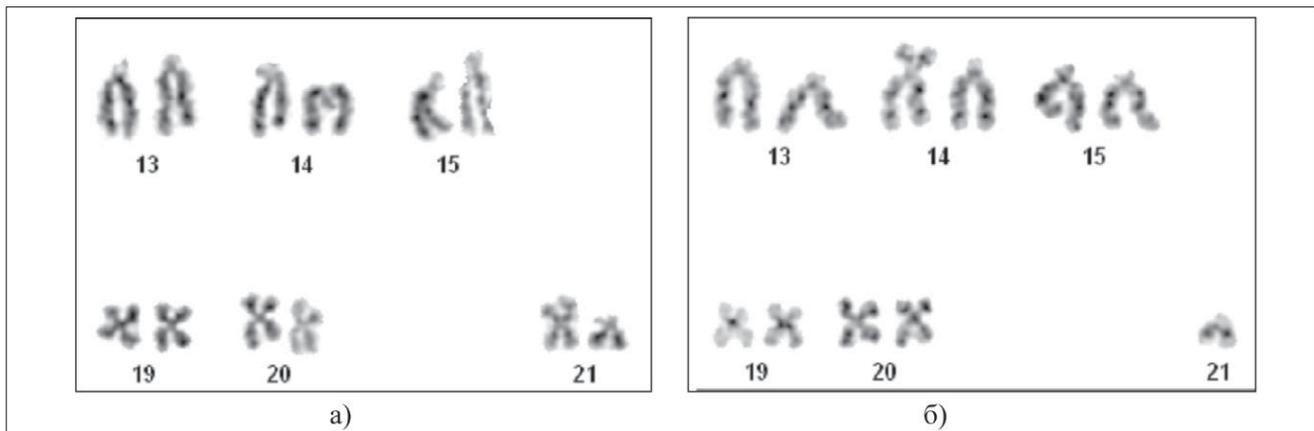


Рис. 2. Часткові каріограми двох клітинних ліній за результатами аналізу біоптату плаценти (збільшення $\times 10\ 000$, G-фарбування): а) 46,XY,t(21;21); б) 45,XY,t(14;21)

Також привернув увагу випадок СД у молоді жінки при хибно негативних результатах біохімічних досліджень. *Пацієнтка К.*, віком 23 роки, термін вагітності 14–15 тижнів, обтяжений спадковий анамнез — СД у першій дитини. За даними дослідження периферійної крові подружжя виявлено нормальний чоловічий каріотип батька (46,XY) і нормальний жіночий каріотип матері (46,XX). За результатами біохімічного скринінгу першого триместру вагітну не віднесено до групи високого ризику (ризик трисомії 21 — 1:1027). Однак, зважаючи на анамнез, пацієнтка звернулася до відділення медицини плода, у якому за даними УЗД у плода виявлено потовщення шийної складки до 3,7 мм. За результатами дослідження біоптату плаценти визначено чоловічий каріотип плода з додатковою хромосомою 21 — 47,XY,+21, результат верифіковано дослідженням лімфоцитів пуповинної крові. Наступна вагітність закінчилася народженням здорової дитини.

Українським рідкісним варіантом дисбалансу

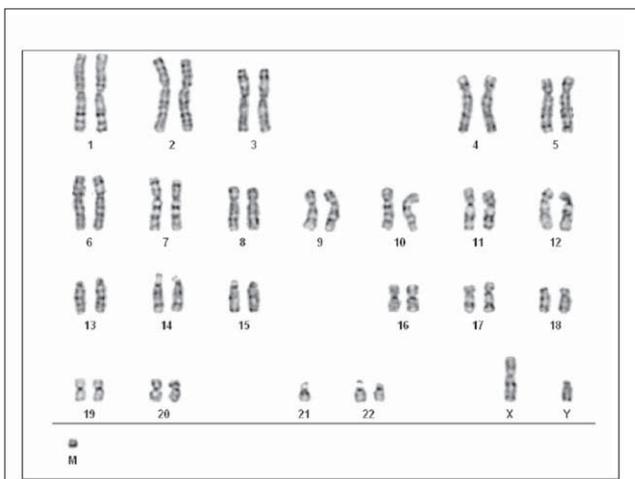


Рис. 3. Каріотип плода за результатами аналізу пуповинної крові (збільшення $\times 10\ 000$, G-фарбування): 46,XY,14pstk,-21,+mar

хромосоми 21, виявленим у дослідженій вибірці, була делеція хромосоми 21. *Пацієнтка Т.*, віком 26 років, спрямована до відділення медицини плода ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» у терміні вагітності 21 тиждень. За даними УЗД зроблено такий медичний висновок: «Складна вроджена вада серця у плода: Стеноз легеневої артерії, дефект міжшлуночкової перетинки, дилатація правих відділів серця. Варіант тетради Фалло. Двобічна вентрикуломегалія. Двобічна пієлоектазія. Гепатоспленомегалія. Значні структурні зміни плаценти. УЗ-маркери хромосомної патології плода».

Зважаючи на термін вагітності та результат УЗД, для визначення каріотипу плода проведено ІПД (біопсію плаценти та кордоцентез) із подальшим цитогенетичним і FISH-дослідженням отриманого матеріалу. За результатами аналізу біоптату виявлено чоловічий каріотип плода з двома клітинними лініями 46,XY,t(21;21) [17] / 45,XY,t(14;21) [7] (рис. 2). За допомогою FISH-діагностики підтверджено участь хромосоми 21 у транслокаціях в обох цих лініях.

Також проведено каріотипування подружньої пари. За результатами аналізу визначено нормальний жіночий каріотип матері (46,XX) і нормальний чоловічий каріотип батька з поліморфізмом хромосоми 14 (46,XY,14pstk).

За результатами аналізу лімфоцитів пуповинної крові виявлено чоловічий каріотип плода з поліморфізмом хромосоми 14, моносомією хромосоми 21 та з додатковим фрагментом невідомого походження 46,XY,14pstk,-21,+mar (рис. 3). За допомогою FISH-діагностики відмічено чоловічий каріотип плода з термінальною делецією хромосоми 21, імовірно, дистальніше локусу q21.2 (46,XY,der(21)del(21)(q21.?)dn).

За схемою, запропонованою R. Lyle та співавт. (2009) [13], ця делеція зачіпає частково перший регіон та повністю — другий і третій, у тому числі регіон із летальним фенотипом. У літературі описано лише часткові делеції цього регіону.

За результатами патологогістологічного дослідження виявлено таке. Мертвонароджений абортний плід чоловічої статі зі стигмами дисембріогенезу та множинними вродженими аномаліями розвитку: мікроретрогнатія, високе піднебіння, низько розташовані диспластичні вушні раковини, широкий розпластаний ніс; коротка грудина, асиметрична грудна клітка за рахунок додаткового ребра праворуч; змінена форма печінки за рахунок збільшення лівої долі та зменшення правої; вроджена вада серця — дилатація правих відділів зі стенозом вустя легеневої артерії; незавершений поворот кишечника; двобічна пієлоектазія; гідроцефалія, що формується (внутрішня). Плацентарна недостатність, обумовлена порушеннями кровообігу зі зниженням васкуляризації хоріона; обширні ішемічні інфаркти, незрілість.

Високе піднебіння, низько розташовані диспластичні вушні раковини та широкий розпластаний ніс вже описані R. Lyle та співавт. (2009) при делеції першого регіону [13], а також мікроретрогнатія — при делеції третього (згідно з дослідженням E.D. Roberson) [22]. Вади розвитку серця та головного мозку (мікроцефалія) відмічаються досить часто при делеціях першого і другого регіонів. Також відомо, що наявність аномальних клітинних клонів несприятливо впливає на формування та функції плаценти [2].

У наведеному нами випадку вперше визначені: коротка грудина, асиметрична грудна клітка за рахунок додаткового ребра справа; змінена форма печінки за рахунок збільшення лівої долі та зменшення правої; незавершений поворот кишечника.

Дані про частоту та пренатальну маніфестацію типових і рідкісних варіантів хромосомних аномалій є дуже важливими для удосконалення скринінгових і діагностичних програм, підвищення рівня обізнаності лікарів та якості УЗД. За результатами наведеного дослідження, частота СД у вибірці вагітних високого ризику, яким проведено ІПД, становила 4,18%. Це відповідає даним інших досліджень, згідно з якими, частота пренатально діагностованої трисомії хромосоми 21 дорівнює від 3,5% до 5,8%

[10,16]. Визначений розподіл цитогенетичних варіантів із переважанням регулярної трисомії цілком відповідає описаному P. Papavassiliou та співавт. [17], за винятком мозаїчних варіантів трисомії.

Відомо, що вік жінки є одним із перших методів пренатального скринінгу СД. Однак встановлено, що певна кількість СД трапляється в жінок молодшого віку. Результати аналізу віку вагітних у наведеному дослідженні показують, що серед діагностованих випадків СД жінки старшої вікової групи становлять менше половини (46,2%); це узгоджується з даними інших досліджень [6].

З метою удосконалення скринінгових програм використовують результати УЗД і біохімічних досліджень. УЗД дає змогу виявляти типові ВВР, а також маркерні УЗ-ознаки. У вибірці діагностованих у нашому відділенні випадків СД у плода лише в 39,7% (n=79) спостереженнях виявлено вади розвитку за результатами УЗД. Ці показники узгоджуються з літературними даними [1,10,21]. УЗ-маркери СД є більш тонким інструментом, оскільки їх використання не настільки стандартизовано, а діагностична ефективність є меншою порівняно з ВВР, тому точка зору на доцільність їхнього використання варіює; особливо це стосується «софт»-маркерів другого триместру [10,12,21,23]. У нашому дослідженні найчастіше визначалися потовщення шийної складки, гіпоплазія носових кісток і пієлоектазія. У дослідженні J.K. Morris та співавт. [16] шийна складка відзначалася як найчастіший маркер трисомії 21, з іншого боку, T. Ratanasiri та співавт. [21] відмічали вкорочення стегна як переважний УЗ-маркер цієї анеуплоїдії. Пієлоектазія як ізольована знахідка, за даними багатьох авторів, більше не розглядається як маркер, що суттєво збільшує відносний ризик ХП [23].

Комбінування УЗД і дослідження біохімічних маркерів із розрахунком індивідуального ризику донедавна було найпоширенішою стратегією скринінгу ХП плода [9,12]. Однак, незважаючи на високі показники виявлення ХП, залишався певний відсоток хибно негативних результатів. У нашому дослідженні в 10 (5,02%) із 199 жінок спостерігалися нормальні результати біохімічного скринінгу першого і/або другого триместрів. Більше того, один із цих випадків — у пацієнтки з СД у першій дитини. Інші дослідники зазначали про вищу частоту (18,1%) хибно негативних

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

результатів комбінованого біохімічного скринінгу першого триместру з 188 діагностованих випадків трисомії хромосоми 21 [15]. Додаткова діагностична цінність комбінованого скринінгу, коли жінки потрапляли до групи високого ризику лише за його результатами (за відсутності інших факторів), у нашій вибірці становила 7%.

Набагато більш рідкісною хромосомною патологією є делеція хромосоми 21. У медичній літературі описані всього близько 60 випадків цієї патології. Однак наявність ВВР у плода та УЗ-маркерів ХП дає змогу приймати рішення про необхідність ІПД і вчасно діагностувати ВВР.

Зазвичай ІПД із подальшим цитогенетичним дослідженням отриманого матеріалу вважається стандартом діагностичного тесту для пренатальної діагностики ХП плода. Найпоширенішими варіантами ІПД є біопсія хоріона в ранні терміни вагітності та амніоцентез у другому триместрі вагітності; зрідка використовується кордоцентез [9,12]. Однак таке явище, як обмежений плацентарний мозаїцизм, може призводити до хибно негативних і хибно позитивних результатів. Так, за даними колаборативних досліджень США та Європи, частота хибно негативних результатів біопсії хоріона становить від 0,03% до 1,6%. [11]. Y. Wang та співавт. [27] описано 2 випадки трисомії 21 у плода, не визначеної під час дослідження біоптату плаценти, а J. Saloone та співавт. виявлено каріотип 46,XX,i(21)(q10) у плода, тоді як за результатами дослідження біоптату плаценти діагностовано нормальний жіночий каріотип [4]. Незважаючи на це, біопсія ворсин хоріона залишається в арсеналі фахівців пренатальної діагностики, оскільки дає змогу швидко отримати діагноз на ранніх термінах вагітності і запобігти тривалому очікуванню на результат, що є важливим для вагітної жінки і з медичної, і з психологічної точки зору. У більш пізні терміни вагітності перевагу надають амніоцентезу з каріотипування амніоцитів. Однак культивування та каріотипування амніоцитів потребує

часу (~14 діб), і в умовах пізнього звернення для ІПД і законодавчо визначеного порогового терміну для переривання вагітності у 22 тижні, не завжди залишається час для цих досліджень. У таких умовах доцільним вибором може стати біопсія плаценти в другому триместрі вагітності. Однак вибір методу ІПД у таких випадках слід проводити у спеціалізованих центрах і відділеннях третього рівня — фахівцями, які мають відповідний досвід комплексних пренатальних досліджень і діагностики ХП у плода, з можливістю одночасної або послідовної верифікації діагнозу за допомогою кордоцентезу в окремих випадках.

Висновки

Дисбаланс хромосоми 21 у плодів переважно був представлений трисомією (99,5%), в 1 випадку діагностовано делецію хромосоми 21.

Вагітні старшого віку (≥ 35 років) становили менше половини спостережень у групі з діагностованим СД у плода ($n=92/199$, 46,2%).

УЗ-знахідки виявлено в 78% випадках у плодів із дисбалансом 21 хромосоми — у вигляді ВВР і/або УЗ-маркерів ХП. Тому таргетне УЗД є важливою складовою комплексних пренатальних обстежень у рамках скринінгу та діагностики хромосомних аномалій у плода.

У 22% подібні УЗ-знахідки були відсутніми, а показанням для ІПД були старший вік вагітної або ізольовані зміни біохімічних маркерів. Отже, слід уникати консультигування вагітних груп високого ризику хромосомних аномалій у плода на підставі «нормальних» результатів УЗД.

В умовах пізнього звернення для пренатальної діагностики і законодавчо визначеного порогового терміну для переривання вагітності в 22 тижні доцільно проводити біопсію плаценти в другому триместрі вагітності. Однак метод ІПД в таких випадках має обиратися фахівцями спеціалізованих центрів і відділень третього рівня, які мають відповідний досвід.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Antonarakis SE, Skotko BG, Raffi MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW et al. (2020). Down syndrome. Nature reviews. Disease primers. 6(1): 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>.
2. Baranov VS, Kuznetsova TV. (2007). Citogenetika yembrionalnogo razvitiya cheloveka. SPb: Izdatelstvo N-L: 640. [Баранов ВС, Кузнецова Т.В. (2007). Цитогенетика эмбрионального развития человека. СПб: Издательство Н-Л: 640].
3. Biaduń-Popławska A, Jamsheer A, Henkelman M et al. (2014). Down Syndrome Phenotype in a Child with Partial Trisomy of Chromosome 21 and Paternally Derived Translocation t (20p; 21q) Gen Med (Los Angel). 2: 149–161. doi: 10.4172/2327-5146.1000149149.
4. Caloone J, Sanlaville D, Fichez A, Abel C, Huissoud C, Rudigoz RC. (2011). Trisomy 21 by isochromosome: a case report of true false negative of chorionic villi sampling. Gynecologie, obstetrique & fertilité. 39(12): e77–e80. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2011.07.054>.
5. European Platform on Rare Disease Registration. (2023). URL: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.

6. Goncharenko G, Duderina Y, Synytsia Y, Galagan V, Kulbalaeva S. (2012). Down syndrome: frequency, diagnostics, medical-genetics consultation. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 1(67): 45–48. [Гончаренко ГБ, Дуберіна ЮВ, Синиця ЮП, Галаган ВО, Кульбалаєва ША. (2012). Синдром Дауна: частота, діагностика, медико-генетичне консультування. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 1: 45–48].
7. Gordienko Y, Velichko AV, Tarapurova OM, Nosko AO, Grebinichenko GO, Nikitchina TV. (2012). New prenatal ultrasound marker in the diagnosis of Down syndrome, Health of woman. 3 (69): 182–187. [Гордієнко ЮО, Величко АВ, Тарапурова ОМ, Носко АО, Гребініченко ГО, Нікітчичина ТВ. (2012). Новий пренатальний ультразвуковий маркер в діагностиці синдрому Дауна у плода. *Здоров'я жінки*. 3 (69): 182–187].
8. Gordienko Yu, Nikitchina TV, Melnik YuM, Tavokina LV, Vashchenko OO, Lucenko SV et al. (2018). A rare case of prenatally diagnosed deletion of chromosome 21 in the fetus with multiple anomalies. *Clinical genetics and perinatal diagnostics*. 1 (4): 54–58. [Гордієнко ЮО, Нікітчичина ТВ, Мельник ЮМ, Тавокіна ЛВ, Ващенко ОО, Луценко СВ та інш. (2018). Рідкісний випадок пренатально визначеної делеції хромосоми 21 у плода з множинними аномаліями. *Клінічна генетика і перинатальна діагностика*. 1 (4): 54–58].
9. Kagan KO, Sonek J, Kozlowski P. (2022). Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Archives of gynecology and obstetrics*. 305(4): 825–835. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06477-5/>.
10. Kataguir MR, Araujo Júnior E, Silva Bussamra LC, Nardoza LM, Fernandes Moron A. (2014). Influence of second-trimester ultrasound markers for Down syndrome in pregnant women of advanced maternal age. *Journal of pregnancy*: 785730. <https://doi.org/10.1155/2014/785730>.
11. Kennerknecht I, Barbi G, Djalali M, Mehnert K, Schneider M, Terinde R, Vogel W. (1998). False-negative findings in chorionic villus sampling. An experimental approach and review of the literature. *Prenatal diagnosis*. 18(12): 1276–1282.
12. Kozlowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kähler C, Kagan KO et al. (2019). DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen. Ultraschall in der Medizin*. 40(2): 176–193. <https://doi.org/10.1055/a-0631-8898>.
13. Lyle R, Béna F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A et al. (2009). Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *European journal of human genetics* : EJHG. 17(4): 454–466. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.214>.
14. Mao S, Sun L, Tu M, Zou C, Wang X. (2015). Cytogenetic and Clinical Features in Children Suspected With Congenital Abnormalities in 1 Medical Center of Zhejiang Province From 2011 to 2014. *Medicine*. 94(42): e1857. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001857>.
15. Marttala J, Kaijomaa M, Ranta J, Dahlbacka A, Nieminen P, Tekay A et al. (2012). False-negative results in routine combined first-trimester screening for down syndrome in Finland. *American journal of perinatology*. 29(3): 211–216. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1285095>.
16. Morris JK, Waters JJ, de Souza E. (2012). The population impact of screening for Down syndrome: audit of 19 326 invasive diagnostic tests in England and Wales in 2008. *Prenatal diagnosis*. 32(6): 596–601. <https://doi.org/10.1002/pd.3866>.
17. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. (2015). Mosaicism for trisomy 21: a review. *American journal of medical genetics. Part A*. 167A(1): 26–39. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36861>.
18. Park SY, Kim JW, Kim YM, Kim JM, Lee MH, Lee BY et al. (2001). Frequencies of fetal chromosomal abnormalities at prenatal diagnosis: 10 years experiences in a single institution. *Journal of Korean medical science*. 16(3): 290–293. <https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.3.290>.
19. Pylyp LY, Spynenko LO, Verhoglyad NV, Mishenko AO, Mykytenko DO, Zukin VD. (2018). Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 35(2): 265–271. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1069-1>.
20. Queremel Milani DA, Tadi P. (2023, Jan). *Genetics, Chromosome Abnormalities*. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>.
21. Ratanasiri T, Ratanasiri T, Komwilaisak R, Saksiriwuttho P. (2014). Second trimester genetic ultrasound for Down syndrome screening at Srinagarind Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 97 (10): S89–S96.
22. Roberson ED, Wohler ES, Hoover-Fong JE, Lisi E, Stevens EL, Thomas GH et al. (2011). Genomic analysis of partial 21q monosomies with variable phenotypes. *European journal of human genetics: EJHG*. 19(2): 235–238. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.150>.
23. Society for Maternal-Fetal Medicine; Prabhu M, Kuller JA, Biggio JR. (2021). Evaluation and management of isolated soft ultrasound markers for aneuploidy in the second trimester. *Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #57. American journal of obstetrics and gynecology*. 225(4): B2-B15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.079>.
24. Tsai S, Johal J, Malmsten J, Spandorfer S. (2023). Embryo ploidy in vitrified versus fresh oocytes: Is there a difference? *Journal of assisted reproduction and genetics*. 40(10): 2419–2425. Epub 2023 Aug 11. doi: 10.1007/s10815-023-02901-0. PMID: 37566316; PMCID: PMC10504137.
25. Veropotvelyan MP, Shapovalenko LG, Savarovska OS. (2017). Incidence and spectrum of chromosomal abnormalities detected in married couples with early losses of pregnancy. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. (35): 54–60. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.54-60>.
26. Vlachadis N, Papadopoulou T, Vrachnis D, Manolagos E, Loukas N, Christopoulos P et al. (2023). Incidence and Types of Chromosomal Abnormalities in First Trimester Spontaneous Miscarriages: a Greek Single-Center Prospective Study. *Maedica*. 18(1): 35–41. <https://doi.org/10.26574/maedica.2023.18.1.35>.
27. Wang Y, Zhu J, Chen Y, Lu S, Chen B, Zhao X et al. (2013). Two cases of placental T21 mosaicism: challenging the detection limits of non-invasive prenatal testing. *Prenatal diagnosis*. 33(12): 1207–1210. <https://doi.org/10.1002/pd.4212>.
28. Yildirim ME, Karakus S, Kurtulgan HK, Ozer L, Celik SB. (2023). Polyploidy Phenomenon as a Cause of Early Miscarriages in Abortion Materials. *Balkan journal of medical genetics* : BJMG. 26(1): 5–10. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2023-0002>.

Відомості про авторів:

Гордієнко Ірина Юрївна — д.мед.н., проф., зав. відділенням медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0001-7594-4880>.

Нікітчичина Тетяна Віталіївна — к.біол.н., ст.дослідник, ст.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0009-0003-5438-4564>.

Ващенко Оксана Олександрівна — мол.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0002-9258-8889>.

Тарапурова Олена Миколаївна — к.мед.н., пров.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0003-3249-5872>.

Величко Андрій Васильович — н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. +38 (044) 483-92-39.

Раченко Катерина Володимирівна — мол.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0009-0009-9073-1096>.

Гребініченко Ганна Олександрівна — к.мед.н., ст.дослідник, ст.н.с. відділення медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. +38 (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0003-4391-6724>.

Стаття надійшла до редакції 24.08.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 618:146-002.1:616:98:615.21

Вл.В. Подольський, І.А. Шпортенко, О.І. Пустовалова

Вплив вживання психоактивних речовин та інфекцій, що передаються статевим шляхом, на цитологічний стан шийки матки

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 32-36; doi: 10.15574/PP.2023.96.32

For citation: Podolskyi VV, Shportenko IA, Pustovalova OI. (2023). Influence of psychoactive substance use and sexually transmitted infections on the cervical cytology. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 32-36; doi: 10.15574/PP.2023.96.32.

У дослідженні розглядається соціальна стигма, пов'язана зі зловживанням психоактивними речовинами, та її вплив на здоров'я жінок, зокрема, на здоров'я шийки матки. Це визначає контекст дослідження, підкреслюючи необхідність розуміння впливу зловживання психоактивними речовинами та інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), на здоров'я шийки матки.

Мета — вивчити вплив зловживання психоактивними речовинами та супутніх ІПСШ на здоров'я шийки матки в жінок.

Матеріали та методи. Дослідження спрямоване на виявлення кореляцій між зловживанням психоактивними речовинами, ІПСШ та патологіями шийки матки, що дасть цінну інформацію для розроблення стратегій охорони здоров'я. У дослідженні взяли участь 160 жінок, поділених на групи залежно від вживання психоактивних речовин та наявності ІПСШ. Цитологічні мазки з шийки матки зібрані та проаналізовані з використанням методів забарвлення за Романовським–Гімзою та Папаніколау. Цей підхід мав на меті виявити та класифікувати будь-які клітинні аномалії в епітелії шийки матки.

Результати дослідження показують значну кореляцію між зловживанням психоактивними речовинами та частотою аномалій плоского епітелію шийки матки, особливо в осіб із супутніми ІПСШ. Такі стани, як койлоцитоз і низькодиференційовані плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження (LSIL), помітно поширені серед осіб, які зловживають психоактивними речовинами, що вказує на підвищений ризик дисплазії шийки матки та потенційне прогресування в рак шийки матки.

Висновки. Встановлено, що зловживання психоактивними речовинами, особливо в поєднанні з ІПСШ, значно підвищує ризик розвитку патологій шийки матки в жінок. Це підкреслює необхідність посилення стратегій скринінгу та профілактики раку шийки матки, спрямованих на жінок, які зловживають психоактивними речовинами. Отримані дані підкреслюють важливість внесення питань зловживання психоактивними речовинами та ІПСШ до програм охорони здоров'я жінок та ініціатив у сфері громадського здоров'я, особливо в групах підвищеного ризику.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: зловживання психоактивними речовинами, інфекції, що передаються статевим шляхом, здоров'я шийки матки, цитологічний аналіз, аномалії плоских клітин, койлоцитоз, низькодиференційований плоский інтраепітеліальний рак, дисплазія шийки матки, скринінг раку шийки матки, здоров'я жінок, ініціативи громадського здоров'я, профілактична медицина.

Influence of psychoactive substance use and sexually transmitted infections on the cervical cytology

Vi.V. Podolskyi, I.A. Shportenko, O.I. Pustovalova

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

The introduction addresses the societal stigma surrounding psychoactive substance abuse and its implications for women's health, particularly concerning cervical health. It sets the context for the study by highlighting the need to understand the impact of substance abuse and sexually transmitted infections (STIs) on cervical health.

Purpose — to investigate the effects of psychoactive substance abuse and concurrent STIs on the health of the cervix in women. The study seeks to identify correlations between substance abuse, STIs, and cervical pathologies, providing valuable insights for healthcare strategies.

Materials and methods. The study involved a sample of 160 women divided into groups based on their use of psychoactive substances and the presence of STIs. Cervical cytological smears were collected and analysed using Romanowsky–Giemsa and Papanicolaou staining methods. This approach aimed to detect and categorize any cellular abnormalities in the cervical epithelium.

Results. The findings revealed a significant correlation between the abuse of psychoactive substances and the frequency of squamous cell abnormalities in the cervix, especially in those with concurrent STIs. Conditions like koilocytosis and low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) were notably prevalent among substance abusers, indicating an increased risk for cervical dysplasia and potential progression to cervical cancer.

Conclusions. The study concludes that psychoactive substance abuse, particularly in combination with STIs, significantly increases the risk of cervical pathologies in women. This underscores the necessity for enhanced cervical cancer screening and prevention strategies targeted at women who abuse psychoactive substances. The findings highlight the importance of addressing substance abuse and STIs in women's health programs and public health initiatives, especially in high-risk groups.

The study protocol was approved by the Local ethics committees of the institutions mentioned in the paper. An informed parental consent was obtained for the study in women.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: psychoactive substance abuse, sexually transmitted infections, cervical health, cytological analysis, squamous cell abnormalities, koilocytosis, low-grade squamous intraepithelial lesion, cervical dysplasia, cervical cancer screening, women's health, public health initiatives, preventive healthcare.

Вступ

Вживання психоактивних речовин, особливо незаконних наркотиків, часто оточене хмарою суспільної стигми та упереженості. Ця стигма є не лише соціальним явищем, але й має значні наслідки для охорони здоров'я [11,12]. Люди, які вживають наркотики, часто відчувають негативне упережене ставлення до себе в системі охорони здоров'я [8]. Така стигма може призводити до небажання або повного уникнення взаємодії з медичними працівниками [1,15].

Уникнення медичних послуг людьми, які вживають наркотики, є критичною проблемою [2]. Це призводить до зниження загального рівня використання ресурсів системи охорони здоров'я, особливо у сфері первинної медичної допомоги [3]. Первинна медична допомога має фундаментальне значення для раннього виявлення та лікування різних станів здоров'я, пропонуючи проактивний підхід до підтримання здоров'я. Однак через стигму, пов'язану зі зловживанням психоактивними речовинами, люди можуть відчувати відчуження від цих послуг, що змушує таких осіб відмовлятися від планового медичного обслуговування [4,5].

Ця тенденція до уникнення первинної медичної допомоги має значні наслідки [6,7]. Люди, які вживають наркотики, частіше звертаються по медичну допомогу до закладів невідкладної допомоги, таких як відділення швидкої допомоги. Таке звернення по невідкладну медичну допомогу часто відбувається тоді, коли стан, якому можна було б запобігти, загострився до критичного. Ця модель використання медичної допомоги є неефективною і може призводити до погіршення стану здоров'я [9].

Одним із найтривожніших аспектів цієї динаміки є вплив на профілактичні заходи в галузі охорони здоров'я. Регулярне медичне обслуговування, таке як скринінг на рак, має вирішальне значення для виявлення та лікування хвороб на ранній стадії [10]. На жаль, стигма, пов'язана зі зловживанням психоактивними речовинами, може перешкоджати доступу цих людей до вищезазначених профілактичних заходів. Така прогалина в медичному обслуговуванні може призводити до запізненого діагностування серйозних захворювань, у тому числі до різних видів раку [13].

Отже, стигма, пов'язана зі зловживанням психоактивними речовинами, особливо нелегальними наркотиками, має глибокі наслід-

ки для споживання послуг охорони здоров'я. Ця стигма може утримувати людей від звернення по первинну медичну допомогу, що призводить до надмірної залежності від невідкладної медичної допомоги та нехтування рутинною підтримкою здоров'я, у тому числі важливими профілактичними заходами, такими як скринінгові дослідження на рак [14]. Подолання цієї стигми має важливе значення для поліпшення доступу до медичної допомоги та результатів лікування для людей, які вживають наркотики.

Мета дослідження — вивчити вплив зловживання психоактивними речовинами та супутніх інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), на здоров'я шийки матки в жінок.

Дослідження спрямовано на виявлення кореляцій між зловживанням психоактивними речовинами, ІПСШ та патологіями шийки матки, що дасть цінну інформацію для розроблення стратегій охорони здоров'я.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 160 пацієток, поділених на групи: I група — жінки, які зловживають наркотичними речовинами та мають ІПСШ (20 жінок); II група — жінки, які зловживають наркотичними речовинами, але не мають ІПСШ (40 жінок). До контрольної (III) групи залучено 30 здорових жінок.

Цитологічні мазки забирали з цервікального каналу спеціальною щіточкою «Cervex-Brush» для отримання матеріалу із зони трансформації. Після забору матеріал наносили тонким шаром на скельце, висушували на повітрі, фіксували в суміші Нікіфорова протягом 10–20 хвилин і потім фарбували.

Для вирішення поставлених завдань у дослідженні застосовано такі методи:

а) загальноцитологічні — забарвлення за Романовським–Гімзою та Папаніколау;

б) морфометричні:

1) підрахунок клітин із дистрофічними змінами (жирова та гідропічна дистрофії) у перерахунку на 500 клітин;

2) підрахунок клітин, які характеризують запальну інфільтрацію (нейтрофілів, лімфоцитів та гістіоцитів) у перерахунку на 500 клітин;

3) підрахунок клітин, які характеризують диспластичні зміни в епітелії під впливом бактеріальних і вірусних агентів (дискаріоз, паракератоз, койлоцитоз, двоядерність і багатоядерність, дезагрегація хроматину тощо) у перерахунку на 500 клітин;

Стан клітин шийки матки в жінок досліджуваних груп, абс. (%)

Стан клітин шийки матки	Наркозалежні з ІПСШ (I група)	Наркозалежні без ІПСШ (II група)	Здорові жінки (III група)	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₁₋₂
Плоскоклітинні зміни	8 (80)*,***	5 (50)**,*	1 (10)	0,05	0,05	0,05
Койлоцитоз	9 (90)*,***	5 (50)**,*	2 (20)	0,05	0,05	0,05
Реактивні клітинні зміни	9 (90)*,***	6 (60)**,*	1 (10)	0,05	0,05	0,05
Атипові плоскоклітинні клітини	7 (70)*,***	5 (50)**,*	0 (0)	0,05	0,05	–
Низькодиференційоване плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження (LSIL)	7 (70)*,***	4 (40)**,*	0 (0)	0,05	0,05	–

Примітки: *P₁₋₂ — вірогідність різниці між I та II групами; **P₂₋₃ — вірогідність різниці між II та III групами; ***P₁₋₃ — вірогідність різниці між I та III групами.

Диспластичні процеси в шийці матки оцінено згідно з класифікацією «Bethesda system» (2001).

Цитологічні та морфометричні дослідження препаратів проведено на базі лабораторії патоморфології. Дослідження препаратів у прохідному світлі виконано на дослідницькому мікроскопі «Olympus BH-2» (Японія).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою стандартних комп'ютерних пакетів «Аналіз даних» Microsoft Excel для Windows 2007. Обчислено значення середнього арифметичного — величину (M), середню похибку середньої величини (m), рівень вірогідності розбіжностей (p). Вірогідність отриманих даних оцінено загальноприйнятим методом за допомогою критерію Стьюдента. Вірогідність вважалася встановленою, якщо дорівнювала не менше 95% (0,05).

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

У дослідженні вивчено вплив зловживання психоактивними речовинами та ІПСШ на стан здоров'я шийки матки, що оцінено за допомогою мікроскопії мазка за Папаніколау в жінок фертильного віку (табл.).

Зміни плоских клітин. Серед жінок, які зловживають психоактивними речовинами та мають ІПСШ, у 80% виявлено зміни плоского епітелію порівняно з 50% жінок, які зловживають психоактивними речовинами, але не мають ІПСШ, і лише у 10% здорових жінок. Це свідчить про сильну кореляцію між зловживанням психоактивними речовинами, особливо в поєднанні з ІПСШ, та частотою виникнення плоскоклітинних аномалій.

Койлоцитоз. Цей стан, що вказує на папіломавірусну інфекцію, відмічено в 90% жінок,

які зловживають психоактивними речовинами та мають ІПСШ, у 50% тих, хто зловживає психоактивними речовинами, але не має ІПСШ, і у 20% здорових осіб. Помітно вищий показник у групі з обома факторами свідчить про комбінований вплив зловживання психоактивними речовинами та ІПСШ на ризик розвитку цитологічних змін, пов'язаних із вірусом папіломи людини (ВПЛ).

Реактивні клітинні зміни. Ці зміни, часто пов'язані із запаленням, виявлено в 90% жінок, які зловживають психоактивними речовинами та мають ІПСШ, у 60% тих, хто зловживає психоактивними речовинами, але не має ІПСШ, і в 10% здорових жінок. Високий рівень поширеності в I групі вказує на посилення запальної реакції внаслідок комбінованого впливу зловживання психоактивними речовинами та ІПСШ.

Атипові плоскоклітинні клітини. Атипові плоскоклітинні клітини виявлено в 70% жінок, які зловживають психоактивними речовинами та мають ІПСШ, у 50% тих, хто зловживає психоактивними речовинами, але не має ІПСШ, однак цих клітин не відмічено у здорових жінок. Це ще раз підкреслює підвищений ризик патологій шийки матки, пов'язаних зі зловживанням психоактивними речовинами, які ще більше посилюються ІПСШ.

Низькодиференційоване плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження (LSIL). LSIL виявлено в 70% жінок, які зловживають психоактивними речовинами та мають ІПСШ, у 40% тих, хто зловживає психоактивними речовинами, але немає ІПСШ, і не визначено в здорових жінок. Цей висновок узгоджується з підвищеним ризиком дисплазії шийки матки, пов'язаним із цими факторами ризику.

У цитологічних препаратах наркозалежних жінок із ІПСШ виявлено пласти клітин зі слабкими диспластичними змінами та ознаки вірусного ураження клітин (рис. 1).

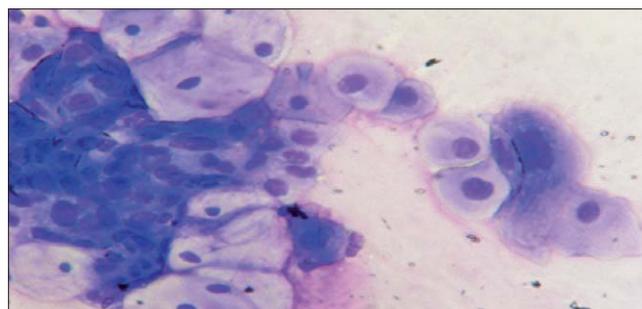


Рис. 1. Мазок із цервікального каналу наркозалежної жінки з ІПСШ. Пласт диспластично змінених клітин плоского епітелію (слабка дисплазія). Мікрофотографія. Забарвлення за Романовським–Гімзою. Ок. 10. Об. ×40

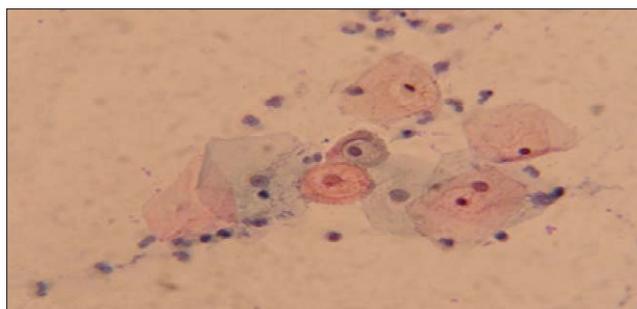


Рис. 2. Цитологічний мазок із цервікального каналу наркозалежної жінки з ІПСШ. Койлоцити на тлі запальної інфільтрації. Забарвлення за Папаніколау. Мікрофотографія. Ок. 10, об. ×40

Характерним для вірусного інфікування є формування цитоплазматичних та ядерних включень і вакуоль. Вакуолі концентруються в клітину, іноді утворюючи гігантські вакуолі. При цьому в мазках із цервікального каналу виявлено характерні для вірусного інфікування цитологічні ознаки, обумовлені цитопатогенною дією ДНК-вмісних ВПЛ: койлоцити (рис. 2), двоядерні клітини та багатоядерні симпласти, кератиноцити.

Висновки

Дослідження чітко показує згубний вплив зловживання психоактивними речовинами на здоров'я шийки матки. У жінок, які зловживають психоактивними речовинами, спостерігається значно вищий рівень поширеності патологій шийки матки порівняно зі здоровими жінками. Це підкреслює, що зловживання психоактивними речовинами є значним фактором ризику дисплазії шийки матки та інших клітинних змін.

Найбільш виражені зміни спостерігаються в жінок, які одночасно зловживають психоактивними речовинами та мають ІПСШ. Це свідчить про синергічний або комбінований ефект, коли поєднання зловживання психоактивними речовинами та ІПСШ призводить до вищого ризику патологій шийки матки, ніж будь-який з цих факторів окремо.

Підвищений рівень койлоцитозу та низькодиференційованих плоских інтраепітеліальних

уражень у групі зловживання психоактивними речовинами та ІПСШ викликає особливе занепокоєння. Койлоцитоз вказує на інфікування ВПЛ, що є основним фактором ризику розвитку раку шийки матки. Високий рівень поширеності LSIL свідчить про підвищений ризик прогресування у високодиференційовані ураження і, можливо, у рак шийки матки.

Високий рівень поширеності реактивних клітинних змін у жінок, які зловживають психоактивними речовинами, особливо з ІПСШ, може свідчити про хронічне запалення. Це запалення може бути реакцією на персистуючу інфекцію або подразнення, що може посилити пошкодження тканин шийки матки та дисплазію.

Результати дослідження підкреслюють необхідність посилення скринінгу та профілактики раку шийки матки в жінок, які зловживають психоактивними речовинами, особливо в тих, хто має супутні ІПСШ. Ця група населення може отримати користь від частішого скринінгу та стратегій раннього втручання.

Дослідження підкреслює важливість ініціатив у сфері громадського здоров'я, спрямованих на боротьбу зі зловживанням психоактивними речовинами та з ІПСШ, з акцентом на освіті, профілактиці та лікуванні. Такі втручання можуть відіграти вирішальну роль у зниженні ризику патологій шийки матки та раку шийки матки в цій групі високого ризику.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abebe M, Eshetie S, Tessema B. (2021). Prevalence of sexually transmitted infections among cervical cancer suspected women at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, North-west Ethiopia. BMC Infect. Dis. 21: 378. doi: 10.1186/s12879-021-06074-y.
2. Abudoukadeer A, Niyazi M, Aikula A, Kamilijian M, Sulaiman X, Mutailipu A et al. (2015). Association of EBV and HPV co-infection with the development of cervical cancer in ethnic Uyghur women. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 36: 546–550.

3. Ackermann S, Renner S, Fasching P, Poehls U, Bender H, Beckmann M. (2005). Awareness of general and personal risk factors for uterine cancer among healthy women. *Eur. J. Cancer Prev.* 14: 519–524.
4. Arbyn M, Simon M, de Sanjosé S, Clarke M, Poljak P, Rezhake R et al. (2022). Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 23: 950–960.
5. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders P, Verhoef V, Suonio E, Dillner L et al. (2014). Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: A meta-analysis. *Lancet Oncol.* 15: 172–183.
6. Arrossi S, Ramos S, Straw C, Thouyaret L, Orellana L. (2016). HPV testing: A mixed-method approach to understand why women prefer self-collection in a middle-income country. *BMC Public Health.* 16: 832. doi: 10.1186/s12889-016-3474-2.
7. Bennett K, Waller J, Chorley A, Ferrer R, Haddrell J, Marlow L. (2018). Barriers to cervical screening and interest in self-sampling among women who actively decline screening. *J. Med. Screen.* 25: 211–217. doi: 10.1177/0969141318767471.
8. Carlson LM, Gonzalez S. (2014). Knowledge of cervical cancer pathology of high school students in San Carlos, Costa Rica. *Rev Biol Trop.* 62(3): 877–886. doi: 10.15517/rbt.v62i3.14063.
9. Choi S, Ismail A, Pappas-Gogos G, Boussios S. (2023). HPV and cervical cancer: A review of epidemiology and screening uptake in the UK. *Pathogens.* 12: 298.
10. Dau H, Trawin J, Nakisige C, Payne B, Vidler M, Singer J et al. (2023). The social and economic impacts of cervical cancer on women and children in low- and middle-income countries: A systematic review. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 160: 751–761. doi: 10.1002/ijgo.14395.
11. Diclemente R, Wingood G, Sionean C, Crosby R, Harrington K, Davies S et al. (2002). Association of adolescents' history of sexually transmitted disease (STD) and their current high-risk behavior and STD status. *Sex Transm Dis.* 29(9): 503–509. doi: 10.1097/00007435-200209000-00002.
12. Dinh T, Centers K, Control D, Diseases C. (2013). Integration of preventing mother-to-child transmission of HIV and syphilis testing and treatment in antenatal Care Services in the Northern Cape and Gauteng Provinces, South Africa. *Sex Transm Dis.* 40(11): 846–851. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000042.
13. Ghadicolae S, Pazhoohan M, Hasanzadeh A, Nematollahi M, Yahyapour Y, Ranaee M et al. (2021). Low frequency of human cytomegalovirus in cancerous and precancerous cervical samples of Iranian women. *Future Virol.* 16: 399–405.
14. Harper D, DeMars L. (2017). HPV vaccines – a review of the first decade. *Gynecol. Oncol.* 146: 196–204.
15. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J et al. (2002). Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 94(21): 1604–1613. doi: 10.1093/jnci/94.21.1604.

Відомості про авторів:

Подольський Володимир Васильович — д.мед.н., гол.н.с., зав. відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», президент ГО «Асоціація психосоматичного акушерства та гінекології», магістр з державного управління, заслужений лікар України. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 484-40-64. <https://orcid.org/0000-0003-2875-6195>.

Шпортенко Ірина Анатоліївна — аспірант відділення проблем здоров'я жінки фертильного віку ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 484-40-64. <https://orcid.org/0009-0005-4940-5089>.

Пустовалова Ольга Іванівна — к.мед.н., пров.н.с., зав. лабораторії цитології, ендокринології та біохімії ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-6908-6688>.

Стаття надійшла до редакції 02.07.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 618.3-06:616.441-002-097:612.018

О.В. Цмур, Н.В. Гецько

Функція щитоподібної залози у вагітних з антитілами до тиреоїдної пероксидази

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 37-42; doi: 10.15574/PP.2023.96.37

For citation: Tsmur OV, Getsko NV. (2023). Thyroid function in pregnant women with thyroid peroxidase antibodies. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 37-42; doi: 10.15574/PP.2023.96.37.

Мета — вивчити функцію щитоподібної залози (ЩЗ) у вагітних з антитілами до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) протягом вагітності. **Матеріали та методи.** До дослідження залучено 158 жінок: I група — 69 вагітних із рівнем АТ-ТПО < 350 МО/мл, II група — 59 вагітних із рівнем АТ-ТПО > 350 МО/мл, контрольна група — 30 умовно здорових жінок без підвищеного рівня АТ-ТПО і з фізіологічним перебігом вагітності. Для визначення об'єму ЩЗ використано формулу J. Brunn під час ультразвукового дослідження. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 6.0».

Результати. Встановлено, що рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у I триместрі мав фізіологічне низьке значення — 1,2 (0,9; 1,4) мМО/л; а в динаміці вагітності підвищився до 1,6 (1,3; 1,8) мМО/л; $p < 0,001$. Медіанний показник вільного тироксину (FT4) у 7–8 тижнів становив 18,2 (16,2; 20,7) пмоль/л; до II триместру він підвищився на 12,00% від вихідного і становив 20,1 (16,2; 22,8) пмоль/л; $p < 0,001$; а до кінця вагітності — 19,6 (17,6; 20,1) пмоль/л; $p = 0,17$. Медіанний показник вільного трийодтироніну (FT3) у II триместрі був вищим на 13,6%, ніж на ранніх термінах гестації; $p = 0,01$. У 27,5% пацієнок I групи та у 30,5% вагітних II групи до III триместру виявлялися лабораторні ознаки субклінічного гіпотиреозу (ТТГ > 3,5 мМО/л); $p < 0,05$. Зниження продукції FT3 і FT4 відображало виснаження компенсаторних можливостей ЩЗ у вагітних-носієнок із рівнем АТ-ТПО > 350 МО/мл. До завершення вагітності в 17,4% пацієнок I групи та у 20,3% вагітних II групи встановлено діагноз маніфестного гіпотиреозу.

Висновки. У вагітних із нормальним рівнем АТ-ТПО на ранніх термінах вагітності визначалося фізіологічне зниження ТТГ з наступною нормалізацією у II та III триместрах; показники FT4 і FT3 підвищувалися зі зростанням терміну вагітності; об'єм ЩЗ фізіологічно збільшився на 15,2% від показників ранніх термінів. А це потребує регулярного моніторингу тиреоїдного статусу в динаміці вагітності та проведення своєчасної корекції.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, функція щитоподібної залози, антитіла до тиреоїдної пероксидази, тиреотропний гормон, тироксин, трийодтиронін, йодурія.

Thyroid function in pregnant women with thyroid peroxidase antibodies

O.V. Tsmur, N.V. Getsko

SHEI «Uzhhorod National University», Ukraine

Purpose — to study the function of the thyroid gland (TG) in pregnant women with antibodies to thyroid peroxidase (AB-TPO) during pregnancy. **Materials and methods.** The clinical group included 158 patients. The Group I — 69 pregnant women with a level of AB-TPO < 350 IU/ml, the Group II — 59 pregnant women with a level of AB-TPO > 350 IU/ml, the Control group — 30 conditionally healthy women without an elevated level of AB-TPO and with a physiological course of pregnancy. To determine the volume of TG the J. Brunn formula was used during ultrasound examination. Statistical processing of research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 programs.

Results. It was established that the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in the I trimester has a physiologically low value — 1.2 (0.9; 1.4) mIU/l; during pregnancy its level increased to 1.6 (1.3; 1.8) mIU/l; $p < 0.001$. The median indicator of free thyroxine (FT4) at 7–8 weeks was at the level of 18.2 (16.2; 20.7) pmol/l; by the II trimester, it increased by 12.00% from the baseline, was 20.1 (16.2; 22.8) pmol/l; $p < 0.001$; by the end of pregnancy — 19.6 (17.6; 20.1) pmol/l; $p = 0.17$. The median indicator of free triiodothyronine (FT3) in the II trimester was higher by 13.6% than in the early stages of pregnancy, $p = 0.01$. It was established that 27.5% of patients of the Group I and 30.5% of pregnant women of the Group II had laboratory signs of subclinical hypothyroidism (TSH > 3.5 mIU/l) before the III trimester; $p < 0.05$. A decrease in the production of FT3 and FT4 reflects the exhaustion of the compensatory capabilities of TG in pregnant women carriers of AB-TPO at a concentration above 350 IU/ml. Before the end of pregnancy, 17.4% of patients of the Group I and 20.3% of pregnant women of the Group II were diagnosed with manifest hypothyroidism.

Conclusions. In pregnant women with a normal level of AB-TPO in the early stages of pregnancy, a physiological decrease in the level of TSH with subsequent normalization in the II and III trimesters is determined; FT4 and FT3 levels increase with increasing gestational age; the volume of TG physiologically increased by 15.2% from the indicators of the early periods, which requires regular monitoring of the thyroid status in the dynamics of pregnancy and timely correction.

The research was conducted according to principles of Declaration of Helsinki. Protocol of research was proved by local ethical committee, mentioned in institution's work. A informed consent was collected in order to carry out the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, thyroid function, antibodies to thyroid peroxidase, thyroid-stimulating hormone, thyroxine, triiodothyronine, ioduria.

Серед жінок молодого репродуктивного віку найчастішою ендокринною патологією є дисфункціональні порушення щитоподібної залози (ЩЗ) [1–4,7,12,15,17,20–22,24,26–28]. Останнім часом на тлі погіршення екологічної ситуації зростає частота аутоімунних тиреопатій саме в період вагітності [9–11,23]. За даними епідеміологічних досліджень Європи, серед дисфункцій ЩЗ найпоширенішим є носійство антитиреоїдних антитіл, яке

в жіночій популяції досягає 26%, що в 2,8 разу більше, ніж у чоловіків [5]. Причому найчастіше виявляються антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), які маніфестують і прогресують саме під час вагітності у зв'язку з посиленням фізіологічної тиреоїдної стимуляції [5,11,23]. Факторами стимуляції є гіперпродукція хоріонічного гонадотропіну, естрогенів і тироксина зв'язуючого глобуліну, підвищення ниркового кліренсу йоду та зміна метаболізму тиреоїдних гормонів

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вагітних у зв'язку з активним функціонуванням фетоплацентарного комплексу [8,9,13,18]. Те, що в I триместрі вагітності ЩЗ піддається найбільшому стимулювальному впливу, має принципове значення: у цей період розвиток ЩЗ плода повністю залежить від тиреоїдного статусу матері, та встановлено, що продукція тироксину (Т4) під час вагітності повинна зрости на 30–50% [8]. Автоімунний процес у ЩЗ під час вагітності та перед нею призводить до хронічної стимуляції ЩЗ і зниження рівня Т4 замість очікуваного приросту [9,13]. Сьогодні не існує єдиної думки про вплив АТ-ТПО на генез гестаційних і перинатальних ускладнень вагітності. Під носійством АТ-ТПО розуміють виявлення останніх на тлі нормальних структури та функціонування ЩЗ. За деякими даними, носійство АТ-ТПО без порушення функції ЩЗ не потребує лікування [5,8–11,13,18,23]. Але за даними ряду наукових досліджень, ризик спонтанного переривання вагітності в I триместрі в жінок-носієнок АТ-ТПО в 2–4 рази вищий за такий у жінок без підвищеного рівня цих антитіл [13]. Надалі в жінок, які мають в анамнезі звичне невиношування, ризик підвищується [8]. Разом із цим практично немає даних про ланки патогенезу невиношування в таких пацієнток. Сьогодні існують рекомендації щодо ведення вагітних із субклінічним і маніфестним гіпотиреозом унаслідок аутоімунного тиреоїдиту — це замісна терапія препаратами левотироксину [13,18]. Але загальноприйняті критерії гіпотиреозу не враховують феномена відносної гіпотироксинемії, який спостерігається під час вагітності та передбачає наявність «низько-нормального» рівня вільного тироксину (FT4) на тлі відносно високого рівня тиреотропного гормону (ТТГ) [8,13,14,18,25,29]. Не існує точних даних про ведення вагітних з АТ-ТПО на тлі збереженої функції ЩЗ. Практично немає даних про особливості функціонування гіпофізарно-тиреоїдної осі в динаміці вагітності в пацієнток із різними рівнями підвищення АТ-ТПО та про необхідність зміни тактики лікування залежно від рівня цих антитіл. Практично немає наукових досліджень цитокінового статусу під час вагітності на тлі носійства АТ-ТПО. Особливості перебігу вагітності та стану внутрішньоутробного плода у вагітних-носієнок АТ-ТПО обмежені поодинокими публікаціями. Немає чіткого уявлення про взаємозв'язок рівня АТ-ТПО з гестаційними та перинатальними ускладненнями. Також є

дуже мала кількість науково обґрунтованих даних щодо трансплацентарного перенесення АТ-ТПО. Сьогодні не існує єдиних стандартів діагностики та лікування хвороби ЩЗ, у зв'язку з цим акушери-гінекологи на практиці недооцінюють значення впливу тиреоїдної дисфункції на перебіг вагітності. Відсутні алгоритми діагностики та лікування вагітних із підвищеним рівнем АТ-ТПО в стані еутиреозу. Тому актуальними дослідженнями, на нашу думку, є вивчення показників тиреоїдного статусу залежно від рівня АТ-ТПО, з науковим обґрунтуванням та розробленням комплексу діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження гестаційних і перинатальних ускладнень у цій групі пацієнток.

Мета дослідження — вивчити функцію ЩЗ у вагітних з АТ-ТПО протягом вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Згідно з розробленими критеріями обстежено 158 жінок: I групу становили 69 жінок із рівнем АТ-ТПО < 350 МО/мл; II групу — 59 вагітних із рівнем АТ-ТПО > 350 МО/мл, контрольну групу (КГ) — 30 умовно здорових жінок без підвищеного рівня АТ-ТПО і з фізіологічним перебігом вагітності.

Ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ виконано на апараті «Philips Envisor C» (Німеччина). Для визначення об'єму ЩЗ використано формулу J. Brunn [6,16]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, об'єм ЩЗ у вагітних жінок не повинен перевищувати 18 см³. Дослідження гормонів ЩЗ і рівня АТ-ТПО проведено радіоімунологічним методом. Референтні значення досліджуваних гормонів, згідно з рекомендаціями фірми-виробника, становили: ТТГ=0,4–4,0 мМО/л, FT4=11,5–23,0 пмоль/л, FT3=2,5–5,8 пмоль/л, АТ-ТПО < 30 МО/мл. Дослідження проведено в 7–8 тижнів (I триместр), 22 тижні (II триместр) і 30 тижнів гестації (III триместр). Діагноз йододефіциту встановлено в разі кількісного рівня йоду в сечі вагітних жінок < 100 мкг/л.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 6.0» [19].

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

Таблиця 1
Функція щитоподібної залози в I триместрі вагітності в обстежених вагітних, Ме (25%; 75%)

Показник	I група n=69	II група n=59	КГ n=30	p ¹ ; p ² ; p ³
АТ-ТПО (МО/мл)	287,5 (220,8; 342,3)	810,6 (515,2; 896,7)	19,8 (15,7; 23,7)	<0,001, <0,001, <0,001
ТТГ (мМО/л)	1,4 (0,9; 1,7)	2,3 (2,0; 3,0)	1,1 (0,9; 1,4)	0,004, <0,001, 0,07
FT3 (пмоль/л)	3,5 (3,0; 3,6)	5,0 (4,5; 5,7)	2,4 (1,9; 2,9)	0,001, 0,002, 0,01
FT4 (пмоль/л)	15,0 (13,9; 15,9)	13,2 (11,9; 14,1)	18,2 (16,2; 20,7)	<0,001, <0,001, 0,03
Йодурія (мкг/л)	222,6 (183,4; 251,5)	229,3 (181,7; 258,7)	233,6 (194,5; 263,4)	0,34, 0,50, 0,03
Об'єм ЩЗ (см ³)	10,1 (8,4; 10,9)	12,0 (11,6; 12,6)	8,7 (7,8; 9,7)	<0,001, <0,001, 0,2

Примітки: p¹ — порівняння I групи та КГ; p² — порівняння II групи та КГ; p³ — порівняння I та II груп.

Таблиця 2
Функція щитоподібної залози в II триместрі вагітності в обстежених вагітних, Ме (25%; 75%)

Показник	I група n=69	II група n=59	КГ n=30	p ¹ ; p ² ; p ³
АТ-ТПО (МО/мл)	171,7 (121,5; 229,2)	468,2 (326,5; 729,5)	20,3 (15,9; 26,5)	0,004, <0,001, <0,001
ТТГ (мМО/л)	2,4 (1,7; 3,1)	2,4 (1,9; 3,0)	1,6 (1,3; 1,8)	0,70, <0,001, <0,001
FT3 (пмоль/л)	3,8 (3,0; 4,2)	5,0 (4,4; 5,6)	3,1 (2,6; 3,6)	0,008, 0,01, <0,001
FT4 (пмоль/л)	13,9 (13,3; 14,9)	12,9 (12,4; 14,0)	20,1 (16,2; 22,8)	<0,001, <0,001, <0,001
Йодурія (мкг/л)	193,7 (179,2; 207,4)	169,5 (151,3; 221,0)	168,4 (151,3; 179,6)	0,43, 0,44, 0,37
Об'єм ЩЗ (см ³)	12,1 (11,1; 13,5)	14,0 (13,7; 15,0)	8,9 (8,4; 9,9)	<0,001, <0,001, 0,0077

Примітки: p¹ — порівняння I групи та КГ; p² — порівняння II групи та КГ; p³ — порівняння I та II груп.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані дослідження функціонального стану ЩЗ протягом вагітності в обстежених жінок наведено в таблицях 1, 2 і 3 залежно від триместрів вагітності.

Встановлено, що рівень ТТГ в I триместрі мав фізіологічне низьке значення — 1,2 (0,9; 1,4) мМО/л, що пов'язано з впливом підвищеного рівня хоріонічного глобуліну на гіпофіз. У динаміці вагітності рівень ТТГ підвищився до 1,6 (1,3; 1,8) мМО/л, що було статистично значуще вищим, ніж у ранні терміни гестації; $p < 0,001$. Медіанний показник FT4 у 7–8 тижнів перебував на рівні 18,2 (16,2; 20,7) пмоль/л. До II триместру рівень FT4 підвищився на 12,00% від вихідного і становив 20,1 (16,2; 22,8) пмоль/л, $p < 0,001$, залишаючись на одному рівні до кінця вагітності — 19,6 (17,6; 20,1) пмоль/л, $p = 0,17$. Медіанний показник FT3 у II триместрі був вищим на 13,6%, ніж на ранніх термінах гестації; $p = 0,01$; і не відрізнявся ($p = 0,10$) від по-

казника в III триместрі. Одночасне підвищення рівнів FT4 і FT3 на ранніх термінах гестації є проявом фізіологічної реакції ЩЗ на вплив характерних для ранніх строків вагітності стимулюючих факторів: гіперестрогенія та підвищення тироксинзв'язуючого глобуліну, активна продукція хоріонічного глобуліну, формування плаценти. Цей процес відображає адекватні адаптаційно-компенсаторні реакції ЩЗ жінки на вагітність за відсутності аутоімунного процесу.

Показник АТ-ТПО прогресивно знижувався до пізніх термінів гестації і в 31–32 тижні був статистично достовірно нижчим, ніж у I триместрі, і становив 16,6 (12,6; 21,7) МО/мл і 19,8 (15,7; 23,7) МО/мл, відповідно, що свідчить про адекватну імуносупресію під час вагітності. Концентрація йоду в сечі в умовно здорових вагітних без підвищеного рівня АТ-ТПО впродовж гестаційного періоду знижувалася, не виходячи за межі

Таблиця 3

Функція щитоподібної залози в III триместрі вагітності в обстежених вагітних Me (25%; 75%)

Показник	I група n=69	II група n=59	КГ n=30	p ¹ ; p ² ; p ³
АТ-ТПО (МО/мл)	75,7 (54,2; 107,0)	267,8 (162,2; 458,5)	16,6 (12,6; 21,7)	0,04, <0,001, <0,001
ТТГ (мМО/л)	3,3 (3,1; 4,0)	3,4 (3,3; 4,5)	1,4 (1,2; 1,7)	0,46, <0,001, <0,001
FT3 (пмоль/л)	4,8 (3,6; 5,4)	2,5 (1,9; 3,7)	3,6 (3,0; 4,1)	<0,001, <0,001, <0,001
FT4 (пмоль/л)	13,4 (12,9; 14,9)	11,9 (11,7; 13,0)	19,6 (17,6; 20,1)	0,21, <0,001, <0,001
Йодурія (мкг/л)	181,5 (175,4; 192,9)	173,2 (169,4; 228,6)	169,3 (148,2; 199,8)	0,82, 0,76, 0,6
Об'єм ЩЗ (см ³)	12,9 (12,5; 14,2)	16,6 (15,8; 18,0)	10,0 (9,0; 11,1)	<0,001, <0,001, <0,001

Примітки: p¹ — порівняння I групи та КГ; p² — порівняння II групи та КГ; p³ — порівняння I та II груп.

нормативних значень. Виявлено, що на ранніх термінах вагітності рівень йодурії становив 233,6 (194,5; 263,4) мкг/л, що було статистично значуще вищим, ніж у III триместрі — 169,3 (148,2; 199,8) мкг/л; p=0,001. Отримані результати відображають підвищення необхідності споживання йоду зі зростанням гестаційного терміну.

За результатами УЗД ЩЗ, на ранніх термінах вагітності об'єм залози становив 8,7 (7,8; 9,7) см³, що статистично значуще менше, ніж у III триместрі — 10,0 (9,0; 11,1) см³, p<0,001, і є наслідком підвищення васкуляризації ЩЗ. Виявлено рівномірне збільшення об'єму ЩЗ під час усієї вагітності, відмінність показників I та III триместрів становила 15,2%, що відображає фізіологічне збільшення об'єму ЩЗ у гестаційному періоді.

Отже, виявлено, що функціонування ЩЗ в умовно здорових вагітних (I група) без підвищеного рівня АТ-ТПО має певні особливості:

- рівень ТТГ в I триместрі був статистично значуще нижчим, ніж у середині та наприкінці вагітності, що пов'язано з характерними для ранніх термінів вагітності стимулювальними факторами;

- медіанні показники FT4 і FT3 в ранні терміни вагітності були на 12–13,6% нижчими, ніж у II триместрі, підвищилися до середини вагітності та залишалися на одному рівні до кінця гестаційного терміну;

- медіанний показник йодурії до III триместру знизився на 19,0%, але був у межах нормальних значень;

- фізіологічне збільшення об'єму ЩЗ до III триместру становило 15,2% від показників ранніх строків.

У вагітних I групи вихідний медіанний показник рівня АТ-ТПО становив 287,5 (220,8; 342,3) МО/мл, у II групі — 810,6 (515,2; 896,7) МО/мл; p<0,001. Протягом вагітності у жінок I групи рівень АТ-ТПО знизився на 40,4% (171,7 (121,5; 229,2) МО/мл) у II триместрі та на 73,6% (75,7 (54,2; 107,0) МО/мл) у III триместрі від вихідного показника. У вагітних II групи цей показник у середині вагітності був 468,2 (326,5; 729,5) МО/мл, що менше на 42,2% від вихідного рівня і до III триместру становив 267,8 (162,2; 458,5) МО/мл, що менше на 67,0% від вихідного рівня. Усі вагітні-носії АТ-ТПО перебували в еутиреоїдному стані. Проте вихідні показники тиреоїдного статусу в групах мали статистично значущі відмінності. Виявлено, що вихідний медіанний рівень ТТГ у пацієток I групи був практично в 1,3 разу, а у вагітних II групи — у 2,1 разу вищим за рівень ТТГ у КГ; p<0,05. Протягом вагітності у вагітних I та II груп до III триместру відмічалось підвищення ТТГ у 2–2,5 разу від показників I триместру.

Встановлено, що у 27,5% пацієток I групи та у 30,5% вагітних II групи до III триместру виявлялися лабораторні ознаки субклінічного гіпотиреозу (ТТГ>3,5 мМО/л), чого не відмічалось у здорових вагітних (p<0,05). Медіанні рівні FT4 і FT3 у жінок I та II груп мали різні результати. У 7–8 тижнів у жінок-носієк АТ-ТПО вихідний медіанний показник FT4 був статистично нижчим, ніж у вагітних із нормальним рівнем АТ-ТПО; p<0,05. Вихідний медіанний рівень FT3 у вагітних II групи був вищим, ніж у пацієток I групи та КГ; p<0,05. У подальшому у вагітних I групи до III триместру рівень FT3 підвищився в 1,5 раза, а показник FT4 зменшився в 1,6 раза.

У вагітних II групи показник FT3 до середини вагітності був на рівні вихідного і до кінця вагітності знизився вдвічі. Рівень FT4 у динаміці вагітності знижувався і до кінця вагітності був на рівні менше на 7,0% від вихідного. Одночасне зниження продукції FT3 і FT4 відображало виразне виснаження компенсаторних можливостей ЩЗ у вагітних-носіюк АТ-ТПО в концентрації >350 МО/мл. У II триместрі в жодній вагітній I та II груп не відмічалось лабораторних ознак маніфестного гіпотиреозу (FT4<11,5 пмоль/л). До завершення вагітності у 17,4% пацієнок I групи та у 20,3% вагітних II групи встановлено цей діагноз. Усі вагітні після встановлення гіпотиреозу були консультовані ендокринологом, і їм призначена замісна терапія препаратом левотироксину.

Статистично значущих відмінностей у рівні йодурії в I та II групах та в КГ не відмічено. За результатами проведених досліджень виявлено, що концентрація йоду в сечі протягом гестаційного періоду знижувалася, не виходячи за межі нормативних значень. Але встановлено, що в III триместрі вагітності рівень йодурії в пацієнок I групи становив 181,5 (175,4; 192,9) мкг/л і був статистично значуще нижчим, ніж на ранніх термінах вагітності – 222,6 (183,4; 251,5) мкг/л; $p=0,001$. Аналогічна ситуація спостерігалася у II групі. Отримані результати свідчать про

підвищену потребу організму вагітної жінки в цьому мікроелементі.

Усі вихідні показники об'єму та структури ЩЗ були в межах норми. Однак відзначено, що медіанне значення об'єму ЩЗ в пацієнок-носіюк АТ-ТПО було більшим, ніж у здорових жінок; $p<0,05$. Отже, з малих термінів носійство АТ-ТПО і додаткова гіпофізарна стимуляція ЩЗ викликали збільшення об'єму ЩЗ. До III триместру фіксувалося нефізіологічне збільшення об'єму ЩЗ на 37,5% у пацієнок I групи і на 38,0% в II групі.

Висновки

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у вагітних із нормальним рівнем АТ-ТПО на ранніх термінах вагітності визначалося фізіологічне зниження рівня ТТГ з наступною нормалізацією в II та III триместрах. Показники FT4 і FT3 підвищувалися зі зростанням терміну вагітності. Об'єм ЩЗ фізіологічно збільшився на 15,2% від показників ранніх термінів.

Результати проведених досліджень відображають повне виснаження компенсаторних механізмів ЩЗ на тлі носійства АТ-ТПО. Пацієнтки цієї категорії потребують регулярного моніторингу тиреоїдного статусу в динаміці вагітності та проведення своєчасної корекції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahtamovna ZZ. (2022). Secondary infertility in women of reproductive age with hypothyroidism. *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*. 12 (5): 649–653.
- Ajmani NS, Sarbhai V, Yadav N, Paul M, Ahmad A, Ajmani AK. (2016, Apr). Role of Thyroid Dysfunction in Patients with Menstrual Disorders in Tertiary Care Center of Walled City of Delhi. *J Obstet Gynaecol India*. 66 (2): 115–119. doi: 10.1007/s13224-014-0650-0. Epub 2015 Jan 20. PMID: 27046965; PMCID: PMC4818825.
- Akande AA, Isah IA, Aliyu IS, Adesiyun AG. (2022, Jun). Thyroid dysfunction in women of reproductive age: laboratory protocol for infertility evaluation. *Ann Ib Postgrad Med*. 20 (1): 53–57. PMID: 37006645; PMCID: PMC10061663.
- Aleksieieva OS, Lazurenko VV, Liashchenko OA, Safonov RA, Striukov DV, Afanasiev IV. (2021). Anomální matkovi krvoteci u zhinok iz patolohiieiu shchytopodobnoi zalozy (ohljad literatury). *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*. 27 (2): 57–64. [Алексеева ОС, Лазуренко ВВ, Лященко ОА, Сафонов РА, Стрюков ДВ, Афанасьев ИВ. (2021). Аномальні маткові кровотечі у жінок із патологією щитоподібної залози (огляд літератури). *Міжнародний медичний журнал*. 27 (2): 57–64].
- Aljarad M, Alhalabi N, Hamad A, Nmr N, Abbas F, Alkhatib A, Alhalabi M, Al-Hammami H, Ibrahim N. (2019, Aug 3). Prevalence of Thyroid Autoimmune Antibodies in Women Seeking Fertility Care in Damascus, Syria. *Cureus*. 11 (8): e5315. doi: 10.7759/cureus.5315. PMID: 31592370; PMCID: PMC6773447.
- Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. (1981). Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound. *Dtsch Med Wochenschr*. 106 (41): 1338–1340.
- Chaudhary A, Bhatia BK. (2021). Relationship between thyroid disorder and abnormal menstrual bleeding. *Int. J. Cur. Res. Rev*. 13 (2): 29–32. doi: 10.31782/IJCRR.2021.13216.
- Fan J, Zhang Y, Zhang C, Barjaktarovic M, Yang X, Peeters RP, Korevaar TI. (2019). Persistency of thyroid dysfunction from early to late pregnancy. *Thyroid*. 29 (10): 1475–1484.
- Jenishia M. (2020). Thyroid Disorders during Pregnancy. *International Journal of Nursing Education and Research*. 8.3: 391–393.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. (2018). European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 7 (4): 167–186. doi: 10.1159/000490384. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30283735; PMCID: PMC6140607.
- Kahaly GJ. (2020, Dec 1). Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 105 (12): 3704–3720. doi: 10.1210/clinem/dgaa646. PMID: 32929476; PMCID: PMC7543578.
- Khabrat BV, Khabrat AB, Lytvak OO, Lysenko BM. (2018). Analiz kliniko-anamnestychnykh chynnykiv rozvytku

- henitalnoho endometriozu na tli tyreoidnoї dysfunktsii. Ukr. zhurn. medytsyny, biolohii ta sportu. 3 (6): 167–179. [Хабрат БВ, Хабрат АБ, Литвак ОО, Лисенко БМ. (2018). Аналіз клініко-анамнестичних чинників розвитку генітального ендометріозу на тлі тиреоїдної дисфункції. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 3 (6): 167–179]. doi: 10.26693/jmbs03.06.167.
13. Kiran Z, Sheikh A, Malik S, Meraj A, Masood M, Ismail S, Islam N. (2019). Maternal characteristics and outcomes affected by hypothyroidism during pregnancy (maternal hypothyroidism on pregnancy outcomes, МНРО-1). BMC pregnancy and childbirth. 19 (1): 1–12.
14. Knøsgaard L et al. (2020). Thyroid function abnormalities and thyroid autoantibodies in Danish pregnant women. Clinical Endocrinology. 93.3: 329–338.
15. Kundoor R, Rani BS. (2019). Thyroid function in abnormal uterine bleeding. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. and Gynecol. 8 (6): 2270–2274. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20192416.
16. Lee MK, Na DG, Joo L, Lee JY, Ha EJ, Kim JH, Jung SL, Baek JH. (2023, Jan). Standardized Imaging and Reporting for Thyroid Ultrasound: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendation. Korean J Radiol. 24 (1): 22–30. doi: 10.3348/kjr.2022.0894. PMID: 36606617; PMCID: PMC9830140.
17. Lee SY, Pearce EN. (2021). Testing, monitoring, and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 106 (3): 883–892.
18. Li N, Yang J, Chen X, Huang J, Lai M, Fang F, Peng YD. (2020). 22 Postpartum follow-up of patients with subclinical hypothyroidism during pregnancy. Thyroid. 30 (11): 1566–1573.
19. Mintser AP. (2010). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. Prakticheskaya meditsina. 3: 41–45. [Минцер АП. (2010). Статистические методы исследования в клинической медицине. Практическая медицина. 3: 41–45].
20. Romanenko TH, Chayka OI. (2017). Osoblyvosti menstrualnoї funktsii u zhinok z bezplidnistiu na tli patolohii shchytopodobnoї zalozy. Zdorove zhenshchyny. 6: 40–44. [Романенко ТГ, Чайка ОІ. (2017). Особливості менструальної функції у жінок з безплідністю на тлі патології щитоподібної залози. Здоров'я жінчини. 6: 40–44]. doi: https://doi.org/10.15574/hw.2017.122.40.
21. Semeniuk LM, Lytvak OO, Naustynna LS, Hyriavenko Ola. (2016). Strukturno-metabolichni osoblyvosti budovy endometrii u zhinok piznoho reproduktyvnoho viku z dobroiakisnymu tyreopatiiamy. M. Ye. Yarotskyy ta in. Endokrynolohiia. 21 (1): 51–56. [Семенюк ЛМ, Литвак ОО, Наустинна ЛС, Гириявенко ОЯ. (2016). Структурно-метаболичні особливості будови ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями. М. Є. Яроцький та ін. Ендокринологія. 21 (1): 51–56].
22. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. (2018). Thyroid hormones and female reproduction. Biol. Reprod. 99 (5): 907–921. doi: 10.1093/biolre/i0y115.
23. van Trotsenburg ASP. (2020, Jul). Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 34 (4): 101437. doi: 10.1016/j.beem.2020.101437. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32651060.
24. Verma A, Kaur AP, Shergill HK, Kaur S. (2017). Menstrual disorders in thyroid dysfunction. Eur. J. of Bio- medical. 4 (2): 197–201.
25. Wang J, Gong XH, Peng T, Wu JN. (2021). Association of thyroid function during pregnancy with the risk of pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus. Endocrine Practice. 27 (8): 819–825.
26. Wang Y, Zhou R, Wang J. (2019). Relationship between hypothyroidism and endometrial cancer. Aging Dis. 10 (1): 190–196. doi: 10.14336/AD.2018.0224.
27. Xie J et al. (2020). Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: A meta-analysis. Am. J. Reprod. Immunol. 83 (6): e13238. doi: 10.1111/aji.13238.
28. Yuzko OM. (2018). Porushennia funktsii shchytopodobnoї zalozy v zhinok iz bezpliddiam ta anomalnymu matkovymu krvotechamy. Klinichna ta eksperymentalna medytsyna. 17 (3, 65): 109–112. [Юзько ОМ. (2018). Порушення функції щитоподібної залози в жінок із безпліддям та аномальними матковими кровотечами. Клінічна та експериментальна медицина. 17 (3, 65): 109–112]. doi: 10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.142.
29. Zhang Y, Li Y, Shan Z, Xu Y, Li C, Xie X, Teng W. (2019). Association of overt and subclinical hyperthyroidism during weeks 4–8 with adverse pregnancy outcomes. Journal of Women's Health. 28 (6): 842–848.

Відомості про авторів:

Цмур Ольга Василівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0001-5311-6136>.

Гецько Наталія Василівна — к.мед.н., асистент каф. акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0001-6040-3942>.

Стаття надійшла до редакції 25.07.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 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.

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською 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 має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та 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 проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті одразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Оформлення списку літератури. Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Приклади оформлення літературних джерел:

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

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

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

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

УДК 618.7-002.3:612.017.1:341.31

**А.Б. Прилуцька¹, Л.І. Мартинова¹, С.О. Авраменко¹,
О.Б. Ярошчук¹, К.С. Павлюченко², Д.О. Говсьєв¹**
**Стан загального імунітету в породілей
із гнійними ранами під час воєнних дій**

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Ужгородський національний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 44-49; doi: 10.15574/PP.2023.96.44

For citation: Prylutska AB, Martynova LI, Avramenko SO, Yaroshchuk OB, Pavliuchenko KS, Govsieiev DO. (2023). The state of general immunity in women in labor with purulent wounds during hostilities. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 44-49; doi: 10.15574/PP.2023.96.44.

Мета — вивчити імунний статус породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани в умовах війни для розроблення і впровадження патогенетично обґрунтованого методу терапії ранової інфекції в післяпологовому періоді.

Матеріали та методи. Вивчено імунний статус 66 породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани в умовах воєнного стану з 24 лютого 2022 року; проведено порівняння з показниками загального імунітету 76 породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани в мирний час. Матеріалом для вивчення загального імунітету була периферична кров, яку брали з моменту виникнення інфекції акушерської хірургічної рани. Для оцінювання стану загального імунітету підраховано загальну кількість Т-лімфоцитів (CD3+), їхніх імунорегуляторних субпопуляцій — Т-хелперів/індукторів (CD4+) і Т-супресорів/кілерів (CD8+), кількість В-лімфоцитів (CD22+), NK-клітин (CD16+), вираховано імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+), визначено концентрацію циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів класів А, М, G, фагоцитарний індекс та фагоцитарне число. Статистичну обробку даних виконано з використанням пакету прикладних програм «Microsoft Excel 5.0» і за допомогою стандартної версії «Statistica 8.0». Статистично вірогідною прийнято різницю показників при $P < 0,05$.

Результати. У породілей із гнійними ранами в умовах воєнного стану на тлі стресового впливу спостерігалось більше пригнічення системного імунітету, ніж у породілей із цією патологією в мирний час, яке проявлялося Т-лімфопенією (зниження CD3+ — в 1,4 раза, зниження рівня Т-клітин із хелперною активністю (CD4+) — в 1,2 раза, імунорегуляторного індексу (Tx/Tc) — в 1,3 раза), зменшенням кількості В-лімфоцитів (CD22+) та NK-клітин (CD16+) — у середньому в 1,2 раза, зниженням показників імуноглобулінів класів А, М, G — у середньому в 1,3 раза, фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа — в 1,3 та 1,6 раза, відповідно, що обумовило підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів в 1,1 раза. Не виявлено істотної різниці між показниками загального імунітету в породілей із гнійними ранами промежини та передньої черевної стінки, що підтверджує встановлену доктрину, згідно з якою, рани різних локалізацій загоюються за загальними законами, і організм, зокрема імунна система, реагує однаково на рановий процес будь-якої локалізації.

Висновки. Призначаючи лікування інфекції акушерської хірургічної рани, рекомендовано не враховувати локалізації рани, оскільки рани різних локалізацій загоюються за загальними законами, а імунна система реагує однаково. У породілей із гнійними ранами в умовах воєнного стану на тлі стресового впливу спостерігається більше пригнічення системного імунітету, ніж у породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани в мирний час, яке посилює розвиток і поширення гнійно-запального процесу, підвищення ризику виникнення тяжких септичних ускладнень. Це зумовлює розроблення і впровадження патогенетично обґрунтованого методу терапії інфекції акушерської хірургічної рани в умовах війни.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: імунітет, гнійна рана, акушерство, гнійно-септичні ускладнення, післяпологовий період, інфекція акушерської хірургічної рани.

The state of general immunity in women in labor with purulent wounds during hostilities

A.B. Prylutska¹, L.I. Martynova¹, S.O. Avramenko¹, O.B. Yaroshchuk¹, K.S. Pavliuchenko², D.O. Govsieiev¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Uzhhorod National University, Ukraine

Purpose — to study the immune status of women giving birth with an infection of an obstetric surgical wound in the conditions of war, which will make it possible to develop and implement a pathogenetically justified method of wound infection therapy in the postpartum period.

Materials and methods. We studied the immune status of 66 women in labor with an infection of an obstetric surgical wound in the conditions of war from February 24, 2022 and compared it with the indicators of general immunity of 76 women in labor with an infection of an obstetric surgical wound in peacetime. The material for the study of general immunity was peripheral blood, which was taken from the moment of infection of the obstetric surgical wound. To assess the state of general immunity, the total number of T lymphocytes (CD3+), their immunoregulatory subpopulations — T helpers/inducers (CD4+) and T suppressors/killers (CD8+), the number of B lymphocytes (CD22+), NK cells (CD16+) were counted, the immunoregulatory index (CD4+/CD8+) was calculated, the concentration of circulating immune complexes and immunoglobulins of classes A, M, G, phagocytic index and phagocytic number were determined. Statistical data processing was carried out using the package of application programs Microsoft Excel 5.0 and using the standard version Statistica 8.0. The difference in indicators was considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results. In women in labor with purulent wounds under the conditions of war under stressful conditions, there is a greater suppression of systemic immunity than in women in labor with this pathology in peacetime, which was manifested by T lymphopenia (decrease in CD3+ by 1.4 times, decrease in the level of T cells with helper activity (CD4+) by 1.2 times, immunoregulatory index (Tx/Tc) by 1.3 times), a decrease in the number of B lymphocytes (CD22+) and NK cells (CD16+) by an average of 1.2 times, a decrease indicators of immunoglobulins of classes A, M, G by an average of 1.3 times, phagocytic index and phagocytic number relatively by 1.3 and 1.6 times, which led to an increase in the level of circulating immune complexes by 1.1 times. The absence of a significant difference between indicators of general immunity in parturient women with purulent wounds of the perineum and anterior abdominal wall was confirmed, which confirms the established doctrine that wounds

of different localizations heal according to general laws and the body, namely the immune system, reacts equally to the wound process of any localization.

Conclusions. When prescribing the treatment of an infection of an obstetric surgical wound, do not take into account the localization of the wound, since wounds of different localizations heal according to general laws and the immune system reacts in the same way. In women in labor with purulent wounds in wartime conditions, under stress, there is more suppression of systemic immunity than in women in labor with an infection of an obstetric surgical wound in peacetime, which increases the development and spread of the purulent-inflammatory process, increases the risk of severe septic complications, which leads to the development and implementation of a pathogenetically justified method of therapy of obstetric surgical wound infection in wartime conditions.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: immunity, purulent wound, obstetrics, purulent-septic complications, postpartum period, infection of obstetric surgical wound.

У сучасному акушерстві однією з найактуальніших проблем є гнійно-запальні захворювання після пологів, оскільки ця патологія часто призводить до інвалідності, тимчасової та постійної втрати працездатності і посідає 1–2-ге місце в структурі материнської захворюваності. Визначено, що частота інфікування м'яких тканин промежини та передньої черевної стінки після оперативних утручань в акушерській практиці становить 21,4–35,0%. Інфікована рана призводить до виникнення тяжких септичних ускладнень, подовження терміну лікування, а в подальшій перспективі — до розвитку хронічних запалень жіночих статевих органів, порушення репродуктивної функції та інвалідності жінок [1,4,15,18,24,26].

Виникнення післяпологових гнійно-септичних ускладнень зумовлене як фактором інфікування, так і здатністю материнського організму протистояти інфекції. Під час вагітності вже виникає частковий транзиторний імунодефіцит, спрямований на підтримку імунної рівноваги в системі «мати–плід», а наявність несприятливих факторів, таких як застосування антибіотиків, гемотрансфузій, стероїдних гормонів, вакцин і сироваток, вплив несприятливих чинників навколишнього середовища, екстрагенітальна патологія, стрес, порушення харчування, операція, травма, ускладнення вагітності, призводять до імунодефіцитного стану, від якого залежить характер перебігу гнійно-запальних ускладнень [3,5,9,25,14,17,19].

До факторів, які свідчать про імунодефіцит у пацієнток, відносять рецидивні бактеріально-вірусні інфекції, які характеризуються хронічним перебігом, неповним одужанням, нестійкими ремісіями, рефрактерністю до традиційного лікування, збільшенням кількості резистентних мікроорганізмів до антибактеріальної терапії, підвищення питомої ваги умовно-патогенної флори, опортуністичної інфекції [12,20,22,23].

Визначено, що при гнійно-септичних захворюваннях знижується імунна реактивність організму, яка проявляється зменшенням кількості Т-лімфоцитів, посиленням активності Т-супресорів або поєднаним дефіцитом Т-і В-систем імунітету. Підсилення розвитку гнійно-запального процесу та формування гнійного вогнища обумовлене Т-імунодефіцитом, який призводить до пошкодження функції макрофагів токсичними компонентами мікробних клітин [2,6,7,11,20,21].

Вивчаючи стан загального імунітету в породілей із гнійними ранами в довоєнний період, нами виявлено вторинну імунну недостатність, зумовлену хронічною інфекцією соматичних або статевих органів, самою вагітністю, обтяженим перебігом вагітності та пологів, на тлі якої виникли гнійно-запальні захворювання в післяпологовому періоді [15].

З'ясовано, що тривалий стресовий вплив та перевтома спричиняють розвиток вторинної імунної недостатності в жінок [8,16]. Тому війна в Україні зумовила детальне вивчення імунного статусу породілей із гнійними ранами в сучасних умовах для обґрунтованого призначення терапії при інфекції акушерської хірургічної рани.

Мета дослідження — вивчити імунний статус породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани в умовах війни для розроблення і впровадження патогенетично обґрунтованого методу терапії ранової інфекції в післяпологовому періоді.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено імунний статус 66 породілей-біженок із гнійними ранами передньої черевної стінки після кесаревого розтину та з гнійними ранами промежини, які народжували на окупованих територіях України після 24 лютого 2022 року (основна — І група); проведено порівняння з показниками загального імунітету 76 породілей із гнійними ранами передньої черевної стінки

після кесаревого розтину та з гнійними ранами промежини, у яких дослідження проведено до 2022 року (контрольна – II група).

I група (66 породілей із гнійними ранами) поділена на дві підгрупи: а) 32 породіллі з гнійними ранами передньої черевної стінки; б) 34 породіллі з гнійними ранами промежини.

II група (76 породілей із гнійними ранами) поділена на дві підгрупи: а) 37 породілей із гнійними ранами передньої черевної стінки; б) 39 породілей із гнійними ранами промежини.

За міжнародною класифікацією хвороб МКХ-10, у досліджених породілей встановлено діагноз O86.0 – «Інфекція акушерської хірургічної рани».

Дослідження виконано на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця відповідно до Гельсінської декларації, згідно з висновком комісії з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від усіх жінок.

Усі обстежені породіллі мали вік 18–44 роки. Середній вік обстежених жінок у I групі становив $25,6 \pm 4,7$ року, у II групі – $26,6 \pm 5,5$ року. Слід зауважити, що у віковому складі породілей різних груп вірогідної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Проведено клінічний аналіз обстежених груп, який свідчив про їх репрезентативність за віковим складом, анамнестичними даними, характером оперативного втручання, відсутністю значної відмінності між породіллями з гнійними ранами промежини та передньої черевної стінки.

Для оцінювання імунного статусу породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани вивчено стан загального імунітету. Матеріалом для вивчення загального імунітету була периферична кров, яку брали з моменту виникнення інфекції акушерської хірургічної рани. Для оцінювання стану клітинної ланки імунітету підраховано загальну кількість Т-лімфоцитів (CD3+), їхніх імунорегуляторних субпопуляцій – Т-хелперів/індукторів (CD4+) і Т-супресорів/кілерів (CD8+), кількість В-лімфоцитів (CD22+), НК-клітин (CD16+), враховано імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+). Дослідження проведено за допомогою реакції непрямой імунофлюорисценції з використанням мишачих моноклональних антитіл (виробник –

ТОВ «Гранум», Україна). Оцінку гуморальної ланки імунної системи визначено за концентрацією циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за Diogen та імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G методом радіальної імунодифузії за Manchini. Фагоцитарну активність нейтрофілів вивчено за визначенням фагоцитарного індексу (ФІ) і фагоцитарного числа (ФЧ) [13].

Статистичну обробку даних проведено з використанням пакету прикладних програм «Microsoft Excel 5.0» і за допомогою стандартної версії «Statistica 8.0». Статистично достовірною прийнято різницю показників при $P < 0,05$ [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Частковий транзиторний імунодефіцит під час вагітності є однією з умов виникнення гнійних ран у породілей, який, за наявності несприятливих факторів та за приєднання інфекції, переходить у вторинний імунодефіцит і проявляється в загальних реакціях [3,5,9,17,19,21,25].

За результатами аналізу імунограм обстежених породілей із гнійними ранами з'ясовано, що показники в I (основній) групі відрізняються від показників у II (контрольній) групі ($p < 0,05$), крім відносного рівня CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ та CD22+ ($p > 0,05$).

Зазначено, що вірогідної різниці в показниках імунограм обстежених породілей із гнійними ранами на передній черевній стінці та показниками імунограм обстежених породілей із гнійними ранами промежини не виявлено ($p > 0,05$), хоча в породілей із гнійними ранами на передній черевній стінці показники клітинного та гуморального імунітету були більш пригніченими, ніж у породілей із гнійними ранами промежини. Це, можливо, пов'язано з впливом оперативного втручання та ендотрахеального наркозу (табл. 1).

У породілей I групи відмічалася більш виражене пригнічення показників клітинного та гуморального імунітету порівняно з II групою, зокрема, визначалася Т-лімфопенія (зниження CD3+ – в 1,4 раза, зниження рівня Т-клітин із хелперною активністю (CD4+) – в 1,2 раза, за відносного підвищення субпопуляцій із супресорною активністю (CD4+) ($p < 0,05$), зниження імунорегуляторного індексу (Тх/Тс) – в 1,3 раза ($p < 0,05$), зменшення кількості В-лімфоцитів (CD22+) та НК-клітин (CD16+) – у середньому в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Також у жінок I групи спостерігалася зниження показників імунограми в гумораль-

Таблиця 1

Показники клітинного імунітету в обстежених породілей (M±m)

Показник		Група породілей		Основна (I)		Контрольна (II)	
		а (n=32)	б (n=34)	а (n=37)	б (n=39)		
CD3+	%	36,6±0,8*	37,8±0,9*	50,3±1,3*	51,8±1,4*		
	10 ⁹ /л	0,87±0,25	0,98±0,26	0,86±0,25	0,92±0,24		
CD4+	%	20,2±0,41*	21,1±0,44*	23,6±0,61*	23,9±0,84*		
	10 ⁹ /л	0,35±0,16	0,43±0,16	0,4±0,14	0,43±0,13		
CD8+	%	29,7±0,48*	29,4±0,51*	27,6±0,51*	28,1±0,42*		
	10 ⁹ /л	0,44±0,11	0,51±0,12	0,48±0,12	0,5±0,13		
CD22+	%	10,8±0,31*	11,1±0,44*	12,8±0,41*	13,1±0,54*		
	10 ⁹ /л	0,19±0,08	0,24±0,07	0,2±0,07	0,23±0,07		
CD16+	%	11,3±0,02*	12,4±0,05*	14,3±0,03*	14,6±0,4*		
	10 ⁹ /л	0,23±0,09	0,25±0,08	0,24±0,08	0,26±0,07		
CD4+/CD8+		0,61±0,02*	0,69±0,01*	0,85±0,02*	0,88±0,03*		

Примітка: * — вірогідна різниця (P<0,05) між показниками породілей із гнійними ранами I та II груп.

Таблиця 2

Показники гуморального імунітету в обстежених породілей (M±m)

Показник		Група породілей		Основна (I)		Контрольна (II)	
		а (n=32)	б (n=34)	а (n=37)	б (n=39)		
IgA, г/л		0,9±0,01*	1,01±0,02*	1,21±0,02*	1,27±0,01*		
IgG, г/л		5,1±0,04*	5,3±0,03*	6,7±0,02*	6,8±0,04*		
IgM, г/л		0,76±0,03*	0,81±0,01*	0,96±0,02*	1,02±0,02*		
ΦI, %		31,2±0,2*	32,9±0,3*	40,7±1,1*	43,6±1,2*		
ΦЧ		2,6±0,3*	2,9±0,2*	4,1±0,2*	4,5±0,3*		
ЦІК, у.о.		90,1±0,4*	89,3±0,9*	79,3±1,1*	79,5±1,1*		

Примітка: * — вірогідна різниця (P<0,05) між показниками породілей із гнійними ранами I та II груп.

ній ланці: IgG, IgA та IgM — у середньому в 1,3 раза (p<0,05), що обумовило підвищення рівня ЦІК в 1,1 раза (p<0,05) та зниження показників ΦI і ΦЧ відповідно в 1,3 та 1,6 раза порівняно з II групою (p<0,05), (табл. 2).

У дослідженні встановлено, що в породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани в умовах воєнного стану на тлі стресового впливу спостерігалось більше пригнічення системного імунітету, яке посилювало розвиток і поширення гнійно-запального процесу, підвищення ризику виникнення тяжких септичних ускладнень. Отримані результати збігаються з дослідженнями, які стверджують, що стресовий вплив і перевтома обумовлюють вторинну імунну недостатність у жінок [8,16].

У наведеному дослідженні підтверджено отримані нами попередні дані [15] щодо відсутності істотної різниці між показниками загального імунітету в породілей з інфекцією акушерської хірургічної рани промежини та передньої черевної стінки. А це підтверджує встановлену доктрину, згідно з якою, рани різних локалізацій загоюються за загальними законами, і ор-

ганізм, зокрема, імунна система, реагує однаково на рановий процес будь-якої локалізації, тому, призначаючи лікування ранової інфекції в післяпологовому періоді, рекомендовано не враховувати локалізацію рани.

Висновки

Призначаючи лікування інфекції акушерської хірургічної рани, рекомендовано не враховувати локалізації рани, оскільки рани різних локалізацій загоюються за загальними законами, а імунна система реагує однаково.

У породілей із гнійними ранами в умовах воєнного стану на тлі стресового впливу спостерігається більше пригнічення системного імунітету, яке посилює розвиток і поширення гнійно-запального процесу, підвищення ризику виникнення тяжких септичних ускладнень. А це зумовлює розроблення і впровадження патогенетично обґрунтованого методу терапії інфекції акушерської хірургічної рани в умовах війни.

Автори заявляють про відсутність конфліктів інтересів.

References/Література

1. Avramenko NV. (2014). Vospalytelnie zabolevaniya orhanov maloho taza u zhenshchyn kak vedushchyi faktor formirovaniya trubno-perytonealnoho besplodiyia. Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal. 4: 63–68. [Авраменко НВ. (2014). Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия. Запорожский медицинский журнал. 4: 63–68].
2. Belaya V, Zagorodnyaya A, Tsapenko T, Tymoshchuk K. (2021). Amniotic fluid glucose concentration as a marker of inflammation of the amniotic membranes during their premature rupture in preterm and full-term pregnancies. *Reprod Health. Eastern Eur.* 11(6): 708–716.
3. Bondarenko NP, Tonkovyd OB, Osadchuk SV. (2021). Faktorniy analiz ryska infitsirovaniya y realizatsiyi oslozhneniy parvovirusnoi infektsiyi V19 vo vremya beremennosti. *Reproduktyvnoe zdorove. Vostochna Evropa.* 6: 773–781. [Бондаренко НП, Тонковид ОБ, Осадчук СВ. (2021). Факторный анализ риска инфицирования и реализации осложненной парвовирусной инфекции В19 во время беременности. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 6: 773–781].
4. Dzis NP. (2014). Do pytannia porushennia reproduktyvnoyi funktsii u zhinkov iz hinekologichnoyi patolohiieiu zapalnoho ta nezapalnoho henezu. *Biomedical and biosocial anthropology.* 23: 239–243. [Дзісь НП. (2014). До питання порушення репродуктивної функції у жінок із гінекологічною патологією запального та незапального генезу. *Biomedical and biosocial anthropology.* 23: 239–243].
5. Fettke F, Schumacher A, Canellada A, Toledo N, Bekeredjian-Ding I, Bondt A et al. (2016, Dec 8). Maternal and Fetal Mechanisms of B Cell Regulation during Pregnancy: Human Chorionic Gonadotropin Stimulates B Cells to Produce IL-10 While Alpha-Fetoprotein Drives Them into Apoptosis. *Front Immunol.* 7: 495. doi: 10.3389/fimmu.2016.00495. PMID: 28008329; PMCID: PMC5144100.
6. Fylypiuk DO. (2016). Khronichni virusni zakhvoriuvannia yak prychna zapalnykh protsesiv zhinochykh statevykh orhaniv ta bezpliddia. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii.* 2: 106–110. [Филипчук ДО. (2016). Хронічні вірусні захворювання як причина запальних процесів жіночих статевих органів та безпліддя. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2: 106–110].
7. Himich TY. (2014). The use of beta-glucan as an immunomodulatory therapy in frequently and chronically ill patients. *Sovremennaya pediatriya.* 5 (61): 106–110. [Химич ТЮ. (2014). Применение бета-глюканов в качестве иммуномодулирующей терапии у часто и длительно болеющих пациентов. *Современная педиатрия.* 5: 106–110]. doi: 10.15574/SP.2014.61.106.
8. Husiev Ale. (2023). Vahitnist i psykhoemotsiini stresorni reaktsii. *Faktor viku. Reproduktyvne zdorovia zhinky.* 4: 35–43. [Гусев АЕ. (2023). Вагітність і психоемоційні стресорні реакції. *Фактор віку. Репродуктивне здоров'я жінки.* 4: 35–43].
9. Makarenko MV, Govseev DA, Popovskiy AS. (2015). Value of urogenital infection for preparation to pregnancy in fertile age woman. *Health of woman.* 1 (97): 118–121. [Макаренко МВ, Говсеев ДА, Поповский АС. (2015). Роль урогенитальной инфекции в прегравидарной подготовке женщин фертильного возраста. *Здоровье женщины.* 1 (97): 118–121]. doi: 10.15574/HW.2015.97.118.
10. Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina.* 3: 41–45.
11. Ozel A, Alici Davutoglu E, Yurtkal A, Madazli R. (2020). How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *J Obstet Gynaecol.* 40(2): 195–199. doi: 10.1080/01443615.2019.1621807.
12. Pei C, Kim Y, Baek K. (2019). Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. *Obstet Gynecol Sci.* 62(4): 212–223. doi: 10.5468/ogs.2019.62.4.212.
13. Perederyi VH, Zemskov AM, Vyshkova NH, Zemskov VM. (1995). Ymmunnyi status, pryntsyry eho otsenky y korrektsiyi ymmunnykh narushenyi. *K.: Zdorov'ia.* 212. [Передерий ВГ, Земсков АМ, Вышкова НГ, Земсков ВМ. (1995). Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. *К.: Здоров'я.* 212].
14. Pogribna A, Haran B, Starosyla D, Rybalko S, Deryabin O, Syvak V, Govsiev D. (2023). Both Maternal and Newborn IgMs Inhibit Transmissible Gastroenteritis Virus Internalization in LLC-PK1 Cells. *Mikrobiologichnyi Zhurnal.* 85(2): 60–74. https://doi.org/10.15407/microbiolj85.02.060.
15. Prylutska AB. (2003). Porivnialna otsinka metodiv likuvannia hniinykh ran v akusherskii praktysii. *Dysertatsiia na zdobuttia naukovoho stupenia kandydata medychnykh nauk.* Kyiv: 170. [Прилуцька АБ. (2003). Порівняльна оцінка методів лікування гнійних ран в акушерській практиці. *Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.* Київ: 170].
16. Prylutskaia AB, Tovstanovskaia VA. (2021). Perspektivy yspolzovaniya beta-hliukanov v akushersko-hynekologicheskoi praktike na sovremennom etape. *Reproduktyvnoe zdorove Vostochnaya Evropa.* 6: 746–754. [Прилуцька АБ, Товстановська ВА. (2021). Перспективы использования β-глюканов в акушерско-гинекологической практике на современном этапе. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 6: 746–754].
17. Romanenko TG, Krotik OM, Mitina OL. (2019). Reproductive health of married couple with urogenital infections in anamnesis (Literature review). *Health of woman.* 4 (140): 82–91. [Романенко ТГ, Кротик ОМ, Мітіна ОЛ. (2019). Репродуктивне здоров'я подружньої пари з урогенітальними інфекціями в анамнезі. *Здоровье женщины.* 4 (140): 82–91]. doi: 10.15574/HW.2019.140.82.
18. Romashchenko OV, Yakovenko LF, Mironenko NA. (2015). Inflammatory diseases of organs of small pelvis in sexually active teenage girls as a reason for the disorder of reproductive function in women of fertile age. *Health of woman.* 6 (102): 167–171. [Ромашченко ОВ, Яковенко ЛФ, Мироненко НО. (2015). Запальні захворювання органів малого таза у сексуально активних дівчат-підлітків як причина порушення репродуктивної функції у жінок фертильного віку. *Здоровье женщины.* 6 (102): 167–171]. doi: 10.15574/HW.2015.102.167.
19. Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. (2014, May 8). Endocrine factors modulating immune responses

- in pregnancy. *Front Immunol.* 5: 196. doi: 10.3389/fimmu.2014.00196. PMID: 24847324; PMCID: PMC4021116.
20. Sel G. (2020). *Perinatal Infections*. In: *Pract. Guid. to Oral Exams Obstet. Gynecol.* Springer International Publishing. Cham: 45–50. doi: 10.1007/978-3-030-29669-87.
21. Shahshahan Z, Hashemi L. (2014). Maternal serum cytokines in predicting preterm labour and response to tocolytic therapy in preterm labour women. *Adv Biomed Res.* 3: 126. doi: 10.4103/2277-9175.133243.
22. Thinkhamrop J, Hofmeyr J, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. (2015). Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 26; 1: CD002250. doi: 10.1002/14651858.CD002250.pub2.
23. Tolstanova HO. (2018). Patolohiia endometriia u zhinok z ne-realizovanoi reproduktyvnoi funktsiiei: diahnozyka ta taktyka likuvannia bezpliddia. *Dys. kand. med. nauk. K.* [Толстано́ва ГО. (2018). Патологія ендометрія у жінок з нереалізо-ваною репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безпліддя. Дис. канд. мед. наук. К.].
24. Verner Іе. (2018). *Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Za redaktsiieiu І.Ye. Vernera.* K: 241. [Вернер ІЕ. (2018). Державна служба статистики України. За редакцією І.Є. Вернера. К: 241].
25. Zahorodnia O, Motsiuk Yu, Amerkhanova T. (2023). Polohova diialnist yak proiav systemnoi zapalnoi reaktsii. *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky.* 4: 79–84. [Загородня О, Моцюк Ю, Амерханова Т. (2023). Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції. Репродуктивне здоров'я жінки. 4: 79–84].
26. Zhyłka NІa, Shcherbivska OS, Netskar ІP. (2023). Sytuatsiinyi analiz problem materynskoi smertnosti v Ukraini ta shliakhy yii vyirishennia. *Reproduktyvne zdorovia zhinky.* 4: 7–13. [Жилка НЯ, Щербівська ОС, Нецкар ІП. (2023). Ситуаційний аналіз проблем материнської смертності в Україні та шляхи її вирішення. Репродуктивне здоров'я жінки. 4: 7–13].

Відомості про авторів:

Прилуцька Алла Броніславівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 17. <https://orcid.org/0000-0001-9079-4219>.

Мартінова Лілія Іванівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0003-4190-3292>.

Авраменко Сергій Олександрович — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 17. <https://orcid.org/0009-0002-6410-2957>.

Ярошук Олена Борисівна — асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0009-0004-8882-2056>.

Павлюченко Ксенія Сергіївна — студентка медичного факультету Ужгородського національного університету. Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 1; тел. +38 (0312) 61-24-34.

Говсєєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства-гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 17. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 17.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 618.3:616.12-008.331.1-092.6

Ю.В. Давидова¹, А.Ю. Лиманська^{1,2}

Роль корекції ендотеліальної дисфункції в комплексній профілактиці гіпертензивних ускладнень вагітності

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

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 50-56; doi: 10.15574/PP.2023.96.50

For citation: Davydova IuV, Lymanska AYU. (2023). The role of endothelial dysfunction correction in comprehensive prevention of hypertensive complications of pregnancy. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 50-56; doi: 10.15574/PP.2023.96.50.

Мета — вивчити ефективність корекції ендотеліальної дисфункції введенням L-аргініну в комплексній профілактиці розвитку тяжких гіпертонічних розладів у вагітних.

Матеріали та методи. У дослідженні взяла участь 81 вагітна жінка з преєклампсією в анамнезі. Розподіл на групи проводили залежно від призначеного лікування. До 1-ї групи увійшло 27 жінок, які, крім базової профілактики преєклампсії (малі дози аспірину з 12 тижнів, препарат кальцію 1000 мг на добу з 16 тижнів), отримували тівортін до зачаття і під час вагітності; до 2-ї групи — 54 жінки, які отримували лише базову профілактику преєклампсії. Контрольну (3-тю) становили 16 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Учасниці 1-ї групи під час перебування в стаціонарі отримували L-аргінін внутрішньовенно (в/в) (4 г) + 2 мірні ложки 2 рази (4 г) per os на добу за 40 хвилин до вживання їжі, потім по 3 мірні ложки 2 рази (6 г на добу). Середня кількість крапельниць становила 6. Функцію ендотелію оцінювали за загально визнаним неінвазивним манжетним методом, який базується на принципі ультразвукової оцінки зміни діаметра плечової артерії у відповідь на відновлення кровотоку в ній після коротко-термінової компресії верхньої кінцівки манжетою. Фізичний стан і витривалість оцінювали за загальноприйнятою методикою 6-хвилинної ходьби. Якість життя вагітних, які в минулому перенесли тяжку преєклампсію, оцінювали поетапно — за шкалою якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL) і шкалою, розробленою Всесвітньою організацією охорони здоров'я (WHOQOL-BREF).

Результати. В основі артеріальної гіпертензії та преєклампсії лежать зміни ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД). Позитивний вплив на функцію ендотелію значно поліпшує показники фізичного самопочуття та якості життя. За результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою в 1-й групі виявлено кращі показники, ніж у 2-й групі (відповідно 409±23 м проти 381±32 м; $p < 0,05$), у контрольній групі цей показник становив 473±32 м ($p < 0,05$ за 1 та 2-ю групами). Проте цей показник вірогідно поліпшився у вагітних 1-ї групи після в/в введення L-аргініну: 441±12 м ($p < 0,05$ порівняно з показником до в/в введення). За даними оцінювання якості життя вагітних досліджуваних груп, показники якості життя за всіма напрямками були вірогідно нижчими в жінок 1-ї групи, що пов'язано зі значно гіршими даними анамнезу таких жінок. За результатами оцінювання показників ЕЗВД та ендотеліальної вазодилатації встановлено, що в жінок 1-ї групи в I триместрі показник до в/в введення становив 5,09±0,44, а після — 8,21±0,24, що свідчить про вірогідне поліпшення показників ЕЗВД (на 49,1%) у 28–32 тижні, також немає народження дітей з масою тіла менше 1500 г.

Висновки. У групі вагітних високого ризику застосування L-аргініну в комплексній профілактиці преєклампсії дає змогу знизити ризики виникнення ранньої тяжкої преєклампсії, зменшити медикаментозне навантаження дво- та трикомпонентної гіпотензивної терапії. Підвищення фізичної витривалості, якості життя, поліпшення результатів вагітності обумовлені позитивним впливом на функцію ендотелію шляхом оптимізації ЕЗВД, пов'язаної із забезпеченням субстрату L-аргініну для повноцінного синтезу оксиду азоту.

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: ендотеліальна дисфункція, гіпертензивні ускладнення, вагітність, L-аргінін.

The role of endothelial dysfunction correction in comprehensive prevention of hypertensive complications of pregnancy

Iu.V. Davydova¹, A.Yu. Lymanska^{1,2}

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova» of the NAMS of Ukraine, Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to study the effect of correction of endothelial dysfunction by the introduction of L-arginine in the comprehensive prevention of the development of severe hypertensive disorders in pregnant women.

Materials and methods. The division into groups was carried out indiscriminately following the prescribed bath. 27 women reached the 1st group, who, in addition to basic prevention of preeclampsia (small doses of aspirin for 12 days, calcium supplement 1000 mg per dose for 16 years), took Tivortin until conception and p. It's an hour of urgency; up to the 2nd group — 54 women who did not receive basic prevention of preeclampsia. The control group (3) consisted of 16 healthy women with physiological changes in vagusity. Participants of the 1st group, during the hour of stay in the hospital, took L-arginine internally (iv) (4 g) + 2 teaspoons 2 times (4 g) per os per dose 40 minutes before admission, then 3 teaspoons spoons 2 times (6 g per dose). The average intensity of the droplets became 6. The function of the endothelium was evaluated according to the universally recognized non-invasive cuff test method, which is based on the principle of ultrasound assessment of the change in the diameter of the brachial artery in response to the restoration of blood flow in it after short-term compression of the upper limb with a cuff. Physical condition and endurance were assessed using the generally accepted 6-minute walk method. The quality

of life in pregnant women who had experienced severe preeclampsia in the past was assessed in stages — according to the health-related quality of life (HRQoL) scale and the scale created by the World Health Organization (WHOQOL-BREF).

Results. Arterial hypertension and preeclampsia are based on changes in endothelium-dependent vasodilatation. A positive effect on the function of the endothelium significantly improves indicators of physical well-being and quality of life. When conducting a test with a 6-minute walk in the Group 1, better indicators were found than in the Group 2 (respectively, 409 ± 23 m vs. 381 ± 32 m, $p < 0.05$), this indicator in the control group was 473 ± 32 m ($p < 0.05$ according to the Groups 1 and 2). However, this indicator significantly improved in pregnant women of the Group 1 after intravenous administration of L-arginine: 441 ± 12 m ($p < 0.05$ compared to the indicator before intravenous administration). According to the assessment of the quality of life of pregnant women of the studied groups, it should be noted that the quality of life indicators in all domains are significantly lower in women of the Group 1, which is associated with significantly worse anamnesis data of such women, significant concern about the results of the next pregnancy. When evaluating indicators of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation, it was found that in the group of women who received L-arginine preconceptionally, in the 1st trimester, the indicator before intravenous IV administration was 5.09 ± 0.44 , and after — 8.21 ± 0.24 , which indicates a significant improvement in endothelium-dependent vasodilatation indicators (by 49.1%) 28–32 weeks, there are also no births of children with a body weight of less than 1500 g.

Conclusions. In the group of high-risk pregnant women, the use of L-arginine in the complex prevention of preeclampsia allows to reduce the risks of early severe preeclampsia, to reduce the medication burden of two- and three-component hypotensive therapy. An increase in physical endurance, quality of life, and improvement in pregnancy outcomes are due to a positive effect on the function of the endothelium through the optimization of endothelium-dependent vasodilatation associated with the provision of the L-arginine substrate for the full synthesis of nitric oxide.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: endothelial dysfunction, hypertensive complications, pregnancy L-arginine.

Вступ

Гіпертензивні розлади вагітності є однією з провідних причин материнської та перинатальної смертності в усьому світі.

Провідною гіпотезою виникнення тяжких гіпертензивних розладів під час вагітності є аномальна плацентарна на ранніх термінах вагітності. У певний момент плацентарна ішемія викликає ендотеліальну дисфункцію, що призводить до дисбалансу між ендотеліальними вазодилататорними та вазоконстрикторними факторами, які підтримують судинний гомеостаз [2,5].

Ендотеліальна дисфункція при преєклампсії є основним фактором, що знижує біодоступність оксиду азоту (NO). Оксид азоту є важливою вазопротекторною молекулою, синтезованою з L-аргініну в ендотелії [3,4].

Доведено, що NO є потужним судинорозширювальним засобом, отриманим з ендотелію, а при преєклампсії виявлено дефектний синтез NO. Основним місцем синтезу NO за допомогою NO-синтази, яка використовує циркулюючий L-аргінін як субстрат, є ендотеліальні клітини. Локальна доступність цієї амінокислоти може бути критичною для ендотеліальних адаптивних регуляторних механізмів, що протидіють вазоконстрикторам при преєклампсії. L-аргінін вважається напівнезамінною амінокислотою, оскільки за підвищеної потреби недостатньо ендогенного синтезу для задоволення потреб [1,4,8].

За багатьма даними виявлено, що вагітність є станом відносного дефіциту аргініну, викликаного підвищеним синтезом NO, що необхідно для підтримки адаптивної вазодилатації під час вагітності та використання L-аргініну плодом [3,6,9].

Преєклампсія пов'язана з підвищенням концентрації факторів, які пригнічують синтез NO. Концентрація асиметричного диметил-аргініну, конкурентного інгібітора NO-синтази, підвищується в жінок із преєклампсією. При преєклампсії значно підвищена концентрація розчинної fms-подібної тирозинкінази (sFlt), яка протидіє активації NO-синтази, що залежить від фактора росту ендотелію судин (VEGF) [2,8,11].

Недавні дослідження свідчать, що ендотеліальна дисфункція відбувається набагато раніше за розвиток гіпертензивних ускладнень вагітності, а наслідки цієї дисфункції спричиняють у новонароджених від матерів із преєклампсією схильність до раннього виникнення гіпертензії та серцево-судинних захворювань. З 2018 р. Канадське товариство акушерів-гінекологів ввело препарат L-аргініну до складу профілактичних заходів у жінок групи високого ризику розвитку преєклампсії [2].

Амінокислота L-аргінін — субстрат для синтезу NO. Аргінін — умовно незамінна амінокислота. Середній добовий рівень її споживання становить 5,4 г. Він слугує необхідним попередником для синтезу білків і багатьох біоло-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гічно важливих молекул. Однак головна роль аргініну в організмі людини — бути субстратом для синтезу NO. Фізіологічна судинна адаптація до вагітності (збільшення обсягу крові, хвилиного обсягу серця й зниження судинної резистентності) супроводжується збільшенням ендогенної продукції NO і підвищенням чутливості до нього гладеньком'язових клітин судин. Експериментальні дослідження показують роль посилення оксидантного стресу й зниження біодоступності таких вазодилаторів, як NO, у патогенезі серцево-судинної дисфункції під час вагітності [3,7,9,11].

Звісно, ендотелій є достатньо динамічною структурою. Такі фактори, як помірна фізична активність (аеробні навантаження по 30–40 хв тричі на тиждень), модифікація дієти (збагачення її морською рибою, горіхами, продуктами сої, а також помірне вживання алкоголю), значно зменшують прояви його дисфункції. Але основну роль відіграє медикаментозна терапія: пошук і дослідження ефективності ендотеліопротекторів, що поліпшують якість життя та прогноз пацієнтів, є важливим і актуальним завданням сучасної медицини [4,10].

З огляду на ризик повторного виникнення прееклампсії 17–50%, до схеми прекоцепційної підготовки та в ранній термін вагітності жінкам групи високого ризику виникнення прееклампсії доцільно вводити препарат L-аргініну як донатор NO для корекції ендотеліальної дисфункції і профілактики розвитку прееклампсії.

Мета дослідження — вивчити ефективність корекції ендотеліальної дисфункції введенням L-аргініну до комплексної профілактики розвитку тяжких гіпертензивних розладів вагітних.

Матеріали та методи дослідження

Відкрите, контрольоване, паралельне клінічне дослідження проведено відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації, GCP і Закону України «Про ліки». Усім учасницям дослідження роз'яснено завдання і мету проєкту. Пацієнтки із супутніми запальними захворюваннями не входили до цього проєкту. Рандомізований розподіл пацієнток в основну групу, а також у групи зіставлення та контролю проведено з використанням методу черговості. Кожному суб'єктові дослідження привласнено порядковий номер, який відповідав послідовності залучення цієї пацієнтки до дослідження.

У дослідженні взяла участь 81 вагітна з тяжкою прееклампсією в анамнезі. Розподіл на групи проводився залежно від отриманого лікування. До 1-ї групи увійшло 27 жінок, які, крім базової профілактики прееклампсії (низькодозовий аспірин із 12 тижнів, препарат кальцію 1000 мг на добу з 16 тижнів), отримували тівортін прекоцепційно, під час вагітності; до 2-ї групи увійшло 54 жінки, які отримували лише базову вищезазначену терапію, до контрольної (3-ї) групи увійшло 16 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності

Учасники 1-ї групи під час перебування в стаціонарі одержували L-аргінін у внутрішньовенних (в/в) інфузіях (4 г) + по 2 мірні ложки 2 рази (4 г) *per os* на добу за 40 хв до вживання їжі, потім — по 3 мірні ложки 2 рази (6 г на добу). Кількість крапельниць у середньому становила 6.

За демографічними, медичними соціальними складовими групи наближалися до зіставних. Анамнестичні дані та дані досліджень під час наявної вагітності (вирізка на маткових артеріях при ультразвуковому дослідженні, співвідношення sFlt/PlGF) наведено в таблиці 1.

Усі вагітні проходили обстеження, прекоцепційне консультування, контроль ефективності прегравідарної підготовки, спостереження за вагітністю, розродження та післяпологову реабілітацію у відділенні акушерських проблем екстрагенітальної патології перинатального центру Зб рівня. Дослідження проводилося в 2019–2022 р.

Функцію ендотелію оцінено за загально-визнаною неінвазивною методикою манжетовою пробою, яка базується на принципі ультразвукового оцінювання зміни діаметра плечової артерії у відповідь на відновлення в ній кровотоку після короткочасного стиснення верхньої кінцівки манжеткою. Відповідно до рекомендацій, у цій методиці людина лежить на спині, а діаметр плечової артерії вимірюють у поздовжній площині. Манжету для вимірювання артеріального тиску (АТ) використовують для короткочасної ішемії кінцівки. Після зняття манжети під час реактивної гіперемії знову вимірюють діаметр артерії. Швидка зміна локального тиску в умовах стресу є стимулом для опосередкованої NO вазодилатації артерії і характеризує ендотеліязалежну вазодилатацію (ЕЗВД).

Фізичний стан і витривалість оцінено за загальноприйнятою методикою 6-хвилинної ходьби. Методика полягає у вимірюванні дис-

Таблиця 1

Клінічна характеристика учасниць досліджуваних груп, абс. (%)

Показник	1-ша група (n=27)	2-га група (n=54)	Контрольна група (n=16)	p-value
<i>Число пологів в анамнезі</i>				
1	24 (88,8)	46 (85,2)	14 (87,5)	
2	2 (7,4)	6 (11,1)	2 (12,5)	
3	1 (3,6)	2 (3,7)	–	
<i>Термін розродження під час попередньої вагітності (тиж)</i>				
22–28	8 (29,6)	10 (18,5)	–	<0,001
28–32	10 (37,3)	12 (22,2)	–	<0,05
32–37	9 (33,1)	30 (55,5)	–	<0,001
37+	–	2 (3,8)	16 (100,0)	
<i>Варіант розродження</i>				
Кесарів розтин	24 (88,8)	28 (51,8)	–	<0,001
Вагінальні пологи	3 (11,2)	24 (44,5)	16 (100,0)	<0,001
Оперативні вагінальні пологи	–	2 (3,7)	–	
<i>Маса тіла дитини (г)</i>				
<1500	12 (44,6)	10 (18,5)		
<2500	14 (51,8)	16 (29,7)		
>2500	1 (3,6)	28 (51,8)	16 (100,0)	
Перинатальні втрати	4 (14,5)	3 (5,5)	–	<0,001
Перебування на штучній вентиляції легень	18 (66,7)	19 (35,1)	–	<0,001
Показник sFlt/PlGF > 138	12 (44,4)	15 (27,7)	–	<0,001
Наявність вирізки на маткових артеріях	14 (51,8)	16 (29,6)	–	<0,001

Таблиця 2

Оцінка якості життя досліджуваних вагітних

Домен/характеристика	1-ша група, стартові показники	1-ша група, через 1 місяць	p-value (поліпшення показника через 1 місяць)	2-га група, стартові показники	2-га група, через 1 місяць	p-value (поліпшення показника через 1 місяць)	Контрольна група
Загальна якість життя	153±21	172±19	p<0,001	161±22	171±18	p<0,05	181±14
Загальний стан здоров'я	142±23	176±12	p<0,001	166±19	173±16	–	179±12
Фізичний стан	142±18	189±14	p<0,001	174±14	191±10	p<0,05	196±11
Психологічне благополуччя	151±12	169±12	p<0,001	165±26	173±17	p<0,05	183±14
Соціальні стосунки	136±20	168±20	p<0,001	153±23	169±12	p<0,05	178±10
Оцінка взаємодії з середовищем	164±20	183±12	p<0,001	182±17	195±15	p<0,05	198±12
Загальна оцінка якості життя	154±16	174±12	p<0,001	167±18	187±14	p<0,05	189±10

танції, яку пройшов пацієнт, і дає змогу оцінити субмаксимальну переносимість фізичного навантаження, що відповідає можливості виконання щоденної життєвої активності. Результати зазвичай корелюють із переносимістю фізичного навантаження (тобто з максимальним навантаженням, яке пацієнт може виконати наприклад під час навантажувального тесту) та фізичною активністю (тобто сукупною активністю впродовж дня, виміряною за допомогою різних маркерів активності, і представленою у вигляді кількості). Фізичну толерантність (за стандартами США) за даними 6-хвилинного тесту-ходи оцінюють таким чином: якщо пройдено понад 500 м, то це норма; при сер-

цевій недостатності (СН) I функціонального класу (ФК) пацієнт спроможний пройти відстань у 426–550 м; при СН II ФК – від 300 до 425 м; при СН III ФК – від 150 до 300 м; при СН IV ФК – менше 150 м.

Якість життя вагітних, які перенесли тяжку прееклампсію в минулому, оцінено поетапно. У першій частині оцінено загальне сприйняття вагітною HRQoL (the Health-Related Quality of Life) і власного стану здоров'я. У другій частині – 24 пункти за чотирма областями, такими як фізичний стан (7 пунктів), психологічний стан (6 пунктів), соціальна активність (3 пункти) та середовище (8 пунктів). Інструмент WHOQOL-BREF має п'ять варіантів від-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Показники ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації в досліджуваних групах

Показник	1-ша група		2-га група		Контрольна група	p-value
	стартові показники	через 1 місяць	стартові показники	через 1 місяць		
Ендотелійзалежна вазодилатація, %	5,09±0,44	8,21±0,24 (+49,1%)	5,12±0,34	5,19±0,23 (+1,5%)	8,65±0,18	<0,0001 для 1 групи
Ендотелійнезалежна вазодилатація, %	17,9±3,11	19,1±2,25	17,8±3,11	18,4±2,86	18,7±2,1	

Таблиця 4

Результати вагітності в жінок досліджуваних груп, абс. (%)

Показник	1-ша група (n=27)	2-га група (n=54)	3-тя група (n=16)	p-value
Розродження				
22–28 тиж	–	–	–	
28–32 тиж	–	2 (3,7)	–	<0,001
32–37 тиж	3 (11,1)	4 (7,4)	1 (6,3; ПРПО)	
37+ тиж	24 (88,9)	48 (88,9)	15 (93,7)	
Народження дітей із масою				
<1500 г	–	1 (1,9)	–	<0,001
<2500 г	3 (11,1)	6 (11,1)	–	
>2500 г	24 (88,9)	47 (87,0)	16	
Перинатальні та ранні неонатальні втрати	–	1	–	
Отримання контролю над артеріальним тиском за допомогою одного гіпотензивного препарату	18 (66,7)	22 (40,7)	–	<0,05
Отримання контролю над артеріальним тиском за допомогою двох гіпотензивних препаратів	9 (33,3)	24 (44,4)	–	<0,05
Отримання контролю над артеріальним тиском за допомогою трьох гіпотензивних препаратів	–	8 (14,8)	–	<0,001
Розвиток тяжкої преєклампсії в терміні до 28 тиж вагітності	–	–	–	
28–32 тиж	–	2 (3,7)	–	<0,001
32–37 тиж	3 (11,1)	8 (14,8)	–	
37+ тиж	24 (88,9)	44 (81,5)	–	

повіді типу Лайкерта. Коливання показника за шкалою від 1 до 5, де 1 – дуже погано/дуже незадовільно/зовсім; 2 – погано/незадовільно/трохи; 3 – ні погано, ні добре/ні задовільно, ні незадовільно/помірно; 4 – добре/задоволенний/дуже багато; 5 – дуже добре/дуже задоволений/надзвичайно багато. Кожний домен складається з елементів, для яких бали коливаються від 1 до 5. Загальну оцінку розраховано для кожного домену шляхом додавання загальної оцінки елементів, поділеної на кількість елементів, щоб можна було порівняти між доменами. Оцінка HRQoL учасниць базувалася на загальних балах за WHOQoL-BREF. Вищі показники за WHOQoL-BREF відображали

вищий HRQoL. Крім того, вищі показники за WHOQoL-BREF відображали краще психічне здоров'я, фізичне благополуччя та психологічне благополуччя вагітних [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Наша гіпотеза полягає в тому, що в судинах жінок із преєклампсією в анамнезі синтез і біодоступність NO суттєво знижені, що змінює динамічну рівновагу факторів, які впливають на тонус судин, і провокує розвиток вазоконстрикції. Такий процес цілком створює умови до подальшого підвищення АТ, а в подальшому – до преєклампсії, що може приводити до розвитку СН. В основі процесів лежать

зміни ЕЗВД. Позитивний вплив на функцію ендотелію значно поліпшує показники фізичного благополуччя та якості життя.

За результатами проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою, у 1-й групі спостерігалися ліпші показники, ніж у 2-й групі (відповідно 409 ± 23 м проти 381 ± 32 м; $p < 0,05$), у контрольній групі цей показник становив 473 ± 32 м ($p < 0,05$ відповідно до 1 та 2-ї груп). Однак даний показник значно поліпшився у вагітних 1-ї групи після внутрішньовенного (в/в) введення L-аргініну: 441 ± 12 м ($p < 0,05$ порівняно з показником до в/в введення).

За оцінюванням якості життя вагітних досліджуваних груп відмічалися значно нижчі показники якості життя по всіх доменах у жінок 1-ї групи. Ми пов'язуємо виявлені дані зі значно гіршими даними анамнезу таких жінок (табл. 2), а високий відсоток абдомінального розродження в них із народженням дітей у стані тяжкої асфіксії, з екстремально малою масою тіла, поряд із високими показниками перинатальної захворюваності та смертності, викликає значне занепокоєння щодо результатів наступної вагітності. Імовірно, що все це спонукало жінок 1-ї групи звернутися по преконцепційну допомогу, а також отримати розширене обстеження в I триместрі вагітності.

За результатами оцінювання показників ЕЗВД та ендотелієзалежної вазодилатації виявлено, що в 1-й групі жінок, у I триместрі показник до в/в введення становив $5,09 \pm 0,44$, а після — $8,21 \pm 0,24$, що свідчить про значне поліпшення показників ЕЗВД — на 49,1% (табл. 3).

Слід зазначити, що в 1-й групі вагітних вдалося отримати контроль над АТ одним гіпотензивним препаратом в 66,7% випадків проти 40,7% у 2-й групі. Слід зазначити, що базова профілактика прееклампсії, безумовно, позитивно позначається на результатах вагітності, але застосування в комплексній терапії L-аргініну внаслідок сприятливого впливу на функцію ендотелію дає змогу оптимізувати стан серцево-судинної системи таких вагітних і знизити медикаментозне навантаження, що підтверджується відсутністю необхідності в 1-й групі використання трикомпонентної гіпотензивної терапії, а в 2-й групі така необхідність виникла у 8 вагітних (табл. 4).

За аналізом результатів вагітності слід зазначити, що в 1-й групі вагітних вдалося уник-

нути розвитку тяжкої прееклампсії в терміні до 28 тижнів, а також у терміні 28–32 тижні, що вважаємо одним з основних досягнень наведеного дослідження. Також вважаємо відсутність народження дітей із масою тіла < 1500 г безумовним позитивним результатом запропонованого підходу.

Загалом, додавання L-аргініну до комплексної терапії дало змогу значно поліпшити якість життя й деякі показники мікроциркуляції у хворих із прееклампсією в анамнезі.

Враховуючи, що перенесена тяжка прееклампсія розглядається на сьогодні як маркер раннього розвитку в подальшому житті жінки, яка її перенесла, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, ішемічної хвороби серця, ішемічного інсульту, нами запропоновано жінкам 1 та 2-ї груп довготривалий нагляд із визначенням показників АТ, ваги, індексу маси тіла, ліпідного профілю, ехокардіографії, мікроальбумінурії, жорсткості стінки каротидних артерій для раннього виявлення патологічних ознак. Крім того, запропоновано, окрім модифікації способу життя (дієта, фізична активність), застосовувати в комплексі профілактики інтермітуючі курси L-аргініну тривалістю до 1 місяця двічі на рік. Базою для таких рекомендацій є отримані нами показники ЕЗВД в 1-й групі, які свідчать про суттєве поліпшення ендотеліальної функції після призначення перорального L-аргініну аспартату та в/в L-аргініну.

Вважаємо, що застосування ендотеліопротекторів, які поліпшують якість життя та прогноз пацієнток із серцево-судинною патологією, є важливим і актуальним завданням сучасної медицини.

Висновки

Застосування L-аргініну в комплексній профілактиці прееклампсії в групі вагітних високого ризику дає змогу знизити ризики виникнення ранньої тяжкої прееклампсії, зменшити медикаментозне навантаження дво- і трикомпонентної гіпотензивної терапії.

Підвищення фізичної витривалості, якості життя, поліпшення результатів вагітності обумовлені позитивним впливом на функцію ендотелію шляхом оптимізації ЕЗВД, пов'язаної із забезпеченням субстрату L-аргініну для повноцінного синтезу NOокси.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Burke SD, Karumanchi SA. (2013). Spiral artery remodelling in preeclampsia revisited. *Hypertension*. 62: 1013–1014.
2. Butalia S, Audibert F et al. (2018). Hypertension Canada's Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Canadian Journal of Cardiology*. 34 (5): 526–553.
3. Camarena Pulido EE, García Benavides L, Panduro Barón JG, Pascoe Gonzalez S, Madrigal Saray AJ, García Padilla FE, Totsuka Sutto SE. (2016, May). Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 35(2): 217–225.
4. Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA. (2014). The role of L-arginine in the prevention and treatment of preeclampsia: A systematic review of randomized trials. *J Hum Hypertens*. 28: 230–235.
5. Estebansari F, Kandi ZR, Bahabadi FJ, Filabadi ZR, Estebansari K, Mostafaei D. (2020). Health-related quality of life and related factors among pregnant women. *J Educ Health Promot*. 26(9): 299.
6. Hjarturdottir S, Leifsson BG, Steinthorsdottir V. (2006). Recurrence of hypertensive disorder in second pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 194(4): 916–920.
7. Noris M, Todeshini M, Cassis P et al. (2004). L arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension*. 43: 614–622.
8. Rytlewski K. (2006). Effects of oral L arginine on the fetal condition and neonatal outcome in preeclampsia. Preliminary report. *Pharmacol Toxicol*. 99(2): 146–152.
9. Syafira F, Deanasa RSD, Afladhanti PMA. (2022, Sep 1). The Potency of Oral L-Arginine Supplementation Based on Chitosan-Coated Gold Nanoparticles (c-AuNPs) as Preeclampsia Prevention in Pregnant Women . *SCRIPTA SCORE Sci Med J*. 4(1): 97–108.
10. Taj N, Sajid A, Rasheed T, Naz A, Javed S, Munir M. (2022). Role of L-arginine in the prevention of pre eclampsia in high-risk pregnancies. *Professional Med J*. 29(1): 62–66.
11. Vellido-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S et al. (2011). Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on preeclampsia in high risk population: Randomized controlled trial. *BMJ*. 342: d2901.

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 Юрійвна — пров.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>.

Стаття надійшла до редакції 17.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 618.6-001.4-085-46:615.468.2:544.773.432

М.Б. Ляшко, Д.О. Говсеєв

Вплив гідрогелевих пов'язок на процес репарації епізіотомної рани

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 57-63; doi: 10.15574/PP.2023.96.57

For citation: Liashko MB, Govsiev DO. (2023). The effect of hydrogel dressing on the process of episiotomy wound healing. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 57-63; doi: 10.15574/PP.2023.96.57.

Пологи — це подія, що впливає на породіллю як фізично, так і емоційно в короткостроковій і довгостроковій перспективах. Близько третини породілей народжують фізіологічно, однак решта зазнає втручання. Одним із найпоширеніших втручання під час народження є епізіотомія, яка є хірургічним розширення піхвового отвору шляхом розрізу промежини під час другого періоду пологів. Відповідно після розрізу виникає потреба у створенні сприятливих умов для швидшого загоєння та відновлення епізіотомної рани.

Мета — вивчити ефективність застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном у веденні епізіотомних ран.

Матеріали та методи. У проспективному рандомізованому дослідженні проаналізовано клініко-лабораторні й анамнестичні дані 123 пацієнток, які народжували вперше, з епізіотомними ранами (Київський міський пологовий будинок № 5, 2021–2022 рр.). Учасниць поділено на дві групи: групу порівняння (63 пацієнтки), у якій отримували стандартне лікування; групу дослідження (60 пацієнток), у якій додатково застосовували гідрогелеві пов'язки з лідокаїном. Загоєння ран оцінено за шкалою REEDA на 1, 2, 3 та 10-ту доби після пологів. Статистичний аналіз здійснено за допомогою критерію Манна–Уїтні та статистичного пакету «EZR v. 1.54».

Результати. Результати аналізу сумарних значень згідно зі шкалою REEDA засвідчили, що процес загоєння епізіотомної рани між двома групами пацієнток перебігав однаково в 1-шу добу спостереження (5 (3,25–6) балів — у групі порівняння; 4 (3–6) бали — у групі дослідження; $p=0,589$). На кінець 2-ї доби спостереження результати вказували на статистично значущу відмінність (7 (6–8) балів — у групі порівняння, 6 (4–7,5) балів — у групі дослідження; $p=0,001$). Аналіз суми балів на кінець 3 та 10-ї дб спостереження показав статистично значущі відмінності (6 (5–7) та 4 (4–5) — у групі порівняння ($p=0,014$); 6 (3–6,5) та 3 (3–4) — у групі дослідження ($p<0,001$), відповідно).

Висновки. Застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном у веденні епізіотомної рани знижує бали згідно зі шкалою REEDA на 2, 3, 10-ту доби після пологів, що свідчить про ефективніший процес загоєння епізіотомії, ніж у пацієнток групи порівняння. Гідрогелеві пов'язки з лідокаїном сприяють швидшому загоєнню епізіотомних ран, засвідчуючи їхню корисність у клінічній практиці.

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: епізіотомна рана, загоєння, REEDA, післяпологовий період.

The effect of hydrogel dressing on the process of episiotomy wound healing

M.B. Liashko, D.O. Govsiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Childbirth is an event that affects the mother both physically and emotionally in the short and long term. About a third of women give birth physiologically, but the rest undergo interventions. One of the most common interventions during birth is the use of an episiotomy, which is the surgical widening of the vaginal opening through an incision in the perineum during the second stage of labor. Accordingly, after the incision, there is a need to create favorable conditions for better healing and restoration of the episiotomy wound.

Purpose — to study the effectiveness of hydrogel dressings with lidocaine in the management of episiotomy wounds.

Materials and methods. The prospective randomised study analysed clinical, laboratory and anamnestic data of 123 first-time mothers with episiotic wounds (Kyiv City Maternity Hospital No. 5, 2021–2022). Participants were divided into two groups: a comparison group (63 patients), which received standard treatment; a study group (60 patients), which additionally received hydrogel dressings with lidocaine. Wound healing was assessed by the REEDA scale on the 1st, 2nd, 3rd and 10th day after delivery. Statistical analysis was performed using the Mann–Whitney test and the statistical package EZR v. 1.54.

Results. The results of the analysis of the total values according to the REEDA scale showed that the process of episiotic wound healing between the two groups of patients proceeded similarly on the 1st day of observation (5 (3.25–6) points — in the comparison group; 4 (3–6) points — in the study group; $p=0.589$). At the end of the 2nd day of follow-up, the results indicated a statistically significant difference (7 (6–8) points in the comparison group, 6 (4–7.5) points in the study group; $p=0.001$). The analysis of the sum of points at the end of the 3rd and 10th days of observation showed statistically significant differences (6 (5–7) and 4 (4–5) — in the comparison group ($p=0.014$); 6 (3–6.5) and 3 (3–4) — in the study group ($p<0.001$), respectively).

Conclusions. The use of hydrogel dressing with lidocaine in the management of the episiotomy wound reduces the scores according to the REEDA scale on the 2nd, 3rd and 10th days after delivery, which indicates a more effective episiotomy healing process compared to patients with a comparison group. Hydrogel dressing with lidocaine contribute to better healing of episiotomy wounds, proving their usefulness in clinical practice. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: episiotomy wound, healing, REEDA, postpartum period.

Вступ

Пологи — це подія, що має вплив на здоров'я та світогляд, які жінка отримує під час народження дитини. Результат пологів впливає на породіллю як фізично, так і емоційно в короткостроковій і довгостроковій перспективі [7]. Нещодавні дослідження свідчать, що нормальні пологи відбуваються в менше однієї третини всіх породілей (28,7%), які народжують вагінально [8]. Втручання в пологах можуть врятувати життя, однак також несуть ризик розвитку ускладнень. У глобальному розумінні можна зробити висновок, що у понад 100 млн із 140 млн випадків пологи відбуваються з втручанням [11].

Одним із найпоширеніших втручань під час народження є епізіотомія. Це — хірургічне розширення піхвового отвору шляхом розрізу промежини під час другого періоду пологів [1]. Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, загальна частота застосування епізіотомії не повинна перевищувати 10% вагінальних пологів [10]. Хоча практика епізіотомії має тенденцію до зменшення в деяких розвинених країнах, існують значні розбіжності в клінічному досвіді застосування епізіотомії. Так, частота коливається від 5,2% (США), 9,7% (Швеція) до 100% (Тайвань) як у жінок, що народжують уперше, так і в тих, що народжують повторно. Показники лише в жінок, які народжують уперше, коливаються від 63,3% (Південна Африка) до 100% (Гватемала), що показує загальну вищу ймовірність проведення епізіотомії в таких пацієнток [5].

Зважаючи на значні досягнення, відображені в публікаціях щодо вивчення ведення епізіотомії, існує потреба в пошуку оптимального підходу до ведення епізіотомної рани.

Мета дослідження — вивчити ефективність застосування гідрогелевих пов'язок у веденні епізіотомних ран.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне рандомізоване дослідження клініко-лабораторних та анамнестичних даних 123 пацієнток, які народжували вперше, з епізіотомними ранами (КНП «Київський міський пологовий будинок № 5», 2021–2022 рр.) Епізіотомію виконано згідно з показаннями та методиками, встановленими чинним уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої)

медичної допомоги «Фізіологічні пологи» (наказ МОЗ України від 26.01.2022 № 170). Проведено рандомізований розподіл пацієнток на групи: група порівняння (63 пацієнтки, у яких застосовували стандартні методи ведення епізіотомної рани, такі як оброблення швів антисептичними середниками, дотримання туалету рани, обмеження фізичного навантаження на ділянку промежини); група дослідження (60 пацієнток, у яких застосовували стандартні методи ведення епізіотомної рани та додатково проводили лікувально-профілактичні заходи за допомогою гідрогелевих пов'язок).

Критерії залучення до дослідження:

- 1) епізіотомія;
- 2) інформована згода жінки на проведення дослідження.

Критерії вилучення з дослідження:

- 1) інші травми пологових шляхів;
- 2) діагностований цукровий діабет 1 та 2-го типу;
- 3) злоякісні новоутворення або проходження (навіть і в минулому) курсу терапії онкологічних процесів;
- 4) алкогольна та нікотина залежність, когнітивні порушення;
- 5) хвороби інших органів та систем, які могли б вплинути на результат дослідження;
- 6) тяжкі інфекційні захворювання (наприклад, ВІЛ-інфекція, туберкульоз, сифіліс, вірусні гепатити В та С) і гострі інфекційні захворювання протягом дослідження.

Оцінювання загоєння за шкалою REEDA.

Використано інтегральну оцінку за шкалою REEDA для порівняльного аналізу динаміки відновлення епізіотомних ран у двох групах на 1, 2, 3 та 10-ту доби після пологів. Термін REEDA є аббревіатурою, що позначає п'ять ключових елементів, які оцінюються за шкалою в процесі загоєння: ступінь почервоніння, набряку та ехімозів у промежині, наявність будь-яких виділень з епізіотомної рани та закриття країв шкіри епізіотомії. Оцінка 0 присвоюється жінці, у якої немає ознак почервоніння, набряку або синців у промежині, виділення і шкірних країв епізіотомії. Для кожної конкретної ділянки поступово додається один бал для збільшення тяжкості симптомів, пов'язаних із запаленням. Так, кожен із 5 показників оцінюється від 0 до 3 балів: ступінь почервоніння (0 балів — відсутнє почервоніння, 1 бал — почервоніння в межах 0,25 см білатерально шва, 2 бали — почервоніння в межах 0,5 см білатерально шва,

Таблиця 1

Аналіз виникнення почервоніння епізіотомних ран, бали

Доба оцінювання	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
1-ша	1 (1-2)	1 (1-2)	0,833
2-га	2 (2-2)	2 (1-2)	0,025
3-тя	2 (1-2)	1 (1-2)	0,349
10-та	1 (1-1)	1 (1-1)	0,111

Примітки: порівняння проведено за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального.

3 бали – почервоніння більше 0,5 см білатерально шва), набряк (0 балів – відсутній набряк, 1 бал – набряк промежини менше 1 см біля шва, 2 бали – набряк промежини і/або вульви від 1 до 2 см біля шва, 3 бали – набряк промежини і/або вульви більше 2 см біля шва), екхімоз (0 балів – відсутній екхімоз, 1 бал – екхімоз у межах 0,25 см білатерально / 0,5 см унілатерально, 2 бали – екхімоз у межах від 0,25 см до 1 см білатерально / від 0,5 до 2 см унілатерально, 3 бали – екхімоз більше 1 см білатерально / 2 см унілатерально), виділення (0 балів – відсутні, 1 бал – серозні, 2 бали – серозно-кров'янисті, 3 бали – кров'янисті, гнійні), розходження швів (0 балів – відсутнє, 1 бал – розходження країв шкіри 3 мм і менше, 2 бали – розходження шкіри і підшкірної жирової клітковини, 3 бали – розходження шкіри, підшкірної жирової клітковини та фасціального шару). Максимальна оцінка за шкалою REEDA становить 15 балів.

Статистичний аналіз. Проведено статистичне порівняння показників за критерієм Манна-Уїтні. Під час проведення аналізу результатів використано статистичний пакет «EZR v. 1.54» (графічний інтерфейс до R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), обробку результатів здійснено за загальноприйнятими методиками. Критичний рівень значущості прийнято рівним 0,05.

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

Епізіотомія як хірургічне втручання під час пологів створює потребу уважного та компетентного догляду після пологів. Особливо важливою є ефективність загоєння епізіотомної рани, оскільки це безпосередньо впливає на фізичне й психологічне благополуччя жінки.

Першочерговим завданням є збереження інтегритету тканин промежини, які піддавалися розрізу під час епізіотомії. Так, дотримання правильної техніки накладання швів і кваліфікований догляд можуть значно впливати на якість загоєння рани. Враховуючи важливість оцінювання загоєння рани, у ході дослідження проведено порівняльний аналіз динаміки відновлення епізіотомних ран між пацієнтками двох груп. В аналіз внесено інтегральну оцінку за REEDA та суми балів на 1, 2, 3 та 10-ту доби, а відповідні дані наведено в таблицях 1–6.

Отримані результати стосовно порівняльної оцінки ступеня почервоніння між двома групами (табл. 1) дають змогу зробити кілька важливих висновків. За результатами порівняння ступеня почервоніння на 1-шу добу між двома групами не виявлено статистично значущих відмінностей ($p=0,833$). Так, можна стверджувати, що гідрогелеві пов'язки з лідокаїном не впливають на вираженість почервоніння епізіотомної рани на 1-шу добу спостереження. За даними оцінювання почервоніння на 2-гу добу зафіксовано статистично значущі відмінності ($p=0,025$), що вказує на статистично значущі розбіжності між групою порівняння та групою дослідження в контексті цього показника. Так, можна стверджувати, що гідрогелеві пов'язки з лідокаїном знижують вираженість почервоніння епізіотомної рани на 2-гу добу спостереження. Щодо почервоніння на 3-тю добу не виявлено статистично значущих відмінностей ($p=0,349$). Отже, гідрогелеві пов'язки з лідокаїном не впливають на вираженість почервоніння епізіотомної рани на 3-тю добу дослідження. За результатами оцінювання вираженості почервоніння на 10-ту добу не відмічено статистично значущих відмінностей між групами ($p=0,111$). Так, отриманий результат може свідчити про відсутність статистично значущих відмінностей між групами в аспекті зазначеного показника.

Результати аналізу щодо наявності набряку (табл. 2) епізіотомної рани у двох групах свідчать, що на 1-шу добу між групами не

Таблиця 2

Аналіз виникнення набряку епізіотомних ран

Доба оцінювання	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
1-ша	2 (1-2)	2 (1-3)	0,951
2-га	3 (2-3)	2 (1-3)	<0,001
3-тя	2 (2-3)	2 (1-2)	<0,001
10-та	2 (1-2)	1 (1-2)	<0,001

Примітки: порівняння проведено за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального.

Таблиця 3

Аналіз виникнення екхімозу епізіотомних ран

Доба оцінювання	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
1-ша	1 (0-1)	1 (0-1)	0,555
2-га	1 (1-1,75)	1 (0-1)	0,085
3-тя	1 (1-1)	1 (0-1)	0,219
10-та	1 (0-1)	1 (0-1)	>0,999

Примітки: порівняння проведено за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального.

встановлено статистично значущих відмінностей ($p=0,951$), однак за даними порівняльного аналізу виникнення набряку на 2, 3 та 10-ту доби зафіксовано статистично значущі відмінності ($p<0,001$ в усіх випадках). Так, отримані дані можуть свідчити про потенційну ефективність і корисність застосування гідрогелевих пов'язок в адсорбції виділень, а також ранового вмісту епізіотомної рани, тим самим зменшуючи набряк із 2 по 10-ту добу спостереження, порівняно зі стандартним методом лікування.

Аналіз отриманих даних щодо оцінки вираженості екхімозу (табл. 3) на 1-шу добу між пацієнтами двох груп свідчить про відсутність статистично значущих розбіжностей між групою порівняння і групою дослідження ($p=0,555$). За результатами оцінювання вираженості екхімозу на 2-гу добу зафіксовано значення $p=0,085$, що

може вказувати на тенденцію до різниці, зокрема, зменшення вираженості екхімозу на 2-гу добу, однак статистично ця різниця не є значущою. За даними оцінювання вираженості екхімозу на 3 та 10-ту доби, значення p ($p=0,219$ і $p>0,999$, відповідно) не досягають статистичної значущості, а отже, немає достовірних підстав вважати, що застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном не впливає на ступінь вираженості екхімозу.

У подальшому оцінено вираженість виділень (табл. 4) з епізіотомних ран між пацієнтам двох груп. Так, з урахуванням отриманих результатів можна дійти висновку, що оцінювання кількості виділень на 1, 2, 3 та 10-ту доби не показує статистично значущих різниць між групою порівняння та групою дослідження ($p>0,05$ в усіх випадках), а отже, застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном не впливає на кількість виділень з епізіотомної рани.

Таблиця 4

Аналіз виникнення виділень з епізіотомних ран

Доба оцінювання	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
1-ша	0 (0-1)	0 (0-1)	0,150
2-га	1 (0-1)	1 (0-1)	0,132
3-тя	1 (0-1)	1 (0-1)	0,844
10-та	1 (0-1)	1 (0-1)	0,424

Примітки: порівняння проведено за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального.

Таблиця 5

Аналіз виникнення розходження епізіотомних ран

Доба оцінювання	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
1-ша	0 (0-0)	0 (0-0)	0,884
2-га	0 (0-1)	0 (0-1)	0,355
3-тя	1 (0-1)	0 (0-1)	0,136
10-та	0 (0-1)	0 (0-0)	0,113

Примітки: порівняння проведено за критерієм Манна-Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального.

Таблиця 6

Аналіз суми балів згідно зі шкалою REEDA

Доба оцінювання	Група порівняння (n=63)	Група дослідження (n=60)	Рівень значущості відмінності, p
1-ша	5 (3,25–6)	4 (3–6)	0,589
2-га	7 (6–8)	6 (4–7,5)	0,001
3-тя	6 (5–7)	6 (3–6,5)	0,014
10-та	4 (4–5)	3 (3–4)	<0,001

Примітки: порівняння проведено за критерієм Манна–Уїтні, закон розподілу відмінний від нормального. Sum — сума балів за шкалою REEDA.

Наступним у ході дослідження проаналізовано вираженість ступеня розходження епізіотомних ран між пацієнтами двох груп (табл. 5). Так, на 1, 2, 3 та 10-ту доби не виявлено статистично значущих відмінностей між пацієнтками із групи порівняння та групи дослідження ($p > 0,05$ в усіх випадках). Відсутність статистично значущих відмінностей між групами, а отже, застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном не впливає на вираженість розходження епізіотомних ран.

У подальшому проведено порівняльний аналіз інтегрального показника загоєння епізіотомних ран (табл. 6). Так, результати аналізу сумарних значень, відповідно до суми балів (Sum) згідно зі шкалою REEDA, між двома групами свідчать про статистично значущі відмінності в деяких випадках. За даними аналізу суми балів за 1-шу добу не виявлено статистично значущої відмінності між групою порівняння та групою дослідження ($p = 0,589$). Отриманий результат свідчить, що стан загоєння епізіотомної рани між двома групами пацієнтів перебігає однаково на 1-шу добу спостереження. Однак результати аналізу суми балів на кінець 2-ї доби спостереження вказують на наявність статистично значущої відмінності ($p = 0,001$). Різниця між групами на 2-гу добу, можливо, пов'язана з

тим, що гідрогелеві пов'язки можуть поліпшувати в загальному процес репарації епізіотомної, починаючи з 2-го дня, у групі дослідження. За даними аналізу суми балів на кінець 3 та 10-ї діб спостереження зафіксовано статистично значущі відмінності ($p = 0,014$ та $p < 0,001$, відповідно) між групами, зокрема, нижчі бали в групі дослідження. Динаміку зміни ступеня загоєння епізіотомної рани згідно зі шкалою REEDA для групи порівняння наведено на рисунку 1.

За результатами проведення аналізу (рис. 1) виявлено зміну показника суми балів у групі порівняння згідно зі шкалою REEDA протягом усього періоду спостереження ($p < 0,001$ за критерієм Фрідмана для повторних вимірювань). При цьому на 2-гу добу зафіксовано зростання ($p < 0,05$ за *Conover* [2]) показника порівняно з 1-ю добою з подальшим зниженням ($p < 0,05$ за *Conover*) оцінки, а отже, загоєння епізіотомної рани згідно зі шкалою REEDA відбувається до початкового рівня (відмінності між показниками на 1 та 10-ту доби не виявлено; $p > 0,05$). Динаміку зміни ступеня загоєння епізіотомної рани згідно зі шкалою REEDA у групі дослідження наведено на рисунку 2.

З аналізу виявлено зміну показника суми балів у групі дослідження за шкалою REEDA протягом періоду спостереження ($p < 0,001$ за

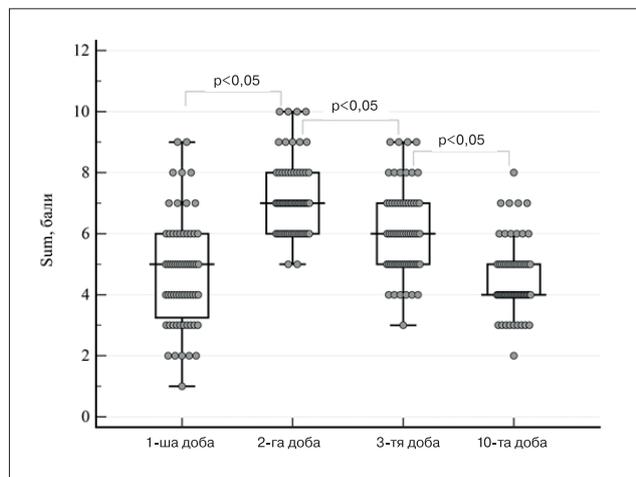


Рис. 1. Сума балів за шкалою REEDA у групі порівняння. Указано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення

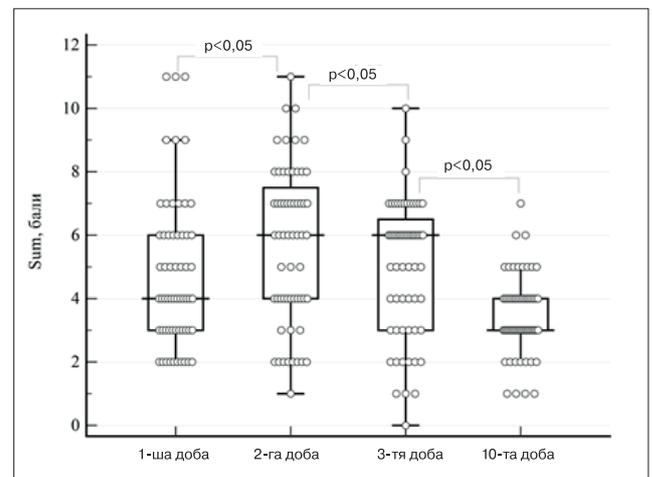
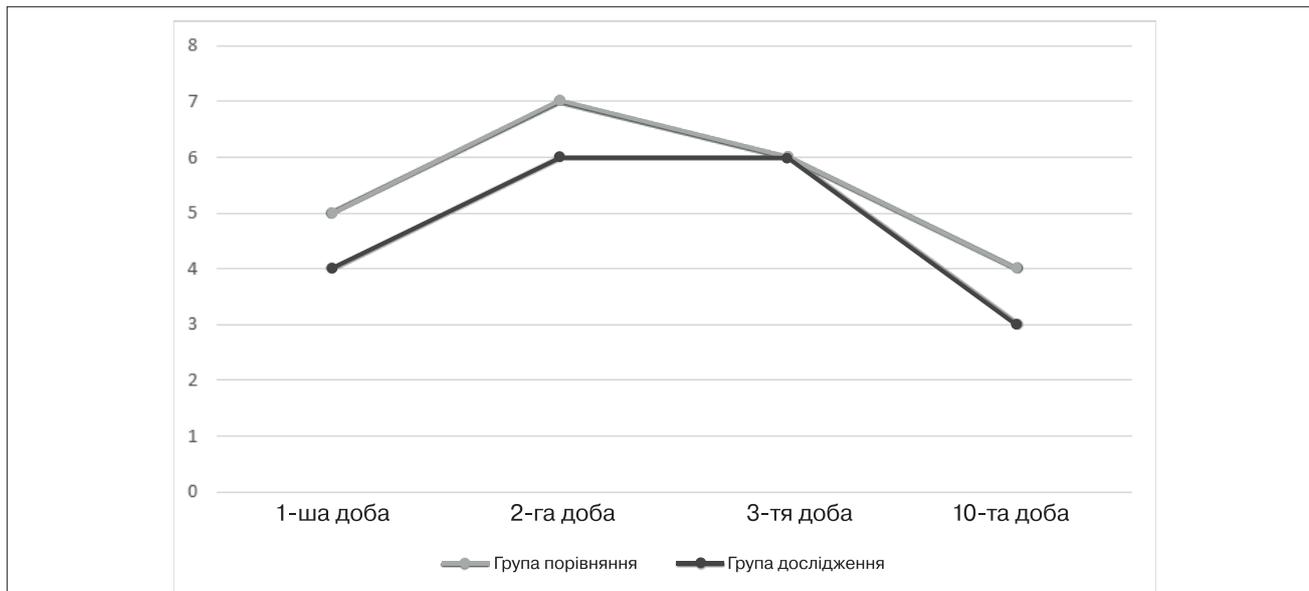


Рис. 2. Сума балів за шкалою REEDA у групі дослідження. Указано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Примітка: на графіку наведено медіанні значення.

Рис. 3. Порівняльна оцінка ефективності загоєння між пацієнтками групи порівняння та групи дослідження

критерієм Фрідмана для повторних вимірювань). При цьому на 2-гу добу виявлено зростання ($p < 0,05$ за *Conover*) показника порівняно з 1-ю добою з подальшим зниженням ($p < 0,05$ за *Conover*) оцінки згідно зі шкалою REEDA нижче за початковий рівень (відмінності між показниками на 1 та 10-ту доби статистично значущі, $p < 0,05$). При цьому слід зазначити, що на 1-шу добу оцінка ступеня загоєння епізіотомної рани згідно зі шкалою REEDA у групі дослідження та групі порівняння не відрізняється ($p = 0,589$). Порівняння медіанних значень ефективності загоєння наведено на рисунку 3.

На сьогодні вивчення питання загоєння епізіотомної рани не обмежуються шовним матеріалом, технікою епізіотомії або ушивання. Так, останні дослідження свідчать про пошук нових підходів до поліпшення загоєння епізіотомної рани.

S. Golezar вивчала вплив *Ananas comosus*, зокрема, бромелаїну як екстракту, на процеси загоєння та відновлення епізіотомної рани. Проводили подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження 82 жінок, які народжували вперше і відповідали критеріям залучення, отримували бромелаїн або плацебо випадковим чином. Учасницям призначали три таблетки тричі на добу протягом шести послідовних днів. Початкову дозу вводили за 2 години після пологів. Біль при епізіотомії вимірювали за візуальною аналоговою шкалою до початкової дози, а також на 1-шу годину, на 3, 7 та 14-ту доби після початкової дози. Загоєння ран вимірювали за шкалою REEDA на 3, 7

та 14-ту доби після пологів. Авторка дійшла висновку, що біль при епізіотомії значно зменшився в групі бромелаїну порівняно з групою плацебо ($p < 0,05$), а загоєння ран було швидшим у групі бромелаїну порівняно з групою плацебо ($p < 0,05$) у доби спостереження [4].

E. Toomari та співавт. досліджували вплив мазі з екстрактом *Silybum marianum* на відновлення та загоєння епізіотомної рани. Дослідження проводили як рандомізоване потрійне сліпе за участю 87 жінок (44 особи в групі *Silybum marianum* і 43 особи в групі плацебо). Автори дійшли висновку, що середня різниця інтенсивності болю та аналіз за шкалою REEDA в групі застосування мазі на основі *Silybum marianum* за 12 годин після пологів, на 5 і 10-ту добу після пологів була значущою порівняно з контрольною групою, що вказує на зниження вираженості болю при епізіотомії та швидке загоєння ран ($P < 0,001$) [9].

Namideh Pakniat та співавт. досліджували вплив крему з фенітоїном на загоєння епізіотомних ран у жінок, які народжували вперше. У досліджувану та контрольну групи входили по 65 пацієнток. Досліджувану групу лікували місцевим 1% кремом фенітоїну та 10% розчином повідон-йоду (бетадин), а контрольна група отримувала плацебо та розчин бетадину. Обробку рани бетадином проводили як звичайний порядок у лікарні тричі на добу: 2 см місцевого фенітоїну або крему плацебо наносили на рану двічі на добу. Швидкість відновлення епізіотомії вимірювали за індексом REEDA в перші 24 години, на 5 і 10-ту післяпологові

доби. Так, показник REEDA у перші 24 години не мав істотної різниці. Проте на 5-ту добу він становив $4,56 \pm 3,01$ у досліджуваній групі проти $6,54 \pm 2,98$ у контрольній групі ($p < 0,001$), так само він становив $5,82 \pm 2,83$ у контрольній групі на 10-ту добу ($p < 0,001$). Автори дійшли висновку, що 1% фенітоїнового крему прискорює процес загоєння ран; тому його можна застосовувати для прискорення відновлення епізіотомної рани.

Fateme Hadizadeh–Talasaz та співавт. провели потрійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження за участю 80 жінок, які народжували вперше і були випадковим чином розподілені на дві групи дослідження — основну (розмариновий крем) і контрольну (плацебо), використовуючи варіабельні чотириразові блоки. Жінки рівномірно наносили призначений крем (у дозі 2 см) на заштиту ділянку, щоб покрити її кремом. Крем наносили двічі на добу протягом 10 послідовних днів після пологів, дослідники оцінювали швидкість загоєння рани в перші 12 годин і на 4 і 10-ту доби після пологів за шкалою REEDA. Середній бал за шкалою REEDA на 4-ту добу після пологів отримали на рівні $3,82 \pm 0,93$ і $4,25 \pm 1,29$ у групах крему з розмарином і плацебо, відповідно ($p = 0,17$). Однак середнє значення REEDA на 10-ту добу після пологів визначили на рівні $0,75 \pm 0,74$

і $3,32 \pm 2,54$ у групах крему з розмарином і плацебо, відповідно, що вказує на вищу швидкість загоєння епізіотомної рани в групі крему з розмарином порівняно з плацебо ($p < 0,001$). Автори дійшли висновку, що розмариновий крем може бути ефективним для загоєння епізіотомних ран у жінок, які народжують уперше [6].

За результатами порівняння отриманих даних щодо ефективності загоєння епізіотомних ран за допомогою деяких описаних методів, гідрогелеві пов'язки з лідокаїном сприяють швидшому загоєнню епізіотомних ран порівняно зі стандартним підходом, а отже, можуть поліпшувати самопочуття та відновлення породіллі після пологів.

Висновки

Застосування гідрогелевих пов'язок із лідокаїном у веденні епізіотомної рани знижує бали згідно зі шкалою REEDA на 2, 3, 10-ту доби після пологів, що свідчить про ефективніший процес загоєння після епізіотомії, ніж у пацієнтів групи порівняння. Отже, можна зазначити, що гідрогелеві пов'язки з лідокаїном сприяють швидшому загоєнню епізіотомних ран, засвідчуючи їхню корисність у клінічній практиці.

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Carroli G, Belizan J. (1999). Episiotomy for vaginal birth. Cochrane database of systematic reviews: 3.
- Conover WJ. (1999). Practical nonparametric statistics. John Wiley & sons.
- Davidson N. (1974). REEDA: evaluating postpartum healing. Journal of Nurse-Midwifery. 19 (2): 6–8.
- Golezar S. (2016). Ananas comosus effect on perineal pain and wound healing after episiotomy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Iranian Red Crescent Medical Journal. 18: 3.
- Graham ID, Carroli G, Davies C, Medves JM. (2005). Episiotomy rates around the world: an update. Birth. 32 (3): 219–223.
- Hadizadeh–Talasaz F, Mardani F, Bahri N, Rakhshandeh H, Khajavian N, Taghieh M. (2022). Effect of Rosemary Cream on Episiotomy Wound Healing in Primiparous Women: A Randomized Clinical Trial. BMC Complementary Medicine and Therapies. 22 (1): 1–10.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2014). Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- Prosser SJ, Barnett AG, Miller YD. (2018). Factors promoting or inhibiting normal birth. BMC pregnancy and childbirth. 18 (1): 1–10.
- Toomari E, Hajian S, Mojab F, Omidkhah T, Nasiri M. (2021). Evaluation the effect of Silybum marianum ointment on episiotomy wound healing and pain intensity in primiparous women: a randomized triple blind clinical trial. BMC complementary medicine and therapies. 21 (1): 1–11.
- World Health Organization. (2016). WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections.
- World Health Organization. (2018). WHO recommendations on intrapartum care for a positive childbirth experience.

Відомості про авторів:

Ляшко Мар'яна Богданівна — аспірант каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0002-8652-0378>.

Говсєєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця;

директор КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 16.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 616.853+616.831-002-053.1-039.74

О.О. Мірошников

Пренатальні, перинатальні та неонатальні фактори ризику народження дітей з епілептичними енцефалопатіями

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 64-70; doi: 10.15574/PP.2023.96.64

For citation: Miroshnykov OO. (2023). Prenatal, perinatal and neonatal birth risk factors of children with epileptic encephalopathies. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 64-70; doi: 10.15574/PP.2023.96.64.

Негативний вплив перинатальних факторів на мозок може відігравати значну роль в етіопатогенезі епілептичних нападів у дітей раннього віку та в розвитку епілептичних енцефалопатій (ЕЕ).

Мета — вивчити особливості перебігу пренатального та неонатального періодів у дітей раннього віку з ЕЕ для подальшого формування груп ризику дітей, які потребують активного спостереження.

Матеріали та методи. Проаналізовано пренатальні та неонатальні особливості анамнезу 157 дітей з ЕЕ та їхніх матерів. Дітей поділено на три групи: I група — діти з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів у віці до 1 року (n=75); II група — діти з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів у віці від 1 року (n=44); III група — діти з епілептиформними та розвитковими енцефалопатіями (ЕРЕ) (n=38).

Результати. Перебіг вагітності в матерів дітей з ЕРЕ характеризувався високою частотою ранніх гестозів, загрози переривання в другій половині вагітності та багатоводдя (28,9%, 31,6%, 23,7%, відповідно). Частина (31,6%) дітей з ЕРЕ народилися передчасно, 21,1% — шляхом екстреного кесаревого розтину. Пологи в матерів дітей з ЕРЕ характеризувалися патологічним перебігом (44,7% випадків), слабкістю пологової діяльності та тривалим безводним періодом (36,8% і 28,9%, відповідно), народженням дитини з дистресом (21,1%). Перебіг неонатального періоду в дітей з ЕРЕ характеризувався вищою частотою розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (23,7%) порівняно з дітьми з іншими формами ЕЕ. У дітей I групи частіше спостерігалися синдроми рухових порушень (20,0%) та м'язової гіпотонії (17,3%).

Висновки. Встановлено обтяжливі фактори акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу в жінок, перебігу пренатального та неонатального періодів життя. Ці фактори можуть бути підґрунтям для формування ЕЕ та ЕРЕ в дітей. Серед них — гестози, патологія плаценти, зміна кількості навколоплодових вод під час вагітності, патологічні пологи, синдром пригнічення центральної нервової системи та судомний синдром у немовлят. Отримані дані сприятимуть формуванню груп дітей високого ризику, які потребують активного спостереження.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, епілептичні енцефалопатії, пренатальний період, перинатальний період, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, дистрес плода.

Prenatal, perinatal and neonatal birth risk factors of children with epileptic encephalopathies

O.O. Miroshnykov

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

The negative impact of perinatal factors on the brain can play a significant role in the etiopathogenesis of epileptic seizures in young children and the development of epileptic encephalopathies (EE).

Purpose — to study the characteristics of the course of the prenatal and neonatal periods in young children with EE for the further formation of risk groups of children who need active monitoring.

Materials and methods. An analysis of prenatal and neonatal features of anamnesis of 157 children with EE and their mothers was carried out. The children were divided into 3 groups: the Group I — children with EE who had the debut of epileptic seizures before the age of 1 year (n=75); the Group II — children with EE who had the debut of epileptic seizures after the age of 1 year (n=44); the Group III — children with epileptiform and developmental encephalopathies (EDE) (n=38).

Results. The course of pregnancy in mothers of children with EDE is characterized by a high frequency of early gestosis, the threat of abortion in the second half of pregnancy and polyhydramnios (28.9%, 31.6%, 23.7%, respectively). Some (31.6%) of children with EDE were born prematurely, 21.1% by emergency caesarean section. Childbirth in mothers of children with EDE was characterised by a pathological course (44.7%), weakness of labor activity and prolonged dehydration (36.8% and 28.9%, respectively), and the birth of a child with distress (21.1%). The course of the neonatal period in children with EDE was characterized by a higher frequency of hypoxic-ischemic encephalopathy (23.7%) than in children with other forms of EE. In children of the Group I, syndromes of motor disorders (20.0%) and muscle hypotonia (17.3%) were more often observed.

Conclusions. Aggravating factors of obstetric-gynecological and somatic anamnesis in women, and the course of prenatal and neonatal periods of life, which can act as a basis for the formation of EE and EDE in children, have been established. Among them are preeclampsia, placental pathology, changes in the amount of amniotic fluid during pregnancy, pathological childbirth, central nervous system depression syndrome and convulsive syndrome in infants. The obtained data will contribute to the formation of high-risk groups of children who need active monitoring.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, epileptic encephalopathies, prenatal period, perinatal period, hypoxic-ischemic encephalopathy, fetal distress.

Епілептичні енцефалопатії (ЕЕ) — це гетерогенна група розладів нейророзвитку, за яких епілептична активність безпосередньо призводить до розвитку серйозних когнітивних і поведінкових порушень, що виходять за межі очікуваних лише від основної етіології (наприклад, вродженої вади розвитку центральної нервової системи — ЦНС) [2]. ЕЕ характеризуються частими фармакорезистентними нападами, вираженою міжкітальною епілептиформною активністю на електроенцефалограмі, а також порушенням нейрокогнітивним розвитком [16].

Оскільки ЕЕ можуть дебютувати як на тлі вже порушеного, так і нормального розвитку дитини, з 2017 р. науковим суспільством запропоновано термін «розвиткова енцефалопатія» (*developmental encephalopathy*) для позначення тих дітей, які вже мають порушення розвитку на момент появи епілептичних нападів [1]. У дітей з розвитковими енцефалопатіями (РЕ) когнітивні порушення можуть бути більшою мірою пов'язані безпосередньо з етіологічним фактором розладу (наприклад, моногенною, хромосомною або метаболічною патологією) та меншою мірою залежати від частоти епілептичних нападів або вираженості міжкітальної епілептиформної активності [17].

Окрему групу становлять діти з так званими «епілептиформними енцефалопатіями», у яких міжкітальні епілептиформні порушення на електроенцефалограмі безпосередньо призводять до нейрокогнітивних і поведінкових порушень більшою мірою, ніж клінічні епілептичні напади [15].

Останніми роками впровадження в практику високоточних методів генетичного тестування, зокрема, обстеження панелей генів або повного екзому методом секвенування наступної генерації (NGS), змінило уявлення про етіологію ЕЕ та РЕ [12]. У разі застосування методу NGS імовірні генетичні причини, переважно у формі моногенних розладів, виявляються у 18–48% дітей раннього віку з епілептичними нападами, при цьому цей показник вищий у дітей з фармакорезистентними нападами. На сьогодні перелік моногенних порушень, які можуть викликати розвиток ЕЕ та РЕ, включає понад 100 різних генів і продовжує щорічно поповнюватися [3,18].

Незважаючи на значну питому вагу генетичних факторів у розвитку ЕЕ, відомо також, що негативний вплив перинатальних факторів

на мозок, який розвивається, може відігравати значну роль в етіопатогенезі епілептичних нападів у дітей раннього віку. Серед таких факторів ризику — вік матері від 35 років, цукровий діабет у матері, низькі оцінки за шкалою Апгар при народженні, внутрішньоплодочкові крововиливи, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, кістозна перивентрикулярна лейкомаляція та неонатальні судоми [4,7]. В інших дослідженнях показано, що ризик розвитку неонатальних судом, а в подальшому епілептичних нападів та ранньої смертності зростає зі зменшенням гестаційного віку (31–36 тижнів гестації — 5,01/1000; 28–30 тижнів — 54,9/1000; до 28 тижнів — 85,6/1000), зменшенням маси тіла при народженні та низькими оцінками за шкалою Апгар при народженні [6,14].

За даними вітчизняних дослідників, виділяють такі фактори гіпоксичного ушкодження ЦНС у новонароджених: 1) антенатальну гіпоксію плода; 2) інтранатальну гіпоксію плода; 3) постнатальну гіпоксію; 4) фактори, що спричиняють порушення ауторегуляції мозкового кровообігу [9,10,13].

За даними М.І. Пітика, особливе місце серед етіологічних факторів ушкодження нервової системи посідає матково-плацентарна недостатність, яка призводить до гіпоксії плода. Близько половини (47%) випадків перинатальних уражень головного мозку мають гіпоксично-ішемічний генез [8].

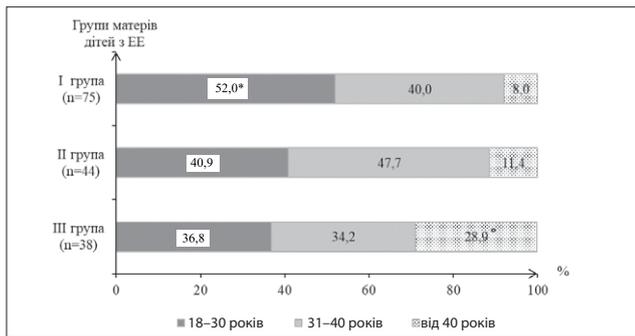
Незважаючи на те, що взаємозв'язок між пренатальними гіпоксичними та геморагічними ураженнями ЦНС і розвитком неонатальних судом, а в подальшому структурної епілепсії є добре відомими фактом, системні дослідження факторів ризику пренатального та перинатального періодів, які могли б впливати на розвиток ЕЕ в дітей, на сьогодні вкрай обмежені.

Мета дослідження — вивчити особливості перебігу пренатального та неонатального періодів у дітей раннього віку з ЕЕ.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано дані 157 медичних карт стаціонарного хворого (003/О) (діти від 6 міс до 6 років, середній вік — $14,2 \pm 5,1$ міс, 78 хлопчиків і 79 дівчаток), які були на стаціонарному лікуванні у відділенні психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (керівник —

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Примітки: * — різниця вірогідна відносно III групи; ° — різниця вірогідна відносно I групи.

Рис. Вікова структура матерів дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, %

проф. Кирилова Л.Г.) із генетичними формами ЕЕ та епілептиформних і розвиткових енцефалопатій (ЕРЕ), а також дані акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу їхніх матерів.

Дітей та їхніх матерів поділено на три групи: I група — діти з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів у віці до 1 року (n=75), середній вік — $6,3 \pm 0,25$ міс; II група — діти з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів у віці від 1 року (n=44, середній вік — $14,5 \pm 0,63$ міс); III група — діти з ЕРЕ (n=38, середній вік — $19,7 \pm 1,7$ міс).

Дані проаналізовано за напрямками: пренатальні та неонатальні особливості обстежених дітей, характеристика матерів обстежених дітей (їхній репродуктивний та соматичний анамнез).

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

Статистичну обробку даних проведено з використанням пакету «MedStat». Для проведення порівняння показників у трьох незалежних групах використано критерій Хі-квадрат (χ^2) Пірсона з поправкою Єтса.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз вікової структури матерів дітей з ЕЕ та ЕРЕ показав (рис. 1), що жінки віком до 30 років серед матерів дітей I групи становили більшість — 39 (52,0%) жінок, II групи — 18 (40,9%) осіб, а III групи — 14 (36,8%), що мало статистичну відмінність між групами ($p < 0,05$). Натомість жінок віком від 40 років серед матерів дітей I групи було 6 (8,0%) осіб, II групи — 5 (11,4%), а III групи — 11 (28,9%), що мало статистичну відмінність між групами ($p < 0,05$) (рис.).

За вищезазначеними даними можна припустити, що народження дітей з ЕЕ мають різні етіологічні аспекти, обумовлені особливостями мутагенезу. Так, у молодому віці переважно народжуються діти з мутаціями, які виникають *de novo*, у процесі ембріонального внутрішньоутробного розвитку, натомість у жінок віком від 40 років народження дітей з ЕРЕ може бути обумовлене генеративними мутаціями, кількість яких збільшується з віком у яйцеклітинах материнського організму [5,11].

Аналіз пологової діяльності в матерів дітей із різними формами ЕЕ та ЕРЕ виявив, що в переважній більшості усіх обстежених жінок (77,3%, 65,9% і 60,5% матерів I, II та III групи, відповідно) спостерігалися строкові пологи.

Слід зазначити, що майже в третині (31,6%) випадків серед матерів дітей III групи відмічалася передчасні пологи, тоді як серед матерів дітей II групи таких пологів було вже чверть (25,0%) випадків, а серед матерів дітей I групи — 14,7%, що виявило статистичну відмінність між групами ($p < 0,05$).

Переношена вагітність реєструвалася з однаковою частотою в поодиноких випадках серед матерів дітей з різними формами ЕЕ та ЕРЕ (у 8,0%, 9,1% та 7,9% обстежених I, II та III груп, відповідно).

Аналіз виду пологів у жінок, які народили дітей з різними формами ЕЕ, встановив високу частоту оперативного родорозрішення (табл. 1): у кожному третьому (36,8%) випадку — серед матерів дітей III групи, у 25,3% та 22,7% випадків — серед матерів дітей I та II груп, відповідно ($p < 0,05$).

Шляхом планового кесаревого розтину народилося 17,3% дітей I групи, 15,7% дітей III групи та 13,6% дітей II групи, шляхом екстреного кесаревого розтину — 8,0%, 9,1% та 21,1%, відповідно.

Перебіг вагітності в жінок досліджуваних груп характеризувався рядом ускладнень, частота яких переважала у матерів дітей з ЕРЕ (III група) — 71,1% (табл. 2). Так, у III групі жінок відмічалася вища частота раннього гестозу — 28,9% (у I та II групах — 14,7% та 13,6%, відповідно), прееклампсії — 18,4% (5,4% та 11,4%, відповідно), що мало вірогідні відмінності.

Загроза переривання в першій половині вагітності спостерігалася в кожній третій матері дітей II групи — 36,4% (на відміну від показників інших груп: 9,3% — у I групі, 18,4% —

Таблиця 1

Особливості пологів у жінок, які народили дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, абс. (%)

Особливості пологів	Група жінок		
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)
Порядковий номер пологів:			
– перші	52 (69,3)*	25 (56,8)	18 (47,4)
– повторні	23 (30,7)	19 (43,2)	20 (52,6) [°]
Терміновість пологів:			
– передчасні	11 (14,7)	11 (25,0)	12 (31,6) [°]
– термінові	58 (77,3)*	29 (65,9)	23 (60,5)
– переносена вагітність	6 (8,0)	4 (9,1)	3 (7,9)
Види пологів:			
– вагінальні пологи	56 (74,7)*	34 (77,3)	25 (63,2)
– плановий кесарів розтин	13 (17,3)	6 (13,6)	6 (15,7)
– екстрений кесарів розтин	6 (8,0)	4 (9,1)	8 (21,1) [°]

Примітки: * — різниця достовірна відносно III групи; [°] — різниця достовірна відносно I групи.

Таблиця 2

Особливості перебігу вагітності в жінок, які народили дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, абс. (%)

Особливості перебігу вагітності	Група жінок		
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)
Ранній гестоз	11 (14,7)	6 (13,6)	11 (28,9) [°]
Преeklampсія	4 (5,3)	5 (11,4)	7 (18,4) [°]
Загроза переривання вагітності:			
I половина	7 (9,3)	16 (36,4)*	7 (18,4)
II половина	8 (10,7)	6 (13,6)	12 (31,6) [°]
Фетоплацентарна недостатність	6 (8,0)	4 (9,1)	3 (7,9)
Маловоддя	15 (19,4)*	4 (9,1)	4 (10,5)
Багатоводдя	5 (6,5)	3 (6,8)	9 (23,7) [°]
Нормальний перебіг вагітності	23 (30,6)	16 (36,4)	11 (28,9)

Примітки: * — різниця достовірна відносно III групи; [°] — різниця достовірна відносно I групи.

у III групі), а в другій половині — в кожній третій матері дітей III групи — 31,6% (за іншими групами: 10,7% — у I групі, 13,6% — у II групі).

Висока частота гестозу та загрози переривання вагітності на пізніх термінах у матерів дітей з ЕРЕ свідчить про можливу роль ендотеліальної дисфункції на тлі існуючої до вагітності соматичної патології в жінок та імунного конфлікту між плодом та матір'ю, що призводить до фетоплацентарної недостатності.

Аналіз особливостей перебігу вагітності в матерів дітей з ЕЕ та ЕРЕ показав, що патологічна кількість навколоплодових вод (маловоддя, багатоводдя) виявлялася у всіх групах жінок із частотою від 6,5% до 23,7%.

Маловоддя найчастіше відмічалось серед жінок I групи — у 19,4% випадках, тоді як серед обстежених II та III груп ці показники становили 9,1% та 10,5%, відповідно ($p < 0,05$). Багатоводдя переважно траплялося в жінок III групи — 23,7% (6,5–6,8% у I та II групах).

Аналіз акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу в жінок досліджуваних груп дав змогу встановити ряд особливостей (табл. 3). Так, у матерів дітей III групи часті-

ше спостерігалися порушення репродуктивної функції в анамнезі: мимовільні аборти — 36,8% (14,4% та 8,0% — у I та II групах, відповідно); медикаментозне переривання вагітності — 15,8% (9,1% та 4,0% — у II та I групах, відповідно); завмерлі вагітності — 18,4% (13,6% та 5,3% — у II та I групах, відповідно); безплідність — 18,4% (6,7–6,8% — в інших групах), що обумовило застосування допоміжних репродуктивних технологій у 15,7% матерів дітей з ЕРЕ ($p < 0,05$).

У цілому для жінок цієї групи більш характерним був обтяжений акушерський анамнез, у тому числі народження від попередніх вагітностей дітей з вродженими вадами розвитку (15,58% — III група, 6,8% — II група, 4,0% — I група) ($p < 0,05$).

Щодо особливостей соматичного статусу обстежених жінок слід зазначити, що в матерів дітей I групи під час вагітності переважала частота випадків анемії (26,6%) порівняно з іншими групами (II група — 15,9%; III група — 13,1%).

Чверть (25,0%) матерів дітей II групи перенесли інфекційні захворювання під час вагітності. У цій групі в більшості жінок спостерігалися підвищення артеріального тиску —

Таблиця 3

Характеристика акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу матерів дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, абс. (%)

Акушерсько-гінекологічний та соматичний анамнез	Група матерів		
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)
Мимовільні аборти в анамнезі	11 (14,6)	4 (9,1)	14 (36,8) [°]
Медикаментозне переривання вагітності	3 (4,0)	4 (9,1)	6 (15,8) [°]
Безплідність в анамнезі	5 (6,7)	3 (6,8)	7 (18,4) [°]
Допоміжні репродуктивні технології	3 (4,0)	1(2,3)	6 (15,9) [°]
Завмерлі вагітності	4 (5,3)	6 (13,6)	7 (18,4) [°]
Вроджені вади розвитку плода	3 (4,0)	3 (6,8)	6 (15,8) [°]
Гестаційний діабет	5 (6,7)	2 (4,5)	6 (15,8) [°]
Підвищений артеріальний тиск	8 (10,7)	9 (18,2) [*]	4 (10,5)
Психогенні розлади	6 (8,0)	1 (1,43)	3 (7,9)
Анемія вагітних	20 (26,6) [*]	7 (15,9)	5 (13,1)
Інфекційні захворювання	12 (16,0)	11 (25,0) [*]	6 (15,8)
COVID-19	8 (10,7)	6 (13,6)	5 (13,2)
Антибіотикотерапія	3 (4,0)	4 (9,1)	4 (10,5)
Вживання алкоголю	2(2,7)	3(6,8)	7 (18,4) [°]
Куріння	2(2,7)	7 (15,9) [*]	3 (10,5)

Примітки: ^{*} — різниця вірогідна відносно III групи; [°] — різниця вірогідна відносно I групи.

Таблиця 4

Перебіг пологів у матерів дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, абс. (%)

Перебіг пологів	Група матерів		
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)
Патологічні пологи	21 (28,0)	16 (36,4)	16 (44,7) [°]
Передчасне злиття навколоплідних вод	8 (10,7)	5 (11,4)	8 (21,1) [°]
Стрімкі пологи	9 (12,0)	13 (29,5) [*]	5 (13,2)
Слабкість пологової діяльності	11 (14,7)	8 (18,2)	14 (36,8) [°]
Сідничне передлежання	5 (6,7)	9 (20,1) [*]	4 (10,5)
Медикаментозна стимуляція	17 (16,1)	6 (13,6)	10 (26,3) [°]
Фізична стимуляція	6 (8,0)	6 (13,6) [*]	3 (7,9)
Розрив навколоплідного міхура	5 (6,7)	5 (11,4)	5 (13,2) [°]
Тривалий безводний період	7 (9,3)	9 (20,5)	11 (28,9) [°]
Дистрес плода	3 (4,0)	6 (13,6)	8 (21,1) [°]

Примітки: ^{*} — різниця достовірна відносно III групи; [°] — різниця достовірна відносно I групи.

18,2% ($p < 0,05$). Також саме в цій групі відмічалася найбільша частка (11,4%) жінок, які курили під час вагітності.

У групі матерів дітей III групи частіше, ніж в інших групах, реєструвалися випадки гестаційного діабету (15,8%) і вживання алкоголю під час вагітності (18,4%) ($p < 0,05$). Антибіотики під час вагітності застосовували 10,5% обстежених жінок (відмінність між групами статистично не значуща, $p > 0,05$).

Аналіз перебігу пологів (табл. 4) серед матерів усіх обстежених груп засвідчив досить високу частоту патологічного перебігу: від 42,1% у III групі до 28,0% випадків у I групі.

У третини матерів дітей III групи спостерігалася слабкість пологової діяльності (36,8%) і тривалий безводний період (28,9%), що потребувало медикаментозної стимуляції (26,3%) і призводило до високої частоти випадків ди-

стресу плода легкого та помірного ступенів (21,1%) ($p < 0,05$).

У матерів дітей II групи відмічався достовірно вищий рівень стрімких пологів (29,5%) і сідничного передлежання (20,1%). Найнижчий рівень патологічних пологів виявлявся в групі матерів дітей I групи — у 28,0% випадків, що, на нашу думку, може бути обумовлене переважанням у цій групі жінок віком до 30 років, які народжували вперше та мали менш обтяжений акушерсько-гінекологічний і соматичний анамнез.

Висока частота ускладнень пренатального та інтранатального періодів у дітей з різними формами енцефалопатій обумовила особливості перебігу неонатального періоду. Зокрема, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія легкого та середнього ступенів діагностувалася у 12,0% дітей I групи, 22,7% дітей II групи та 23,7% дітей III групи. Тяжкі гіпоксично-ішемічні уражен-

Таблиця 5
Перебіг неонатального періоду в дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, абс. (%)

Перебіг неонатального періоду	Група дітей		
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)
Неускладнений	43 (57,3)	29 (65,9)*	14 (36,8)
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	9 (12,0)	10 (22,7)°	9 (23,7)°
Респіраторний дистрес-синдром	4 (5,3)	5 (11,4)°	4 (10,5)°
Жовтяниця новонароджених	9 (12,0)	10 (22,7)*	4 (10,5)
Реанімаційні заходи у пологовій залі	3 (4,0)	4(9,1)	5 (13,2)°
Штучна вентиляція легень	2 (2,7)	2 (4,5)	3 (7,9)
Синдром пригнічення ЦНС	2 (2,7)	4 (9,1)	3 (7,9)
Синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості	4 (9,52)	7 (10,0)	6 (13,04)
Синдром рухових порушень	15 (20,0)*	7 (15,9)	4 (10,5)
Синдром вегето-вісцеральних дисфункцій	5 (6,7)	5 (11,43)	4 (10,5)
Судомний синдром	6 (8,0)	7 (15,9)°	5 (13,2)
Синдром ліквородинамічних порушень	11 (14,7)	7 (15,8)	4 (10,5)
Синдром м'язової гіпотонії	13 (17,3)*	6 (13,6)	5 (13,2)

Примітки: * — різниця достовірна відносно III групи; ° — різниця достовірна відносно I групи.

ня, які потребували проведення реанімаційних заходів, відмічалися в усіх групах із частотою від 4,0% (I група) до 13,2% (III група) (табл. 5).

Частота респіраторного дистрес-синдрому новонароджених удвічі переважала в дітей II та III груп (11,4% та 10,5%, відповідно) ($p>0,05$). Жовтяниця новонароджених (22,7%) та судомний синдром (15,9%) частіше відмічалися в дітей II групи ($p>0,05$). У дітей I групи частіше виявлялися синдроми рухових порушень (20,0%) та м'язової гіпотонії (17,3%) ($p>0,05$).

Висока частота порушень неврологічного статусу в немовлят I групи при низькій частоті гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, імовірно, обумовлена негативним впливом патогенних мутацій на розвиток нервової системи, що порушує адаптацію новонародженого до зовнішнього середовища.

У цілому для більшості дітей I та II груп характерним був неускладнений неонатальний період (57,3% та 65,9%, відповідно), тоді як у дітей III групи таких випадків було лише 36,8%. Зазначені показники доводять важливу роль перебігу неонатального періоду з проявами синдрому пригнічення ЦНС як одного з тригерів розвитку ЕРЕ.

Висновки

Порушений перебіг пренатального та неонатального періодів життя є вкрай важливим фактором ризику порушень розвитку та функціонування нервової системи дітей, що може бути підґрунтям для формування в них різних форм ЕЕ. Обтяжливі фактори акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу в жінок впливають на розвиток гестозів, патології пла-

центи або зміни кількості навколоплодових вод під час вагітності, що, своєю чергою, може бути тригером патологічних пологів та ускладнень неонатального періоду в дітей, зокрема, синдрому пригнічення ЦНС і судомного синдрому.

Результати аналізу особливостей пренатального та перинатального періодів у дітей із різними формами ЕЕ та особливостей перебігу вагітності й пологів у їхніх матерів доводять:

— перебіг вагітності в матерів дітей III групи характеризується високою частотою ранніх гестозів, загрози переривання в другій половині вагітності та багатоводдям майже в кожній четвертій жінки (28,9%, 31,6%, 23,7%, відповідно), що має статистично вірогідну відмінність від аналогічних показників серед матерів дітей I та II груп;

— половина (52,6%) дітей III групи народжені від повторних пологів, у третині (31,6%) випадків — передчасно, шляхом екстреного кесаревого розтину — у кожному п'ятому (21,1%) випадку;

— пологи в матерів дітей III групи в більшості (44,7%) випадків характеризуються патологічним перебігом, зі слабкістю пологової діяльності й тривалим безводним періодом майже в кожній третій породіллі (36,8% та 28,9%, відповідно) та народженням дитини з дистресом (21,1%);

— перебіг неонатального періоду в дітей III групи характеризується вищою частотою розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (23,7%), ніж у дітей I та II груп. Натомість у дітей I групи частіше спостерігаються синдроми рухових порушень (20,0%) та м'язової гіпотонії (17,3%).

Отже, встановлено обтяжливі фактори акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу в жінок, а також перебігу пренатального та неонатального періодів життя. Ці фактори можуть бути підґрунтям для формування ЕЕ та ЕРЕ в дітей. Серед них — гестози, загрози переривання в другій половині вагітності та багатороддя під час вагітності, передчасні та патологічні пологи, народження шляхом екстреного

кесаревого розтину, дистрес плода, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, синдром пригнічення ЦНС та судомний синдром у немовлят. Отримані дані сприятимуть формуванню груп дітей високого ризику, які потребують активного спостереження для своєчасного виявлення клінічних проявів ЕЕ та ЕРЕ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Bartolini E. (2021). Inherited Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology international*. 13(4): 555–568. <https://doi.org/10.3390/neurolint13040055>.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 51(4): 676–685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>.
- Chang YT, Hong SY, Lin WD, Lin CH, Lin SS, Tsai FJ, Chou IC. (2023). Genetic Testing in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Review of Advances in Epilepsy Genomics. *Children (Basel, Switzerland)*. 10(3): 556. <https://doi.org/10.3390/children10030556>.
- Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, Li L, Das A, Stoll BJ et al. (2010). Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *The Journal of pediatrics*. 157(5): 720–725.e52. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.065>.
- Dubov T, Toledano-Alhadeff H, Bokstein F, Constantini S, Ben-Shachar S. (2016). The effect of parental age on the presence of de novo mutations – Lessons from neurofibromatosis type I. *Molecular genetics & genomic medicine*. 4(4): 480–486. <https://doi.org/10.1002/mgg3.222>.
- Fukao T, Sano F, Nemoto A, Naito A, Yanagisawa T, Imai K et al. (2023). Factors associated with the development of epilepsy in very low birth weight infants. *Pediatrics and neonatology*. 64(6): 637–643. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.12.019>.
- Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, Jeremy RJ, Bonifacio SL, Sullivan JE et al. (2011). Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatric research*. 70(5): 535–540. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31822f24c7>.
- Hryhorova IA, Sokolova LI. (2020). *Nevrolohiiia. Nats. pidruch. dla studentiv med. zakl. vyshch. osvity. Za red. I.A. Hryhorovoi, L.I. Sokolovoi. 3-ye vyd. pererobl. ta dopov. Kyiv: Medytsyna: 639. [Григорова ІА, Соколова ЛІ. (2020). Неврологія. Нац. підруч. для студентів мед. закл. вищ. освіти. За ред. І.А. Григорової, Л.І. Соколової. 3-є вид. переробл. та допов. Київ: Медицина: 639]*.
- Martyniuk Vlu, Moiseienko RO, Panasiuk LO et al. (2013). *Perynatalni urazhennia nervovoi systemy u ditei: klinika, diahnostyka, rannia medyko-sotsialna rehabilitatsiia. Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO im. P. L. Shupyka. 22(3): 217–223. [Мартинюк В.Ю., Моїсеєнко Р.О., Панасюк Л.О. та ін. (2013). Перинатальні ураження нервової системи у дітей: клініка, діагностика, рання медико-соціальна реабілітація. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 22(3): 217–223]*.
- Martyniuk V. lu. et al. (2001). *Klasyfikatsiia urazhen nervovoi systemy u ditei ta pidlitkiv. Za red. Martyniuka V. lu. K.: Feniks: 192. [Мартинюк В.Ю. та ін. (2001). Класифікація уражень нервової системи у дітей та підлітків. За ред. Мартинюка В.Ю. К.: Фенікс: 192]*.
- Mohiuddin M, Kooy RF, Pearson CE. (2022). De novo mutations, genetic mosaicism and human disease. *Frontiers in genetics*. 13: 983668. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.983668>.
- Myers CT, Mefford HC. (2016). Genetic investigations of the epileptic encephalopathies: Recent advances. *Progress in brain research*. 226: 35–60. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.04.006>.
- Perfilov OV, Vasilenko MA, Kyrlyova LH et al. (2001). *Hipoksychno-ishemichni urazhennia holovnoho mozku u novonarodzhennykh i ditei pershoho roku zhyttia ta metody yikh likuvannia. Sotsialna pediatria. Rozdil «Medyko-sotsialni aspekty rehabilitatsii ditei z orhanichnymy urazhenniamy nervovoi systemy». Kyiv: 161–163. [Перфілов ОВ, Василенко МА, Кирилова ЛГ та ін. (2001). Гіпоксично-ішемічні ураження головного мозку у новонароджених і дітей першого року життя та методи їх лікування. Соціальна педіатрія. Розділ «Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи». Київ: 161–163]*.
- Pisani F, Facini C, Bianchi E, Giussani G, Piccolo B, Beghi E. (2018). Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia*. 59(9): 1764–1773. <https://doi.org/10.1111/epi.14537>.
- Singhal NS, Sullivan JE. (2014). Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. *ISRN neurology*: 619079. <https://doi.org/10.1155/2014/619079>.
- Stafstrom CE, Kossoff EM. (2016). Epileptic Encephalopathy in Infants and Children. *Epilepsy currents*. 16(4): 273–279. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-16.4.273>.
- Stenshorne I, Syvertsen M, Ramm-Petersen A, Henning S, Weatherup E, Bjørnstad A et al. (2022). Monogenic developmental and epileptic encephalopathies of infancy and childhood, a population cohort from Norway. *Frontiers in pediatrics*. 10: 965282. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.965282>.
- Thakran S, Guin D, Singh P, Singh P, Kukal S, Rawat C et al. (2020). Genetic Landscape of Common Epilepsies: Advancing towards Precision in Treatment. *International journal of molecular sciences*. 21(20): 7784. <https://doi.org/10.3390/ijms21207784>.

Відомості про авторів:

Мірошников Олександр Олександрович — к. мед. н., ст. дослідник, учений секретар ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>. Стаття надійшла до редакції 16.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 618.14-002-055.2-085

В.К. Ліхачов, О.О. Тарановська
Зміни рівнів про- і протизапальних цитокінів
у жінок із хронічним ендометритом
та можливість медикаментозної корекції
цих рівнів на прекоцепційному етапі

Полтавський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 71-76; doi: 10.15574/PP.2023.96.71

For citation: Likhachov VK, Taranovska OO. (2023). Changes in levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with chronic endometritis and the possibility of medically correcting these levels at the preconception stage. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 71-76; doi: 10.15574/PP.2023.96.71.

Частота хронічного ендометриду більше ніж удвічі перевищує поширеність інших клінічних форм внутрішньоматкової патології, яка призводить до непліддя, невдалих спроб екстракорпорального запліднення та самовільного переривання вагітності. Існує дефіцит даних щодо зміни вироблення про- і протизапальних цитокінів при хронічному ендометриті та їхньої ролі в розвитку невиношування вагітності, що наступила на тлі цієї патології.

Мета — вивчити рівні прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) та інтерферону гамма (INF- γ), а також протизапального цитокіна інтерлейкіна 10 (IL-10) у цервікальному слизі жінок із хронічним ендометритом; оцінити вплив розробленого комплексного прекоцепційного лікування в усуненні цитокінових розладів у цих жінок.

Матеріали та методи. Кількість прозапальних цитокінів TNF- α і INF- γ та протизапального цитокіна IL-10 визначали методом імуноферментного аналізу в цервікальному слизі 426 жінок із хронічним ендометритом, які планували вагітність. З них 168 пацієнток (I група) прекоцепційно отримували комплексне лікування, яке включало антибактеріальні засоби широкого спектра дії (азитроміцин), гормональну естроген-гестагенну терапію (фемостон 2/10) та L-аргінін. Інші 258 жінок (II група) не отримували лікування хронічного ендометриду на етапі підготовки до вагітності. Контрольну групу становили 30 здорових пацієнток. Обрахунок отриманих даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

Результати. У цервікальному слизі жінок із хронічним ендометритом відмічалось збільшення рівня прозапальних цитокінів INF- γ у 2,8 рази ($p < 0,001$) і TNF- α у 2 рази ($p < 0,001$), а також зменшення концентрації протизапального цитокіна IL-10 у 2 рази ($p < 0,001$). Зміщення цитокінового балансу в бік прозапальних цитокінів поєднувалося з високою частотою невиношування вагітності в таких жінок. Після проведеного лікування хронічного ендометриду в жінок рівень INF- γ був у 2,6 рази нижчим ($p < 0,05$), рівень TNF- α в 2 рази нижчим ($p < 0,01$), а IL-10 в 1,7 рази вищим ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими пацієнтками.

Висновок. У жінок із хронічним ендометритом спостерігається цитокіновий дисбаланс, що проявляється надмірним зростанням кількості прозапальних цитокінів і зменшенням протизапальних цитокінів. Жінки з хронічним ендометритом, які планують вагітність, потребують комплексного прекоцепційного лікування, що передбачає призначення азитроміцину, фемостону 2/10, L-аргініну на тлі традиційної для прегравідарної підготовки фолатопрофілактики. Таке лікування, сприяючи поліпшенню умов для імплантації, дає змогу на 15% збільшити частоту настання вагітності та в 1,9 рази зменшити частоту спонтанного її переривання.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: жінки, хронічний ендометрит, INF- γ , TNF- α , IL-10, прекоцепційне лікування.

Changes in levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with chronic endometritis and the possibility of medically correcting these levels at the preconception stage

V.K. Likhachov, O.O. Taranovska

Poltava State Medical University, Ukraine

The incidence of chronic endometritis is more than twice higher the prevalence of other clinical forms of intrauterine pathology, leading to infertility, unsuccessful attempts of in vitro fertilization and spontaneous abortion. There is a lack of data on the alteration of pro- and anti-inflammatory cytokine production in chronic endometritis and their role in the subsequent development of miscarriage.

Purpose — to investigate the levels of pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interferon gamma (INF- γ), as well as the anti-inflammatory cytokine interleukin 10 (IL-10) in cervical mucus of women with chronic endometritis and to assess the impact of the developed comprehensive preconception treatment on normalizing cytokine disorders in these women.

Materials and methods. The levels of pro-inflammatory cytokines TNF- α and INF- γ , as well as the anti-inflammatory cytokine IL-10, were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay method in the cervical mucus of 426 women with chronic endometritis who were planning pregnancy. Among them, 168 patients (the Group I) received preconception comprehensive treatment, which included broad-spectrum antibacterial agents (azithromycin), hormonal estrogen-progestin therapy (Femoston 2/10) and L-arginine. The remaining 258 women (the Group II) did not receive treatment for chronic endometritis at the preconception stage. The control group consisted of 30 healthy individuals. Data analysis was performed using mathematical statistical methods, calculating the mean sample values (M), variance (σ) and standard errors of the mean (m). The Student's t-test was applied, and probabilities were determined using the statistical program «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA).

Results. In the cervical mucus of women with chronic endometritis, an increase in the levels of pro-inflammatory cytokines INF- γ by 2.8 times ($p < 0.001$) and TNF- α by 2 times ($p < 0.001$) was detected, along with a 2-fold decrease in the concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-10 ($p < 0.001$). The shift in the cytokine balance towards pro-inflammatory cytokines is associated with a high frequency of miscarriage in these women. After the treatment of chronic endometritis, women had a 2.6 times lower level of INF- γ ($p < 0.05$), a 2 times lower level of TNF- α ($p < 0.01$), and a 1.7 times higher level of IL-10 ($p < 0.05$) compared to untreated patients.

Conclusions. Women with chronic endometritis experience a cytokine imbalance, characterized by an excessive increase in pro-inflammatory cytokines and a decrease in anti-inflammatory cytokines. Women with chronic endometritis who are planning pregnancy require comprehensive preconception treatment, which includes the administration of azithromycin, femoston 2/10 and L-arginine in addition to traditional preconception folate prophylaxis. This treatment, by promoting improved conditions for implantation, leads to a 15% increase in the pregnancy rate and a 1.9-fold reduction in the frequency of spontaneous abortion.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: women, chronic endometritis, INF- γ , TNF- α , IL-10, preconception treatment.

Вступ

Протягом останніх років все більше уваги практичних лікарів і науковців присвячено вивченню внутрішньоматкової патології в молодих жінок із нереалізованим репродуктивним потенціалом [3,17,18]. За даними різних досліджень, від 24% до 62% порушень репродуктивного здоров'я пов'язані з патологічними станами матки [17,18]. У структурі патологічних станів матки переважає хронічний ендометрит (ХЕ), частота якого більше ніж удвічі перевищує поширеність інших клінічних форм внутрішньоматкової патології [9,15,19].

Хронічний ендометрит відмічається в понад 40% пацієнток із непліддям [6,7]. У пацієнток із невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі ця патологія є ключовим фактором невдалих повторних імплантацій ембріонів і самовільних переривань вагітності та відмічається у 30–60% випадків [4,5]. Вона також верифікується в близько 72% гістологічних зразків біоптатів слизової оболонки матки в жінок із перенесеними в анамнезі інфекціями, що передаються статевим шляхом, та у 12–68% жінок із трубно-перитонеальними формами непліддя [6,17]. Також висока частота цього захворювання (від 33% до 87%) спостерігається в пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності [8–10].

Поряд із тим, ХЕ є частою причиною розвитку інших гінекологічних проблем. Ця патологія призводить до порушення менструального циклу, аномальних маткових кровотеч, болювого синдрому, хронічних запальних процесів органів малого таза [9,17].

Хронічний ендометрит є наслідком тривало персистуючого, часто безсимптомного пошкодження ендометрія інфекційним фактором, виникають численні морфологічні і функціональні зміни, що призводять до зниження рецептивності ендометрія, порушення його циклічних змін [4,20]. Одним із проявів ХЕ є порушення секреторної функції залоз слизової оболонки матки [20]. Деструктовані внаслідок тривалої персистенції мікробів залози слизової оболонки матки зменшують синтез специфічних ендометріальних білків (особливо α_2 -мікроглобуліну фертильності), основа роль яких полягає в підготовці ендометрія до настання вагітності [16,20]. Саме це є причиною репродуктивних втрат і невдалих наслідків вагітності в жінок, у яких гестаційний процес настає на тлі ХЕ [16].

У ході досліджень нами виявлено суттєве пригнічення синтезу α_2 -мікроглобуліну фертильності в жінок із ХЕ [21]. За настання вагітності цей білок відіграє одну з провідних ролей у процесах інвазії трофобласту, і механізм його дії пов'язаний з активацією ряду прозапальних і протизапальних цитокінів, серед яких важливими є фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерферон гамма (INF- γ), а також інтерлейкін 10 (IL-10) [1,16,23].

Враховуючи, що плодово-плацентарна тканина є напівалотрансплантатом, імунологічне її розпізнавання в ході вагітності разом із подальшою відповіддю імунної системи матері є необхідною умовою для успішного перебігу гестаційного процесу [2,11]. Це розпізнавання супроводжується зміною профілю секреції цитокінів активованими лімфоцитами, що призводить до збільшення продукування незапальних, нецитотоксичних інтерлейкінів (наприклад, IL-10) і зниження утворення запальних, цитотоксичних цитокінів (наприклад, INF- γ і TNF- α) [1,2]. У разі неадекватності цих змін превалювання прозапальних цитокінів може призводити до абортивного ефекту, опосередкованого цитотоксичною дією цих цитокінів на тканини ембріона [11,14].

Існують дані, що підвищений синтез прозапальних цитокінів (TNF- α , INF- γ) порушує ріст трофобласта і обмежує його інвазивні властивості, а зменшення протизапального цитокіна IL-10 асоціюється з високим ризиком розвитку ускладнень, пов'язаних із невиношуванням вагітності [12,13]. Зважаючи на біологічне значення зазначених цитокінів у невиношуванні вагітності та беручи до уваги високу частоту цієї патології в жінок із ХЕ, нами вирішено дослідити зміни концентрації цих речовин у цервікальному слизі жінок із ХЕ, а також з'ясувати, чи є ефективним лікування ХЕ, проведене на прекоцепційному етапі, в усуненні виявлених девіацій цитокінового статусу в жінок із ХЕ, які планують вагітність.

Мета дослідження — вивчити рівні прозапальних цитокінів TNF- α і INF- γ , а також протизапального цитокіна IL-10 у цервікальному слизі жінок із ХЕ; оцінити вплив розробленого нами комплексного прекоцепційного лікування в усуненні цитокінових розладів у цих жінок.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено рівні прозапальних цитокінів TNF- α і INF- γ , а також протизапального ци-

Таблиця

Зміна балансу про- і протизапальних цитокінів у цервікальному слизі жінок із хронічним ендометритом

Показник (пг/мл)	Контрольна група (n=30)	I група (n=168)	II група (n=258)
INF- γ	2,9 \pm 0,7	3,2 \pm 1,6 p>0,05*	8,3 \pm 1,2 p<0,001* p<0,05**
TNF- α	1,6 \pm 0,12	1,8 \pm 0,3 p>0,05*	3,4 \pm 0,23 p<0,01* p<0,01**
IL-10	8,83 \pm 1,4	7,6 \pm 1,2 p>0,05*	4,2 \pm 0,64 p<0,001* p<0,05**

Примітки: * — показник вірогідності розбіжностей порівняно з жінками КГ; ** — показник вірогідності розбіжностей порівняно з жінками I групи.

токіна IL-10 у цервікальному слизі 426 жінок із ХЕ, які планували вагітність. Серед них 168 пацієнток прекоцепційно отримували лікування ХЕ (I група), що передбачало застосування антибактеріальних засобів широкого спектра дії (азитроміцин по 1 г у першу добу менструального циклу з подальшим застосуванням по 500 мг упродовж чотирьох наступних діб), гормональної естроген-гестагенної терапії фемостоном 2/10 у безперервному режимі впродовж трьох місяців та L-аргініну перорально по 6 г у вигляді сиропу впродовж двох місяців. Інші 258 жінок на етапі підготовки до вагітності не отримували лікування ХЕ (II група). 30 здорових пацієнток, які до настання вагітності не мали ХЕ, становили контрольну групу (КГ).

Дослідження цитокінів (TNF- α , INF γ , IL-10) проведено методом імуноферментного аналізу в цервікальному слизі, забір якого здійснено на 5-10-ту добу менструального циклу.

Отримані дані опрацьовано за допомогою методів математичної статистики з розрахунком середніх вибіркового значень (M), дисперсії (σ) і помилок середніх значень (m), оцінкою критерію Стьюдента та визначенням вірогідності шансів (ВШ) та довірчого інтервалу (ДІ) із використанням статистичної програми «STATISTICA» (StatSoft Inc., США).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що в цервікальному слизі здорових жінок концентрація прозапальних цитокінів INF- γ становила 2,9 \pm 0,7 пг/мл, TNF- α —

1,6 \pm 0,12 пг/мл, а протизапального цитокіна IL-10 — 8,83 \pm 0,14 пг/мл (табл.).

Натомість у жінок із ХЕ вміст INF- γ в цервікальному слизі виявився вищим за показник у здорових жінок (КГ) у 2,8 раза — 8,3 \pm 1,2 пг/мл проти 2,9 \pm 0,7 пг/мл, відповідно (p<0,001). Так само високою була кількість прозапального цитокіна TNF- α у цервікальному слизі жінок із ХЕ, яка вдвічі перевищувала показник у жінок КГ, — 3,4 \pm 0,23 пг/мл проти 1,6 \pm 0,12 пг/мл, відповідно (p<0,001). При цьому рівень протизапального цитокіна IL-10 у цервікальному слизі жінок із ХЕ відмічався у межах 4,2 \pm 0,64 пг/мл, який був у 2 рази меншим за такий у здорових невагітних жінок (8,83 \pm 0,14 пг/мл; p<0,001).

Отже, у жінок із ХЕ виявлені зміни цитокінового балансу, що проявляється превалюванням вироблення прозапальних цитокінів і пригніченням синтезу протизапальних цитокінів. Зростання рівня прозапальних цитокінів INF- γ і TNF- α , на нашу думку, пов'язане з необхідністю протимікробного захисту в умовах хронічного запального процесу і свідчить про персистення внутрішньоматкової інфекції при ХЕ [17,18]. При цьому в разі настання вагітності надмірний синтез прозапальних цитокінів може стати причиною порушення міжклітинної взаємодії і призвести до неповноцінної гестаційної трансформації спіральних артерій [1,8,23].

Виявлені нами девіації цитокінового профілю в жінок із ХЕ відображають закономірні зміни, притаманні тривалому хронічному запальному процесу, який часто перебігає в умовах персистуючого інфікування [9]. Ці зміни відбуваються в умовах гістеопатичних деструктивних змін, порушеної мікроциркуляції, неадекватної рецепторності і невідповідної трансформації слизової оболонки матки в ході менструального циклу [7,10]. Це перешкоджає

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

заплідненню, а в разі настання вагітності створює передумови для ускладненого перебігу гестаційного процесу і підвищує ризик самовільного викидня [9,10].

Ця думка підтверджена в ході нашого подальшого спостереження за жінками, які входили до дослідження. Із 258 жінок, які мали нелікований ХЕ, завагітніли лише 168 (65,2%) пацієнок. В інших 90 (34,8%) жінок вагітність упродовж року не настала. При цьому в групі здорових жінок із 30 обстежених осіб завагітніли 24, що становить 80%.

У тих жінок, які завагітніли на тлі нелікованого ХЕ, високою була частота самовільного переривання вагітності. Вона становила 15,9%: 41 жінка з 168 пацієнок втратила вагітність до 22 тижнів, тоді як у КГ самовільний викидень стався у 2 (6,6%) жінок. Найчастіше вагітність переривалася до 8 тижнів. Саме в цей час стався викидень у 23 (13,7%) пацієнок із числа тих, які мали нелікований ХЕ до початку гестації.

На нашу думку, висока частота непліддя та невиношування вагітності в жінок із нелікованим ХЕ може бути пов'язаною з тим, що морфологічні, функціональні та мікроциркуляторні зміни в слизовій оболонці матки позначаються на імплантаційних якостях ендометрія і заважають адекватній імплантації та розвитку плідного яйця [11,14,22]. З іншого боку, настання вагітності на тлі високих концентрацій прозапальних цитокінів є потенційно загрозливим для вагітності станом, оскільки ці речовини як безпосередньо, так і опосередковано впливають на тканини зародка [11]. Безпосередній вплив пов'язаний з цитолітичною дією TNF- α та INF- γ на клітини плода і трофобласта, обумовленою активацією НК- та LAK- клітин [11,12]. Опосередкований вплив полягає в тому, що високі концентрації вказаних цитокінів запускають коагуляційну систему шляхом активації прямої протромбінази, що спочатку зменшує, а потім остаточно припиняє постачання крові до ембріона; це, зрештою, спричиняє самовільний викидень [1].

Противагою такого впливу могла б стати компенсаторно зростаюча кількість проти-запального цитокіна IL-10, фізіологічно висока концентрація якого забезпечує нормальний перебіг імплантації та розвитку плідного яйця [22]. Однак, як вже зазначалося, рівень IL-10 у жінок із ХЕ у 2 рази менший за такий у здорових невагітних жінок, тому не може врівноважити наростаючий цитокіновий

дисбаланс і поліпшити умови для настання вагітності.

Бажання зменшити ризики гестаційних ускладнень диктує необхідність призначення жінкам із ХЕ комплексного прегравідарного лікування, здатного усунути патогенетичні аспекти і профілакувати негативний вплив цієї патології на розвиток вагітності. Нами запропоновано комплекс прегравідарного лікування: антибактеріальну терапію препаратом широкого спектра дії для забезпечення елімінації внутрішньоматкової інфекції як причини розвитку ХЕ (азитроміцин перорально за схемою, що передбачала застосування 1 г препарату у 1-шу добу лікування та 500 мг на добу в подальші чотири доби); замісну гормональну терапію фемостоном 2/10 для поліпшення рецепторності, синхронізації фазових змін та інтенсифікації синтезу альфа-2-мікроглобуліна фертильності у слизовій оболонці матки (у 1–28-му добу менструального циклу в безперервному режимі (протягом не менше ніж трьох місяців до настання вагітності); а також L-аргініну аспартат для відновлення порушеного ендометріального кровотоку. L-аргініну аспартат застосовували у вигляді перорального сиропу по 15 мл 2 рази на добу (в 1 мл – 200 мг діючої речовини; 6 г L-аргініну аспартату на добу) протягом двох місяців прекоцепційного періоду в якості засобу, що має вазодилатуючий, цитопротекторний, антигіпоксичний та мембраностабілізуючий вплив, спрямований на відновлення кровопостачання та біохімічно-енергетичних процесів в ендометрії [15,19]. Застосування розробленого нами комплексу прекоцепційної підготовки жінок із ХЕ не виключало протокольних заходів для прекоцепційної підготовки (фолієва кислота – по 400 мкг/добу) [3].

У пацієнок, яким проведено вищезазначене лікування, спостерігалися значно кращі показники цитокінового профілю порівняно з нелікованими жінками (табл.). Так, рівень INF- γ в них був у 2,6 рази нижчим, ніж у тих жінок, які не отримували лікування, і становив $3,2 \pm 1,6$ пг/мл проти $8,3 \pm 1,2$ пг/мл, відповідно ($p < 0,05$). Це наближалось до значень у жінок КГ ($2,9 \pm 0,7$ пг/мл; $p > 0,05$). Концентрація іншого прозапального цитокіна TNF- α виявилася в пролікованих жінок удвічі меншою, ніж у нелікованих пацієнок, – $1,8 \pm 0,3$ пг/мл проти $3,4 \pm 0,23$ пг/мл, відповідно ($p < 0,01$); у КГ – $1,6 \pm 0,12$ пг/мл ($p > 0,05$). Натомість

у цервікальному слизі жінок, які отримували лікування, була значно вищою кількість про-тизапального цитокіна IL-10, яка становила $7,6 \pm 1,2$ пг/мл, що на 80,9% вище за показник у нелікованих пацієнок ($4,2 \pm 0,64$ пг/мл; $p < 0,05$) і майже не відрізнялася від рівня в здорових жінок ($8,83 \pm 1,4$ пг/мл; $p > 0,05$).

Отримані дані засвідчили ефективність запропонованих препаратів в усуненні запальних змін і поєднувалися з більш сприятливими наслідками для репродуктивного здоров'я пацієнок. Частота настання вагітності впродовж року після прекоцепційного лікування становила 80,3% (зі 168 пацієнок завагітніли 135 жінок), тоді як у нелікованих жінок цей показник становив 65%. Окрім цього, проведене на прекоцепційному етапі лікування ХЕ дало змогу профілакувати невиношування вагітності. Так, у жінок, вагітність у яких настала впродовж року після терапії, частота самовільного переривання вагітності до 8 тижнів вагітності була суттєво меншою – 2,96% (4 жінки зі 135 тих, які завагітніли після комплексного лікування ХЕ, втратили вагітність на цих термінах), тоді як у пацієнок, що завагітніли на тлі нелікованого ХЕ (II група), цей показник становив 13,7% (ВШ: 5,20; 95% ДІ: 1,75–15,42; $p < 0,05$). У терміні 8–12 тижнів вагітності самовільний викидень відбувся у 8 (5,9%) жінок I групи та в 16 (9,5%) пацієнок II групи (ВШ: 1,67; 95% ДІ: 0,69–4,03; $p > 0,05$). У терміні 12–22 тижнів втратили вагітність ще 2 (1,48%) жінки I групи та 2 (1,2%) пацієнки II групи (ВШ: 1,25; 95% ДІ: 0,17–8,98; $p > 0,05$). Загалом до 22 тижнів вагітність втратили 14 (8,3%) жінок зі 135 пацієнок I групи і 41 (15,9%) жінка зі 168 пацієнок II групи (ВШ: 2,79; 95% ДІ: 1,45–5,38; $p < 0,05$), що засвідчило більш сприятливий перебіг ва-

гітності в жінок після проведеного на прекоцепційному етапі комплексного лікування ХЕ.

Висновки

У жінок із ХЕ відмічається цитокіновий дисбаланс, що проявляється надмірним зростанням кількості прозапальних цитокінів і зменшенням вмісту протизапальних. Про це свідчить збільшення в цервікальному слизі жінок із ХЕ кількості прозапальних цитокінів INF- γ у 2,8 раза ($p < 0,001$), TNF- α у 2 рази ($p < 0,001$), а також зменшення вмісту протизапального цитокіна IL-10 у 2 рази ($p < 0,001$). Жінки з ХЕ, які планують вагітність, потребують комплексного прекоцепційного лікування, що передбачає призначення азитроміцину, фемостон-комбі 2/10, L-аргініну аспартату на тлі традиційної для прегравідарної підготовки фолатопротекції. Таке лікування дає змогу порівняно з нелікованими пацієнтками знизити рівні INF- γ у 2,6 раза ($p < 0,05$), TNF- α у 2 рази ($p < 0,01$), підвищити синтез IL-10 в 1,7 раза ($p < 0,05$). Це сприяє поліпшенню умов для імплантації та подальшого розвитку вагітності. Проведення комплексного прекоцепційного лікування в жінок із ХЕ дає змогу на 15% збільшити частоту настання вагітності та в 1,9 раза зменшити частоту спонтанного її переривання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету «Оптимізація підходів до ведення вагітності у жінок груп високого ризику по виникненню акушерської та перинатальної патології».

References/Література

1. Begum A, Mishra A, Das CR, Das S, Dutta R, Kashyap N et al. (2021). Impact of TNF- α profile in recurrent pregnancy loss pathogenesis: a patient based study from Assam. *J Reprod Immunol.* 148: 103430. doi: 10.1016/j.jri.2021.103430.
2. Dos Santos Fagundes I, Brendler EP, Nunes Erthal I, Eder Ribeiro RJ, Caron-Lienert RS, Machado DC et al. (2022). Total Th1/Th2 cytokines profile from peripheral blood lymphocytes in normal pregnancy and preeclampsia syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 41(1): 15–22. doi: 10.1080/10641955.2021.2008424.
3. ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure; Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N et al. (2023, Jun 15). ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Hum Reprod Open.* 2023(3): hoad023. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad023>.
4. Groth JV. (2018). Chronic endometritis and the plasma cell, fact versus fiction. *Fertil Steril.* 109(5): 788. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.116.
5. Gu H, Li L, Du M, Xu H, Gao M, Liu X et al. (2021). Key gene and functional pathways identified in unexplained recurrent spontaneous abortion using targeted RNA sequencing and clinical analysis. *Front Immunol.* 12: 717832. doi: 10.3389/fimmu.2021.7178321.
6. Guo J, Feng Q, Chaemsaitong P, Appiah K, Sahota DS, Leung BW et al. (2023). Biomarkers at 6 weeks' gestation in the prediction of early miscarriage in pregnancy following assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 102(8): 1073–1083. doi: 10.1111/aogs.14618.
7. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T et al. (2021). Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome.

- BMC Womens Health. 21(1): 94. doi: 10.1186/s12905-021-01239-y.
8. Huang CC, Hsueh YW, Chang CW, Hsu HC, Yang TC, Lin WC et al. (2023). Establishment of the fetal-maternal interface: developmental events in human implantation and placentation. *Front Cell Dev Biol.* 11: 1200330. doi: 10.3389/fcell.2023.1200330.
 9. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T et al. (2016, Jan). Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol.* 75(1): 13–22. doi: 10.1111/aji.12438.
 10. Kitaya K, Tanaka SE, Sakuraba Y, Ishikawa T. (2022). Multi-drug-resistant chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure: trend over the decade and pilot study for third-line oral antibiotic treatment. *J Assist Reprod Genet.* 39(8): 1839–1848. doi: 10.1007/s10815-022-02528-7.
 11. Komsa-Penkova R, Danailova A, Krumova S, Georgieva G, Giosheva I, Gartcheva L et al. (2022). Altered thermal behavior of blood plasma proteome related to inflammatory cytokines in early pregnancy loss. *Int J Mol Sci.* 23(15): 8764. doi: 10.3390/ijms23158764.
 12. Lee CL, Chiu PC, Lam KK, Siu SO, Chu IK, Koistinen R et al. (2011). Differential actions of glycodeclin-A on Th-1 and Th-2 cells: a paracrine mechanism that could produce the Th-2 dominant environment during pregnancy. *Hum Reprod.* 26(3): 517–26. doi: 10.1093/humrep/deq381.
 13. Lee CL, Lam EY, Lam KK, Koistinen H, Seppälä M, Ng EH et al. (2012). Glycodeclin-A stimulates interleukin-6 secretion by human monocytes and macrophages through L-selectin and the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Biol Chem.* 287(44): 36999–37009. doi: 10.1074/jbc.M112.385336.
 14. Likhachov V, Shymanska Y, Akimov O, Vashchenko V, Taranovska O, Zhabchenko I, Kaidashev I. (2023). Prophylaxis of decidual CD68+/CD163+ macrophage disbalance in extracorporeal fertilized women. *Heliyon.* 9(10): e21148. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21148>.
 15. Likhachov V, Taranovska O. (2023). Changes in the intensity of uterine circulation in pregnant women with a history of chronic endometritis. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 13(2–48): 78–84.
 16. Löb S, Vattai A, Kuhn C, Schmoedel E, Mahner S, Wöckel A et al. (2021). Pregnancy Zone Protein (PZP) is significantly upregulated in the decidua of recurrent and spontaneous miscarriage and negatively correlated to Glycodeclin A (GdA). *J Reprod Immunol.* 143: 103267. doi: 10.1016/j.jri.2020.103267.
 17. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F et al. (2018, Jun). The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 218(6): 602.e1–602. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>.
 18. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. (2021, Mar). Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 115(3): 546–560. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.
 19. Skrypnik I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. (2017). L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol.* 39(4): 308–311. doi: 10.31768/2312-8852.2017.39(4):308-311.
 20. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovol'ska LM, Makarov OG, Shymanska YV. (2019). Possibility for non-invasive diagnosis of chronic endometritis in women at risk during pregravid preparation. *Wiad Lek.* 72(1): 64–67. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2020/03/WL-1-2019-popr.pdf>.
 21. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovol'ska LM, Makarov OG, Shymanska YV. (2020). The role of secreting function of decidua in the development of complications of gestation process in pregnant women with a past history of chronic endometritis. *Wiad Lek.* 73(11): 2416–2420. URL: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/16948>.
 22. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. (2020). T Helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol.* 11: 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025.
 23. Windsperger K, Dekan S, Pils S, Golletz C, Kunihs V, Fiala C et al. (2017). Extravillous trophoblast invasion of venous as well as lymphatic vessels is altered in idiopathic, recurrent, spontaneous abortions. *Hum Reprod.* 32(6): 1208–1217. doi: 10.1093/humrep/dex058.

Відомості про авторів:

Ліхачов Володимир Костянтинович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства і гінекології № 2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Т. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0003-4823-2X>.

Тарановська Олена Олексіївна — к.мед.н., доц., доц. каф. акушерства і гінекології № 2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Т. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0003-3409-7130>.

Стаття надійшла до редакції 18.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 616:98-055.2:612.017.1:613.84

Вл.В. Подольський, В.В. Бугро, Б.В. Донської
Вплив тютюнопаління на імунну відповідь
та сприйнятливість жінок до інфекцій,
що передаються статевим шляхом

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 77-80; doi: 10.15574/PP.2023.96.77

For citation: Podolskyi VV, Bugro VV, Donskoy BV. (2023). Influence of smoking on immune response and susceptibility of women to sexually transmitted infections. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 77-80; doi: 10.15574/PP.2023.96.77.

У дослідженні підкреслено важливість розуміння впливу куріння сигарет на імунну систему, особливо в жінок. Він створює контекст для дослідження, обговорюючи зростаюче занепокоєння тим, як такі фактори способу життя, як куріння, можуть впливати на сприйнятливості до інфекцій, зокрема інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ).

Мета — вивчити, як куріння сигарет впливає на імунну відповідь у жінок; з'ясувати, чи збільшує куріння ризик зараження ІПСШ.

Матеріали та методи. Дослідження спрямовано на виявлення специфічних імунологічних змін, спричинених курінням, які могли б пояснити підвищену сприйнятливості до інфекцій. Методологією передбачено комплексний аналіз зразків плазми 160 жінок, як курців, так і некурців, у деяких із них виявлено хронічні запальні захворювання, спричинені ІПСШ. Визначено рівні імуноглобулінів і лізоцимного пептиду в слині для оцінки змін в імунній відповіді.

Результати показують значні зміни в рівнях імуноглобулінів та лізоцимного пептиду в слині жінок, які курять і мають хронічні запальні захворювання, спричинені ІПСШ. Ці дані свідчать, що куріння може змінювати місцевий імунітет і посилювати імунну відповідь на запальні процеси, пов'язані з ІПСШ.

Висновки. Встановлено, що куріння сигарет має критичний вплив на репродуктивне здоров'я жінок, змінюючи імунну відповідь і підвищуючи сприйнятливості до ІПСШ. Підкреслено необхідність приділяти більше уваги курінню як основній проблемі громадського здоров'я, наголошуючи на його ролі у здоров'ї жінок і важливості внесення стратегій відмови від куріння до програми профілактики захворювань.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальними етичними комітетами зазначених у роботі установ. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, тютюнопаління, інфекції, що передаються статевим шляхом, хронічні запальні захворювання, імунна відповідь, імуноглобуліни, мукозальний імунітет, склад слини, жіноче здоров'я, громадське здоров'я.

Influence of smoking on immune response and susceptibility of women to sexually transmitted infections

V. V. Podolskyi, V. V. Bugro, B. V. Donskoy

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

The study highlights the importance of understanding the impact of cigarette smoking on the immune system, especially in women. It sets the context for the study by discussing the increasing concern about how lifestyle factors like smoking can affect susceptibility to infections, particularly STIs.

Purpose — to explore how cigarette smoking affects the immune response in women and to investigate whether smoking increases the risk of contracting STIs. It seeks to identify specific immunological changes caused by smoking that could explain increased susceptibility to infections.

Materials and methods. The methodology involves a comprehensive analysis of saliva samples from 160 women. This group includes both smokers and non-smokers, with some having chronic inflammatory diseases due to STIs. The study measures levels of immunoglobulins and lysozyme-peptide in the saliva to assess changes in the immune response.

The results demonstrate significant alterations in immunoglobulin levels and lysozyme-peptide in the saliva of women who smoke, especially those with chronic inflammatory diseases caused by STIs. These findings indicate that smoking can modify local immunity and exacerbate the immune response to inflammatory processes associated with STIs.

Conclusions. The study concludes that cigarette smoking has a critical impact on women's reproductive health by altering their immune response and increasing their susceptibility to STIs. It underscores the need for greater attention to smoking as a major public health issue, emphasizing its role in women's health and the importance of incorporating smoking cessation strategies in disease prevention programs.

The study protocol was approved by the Local ethics committees of the institutions mentioned in the paper. An informed parental consent was obtained for the study in women.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: cigarette smoking, women's health, immune response, sexually transmitted infections, immunoglobulins, mucosal immunity, saliva composition, chronic inflammatory diseases, reproductive health, public health.

Вступ

Імуноглобуліни (Ig), або антитіла, — це спеціалізовані білки, що виробляються В-лімфоцитами у відповідь на антигени, такі як віруси, бактерії та інші сторонні агенти, з унікальними молекулярними структурами, що розпізнаються імунною системою [7].

Ці антитіла різноманітні, у тому числі IgG для загального захисту від патогенів і реакцій пам'яті, IgM — антитіло початкової відповіді, IgA для слизового імунітету, IgE для алергічних реакцій і захисту від паразитів, а також менш вивчений IgD для імунної регуляції [9,11]. Надзвичайна специфічність дає їм змо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гу розпізнавати мільярди антигенів, що робить Ig вирішальними як для негайного захисту від інфекцій, так і для довготривалого імунітету завдяки пам'яті та вакцинації [10,14].

Куріння сигарет значно впливає на систему слиновиділення, що, своєю чергою, може впливати на імунну відповідь людини та її сприйнятливості до інфекцій, у тому числі до інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [2]. Куріння збільшує вироблення слинної рідини, водночас знижуючи концентрацію ключових ферментів слини, таких як амілаза, молочна дегідрогеназа та кисла фосфатаза [3]. Ці ферменти відіграють вирішальну роль на початкових етапах перетравлення їжі та в підтриманні здоров'я ротової порожнини [12]. Крім того, куріння змінює антиоксидантні ферменти, такі як глутатіонпероксидаза, які є життєво важливими для захисту клітин від окислювального пошкодження [15].

Особливе занепокоєння викликає зміна складу слини, особливо зниження рівня імуноглобулінів (Igs) у слині та плазмі крові. Імуноглобуліни є важливим компонентом імунної системи, діючи як антитіла, що зв'язують і нейтралізують патогени [5,13]. Зниження їхнього рівня може призводити до порушення імунітету слизових оболонок, що робить слизові оболонки, наприклад, ротової порожнини та статевих органів, більш вразливими до інвазії патогенних мікроорганізмів [4,8]. Зниження рівня Ig є фактором підвищеного ризику для слизової оболонки хазяїна щодо патогенних мікроорганізмів, у тому числі тих, що викликають ІПСШ [1].

Хоча бактерії та віруси є основними збудниками ІПСШ, імунна відповідь людини є вирішальним фактором у визначенні сприйнятливості до цих захворювань. У жінок куріння може посилювати вразливість слизової оболонки піхви до інфекцій. Це відбувається через два основні механізми: по-перше, через порушення нормальної імунної відповіді, необхідної для нейтралізації інфекцій, а по-друге, через індукування патологічних змін, які призводять до руйнування навколишніх здорових тканин слизової оболонки піхви [6]. Ці зміни у вагінальному середовищі потенційно можуть збільшувати ймовірність інфікування та загострення ІПСШ, що підкреслює значний вплив куріння на репродуктивне здоров'я жінок.

Мета дослідження — вивчити, як куріння сигарет впливає на імунну відповідь у жінок;

з'ясувати, чи збільшує куріння ризик зараження ІПСШ.

Дослідження спрямовано на виявлення специфічних імунологічних змін, спричинених курінням, які могли б пояснити підвищену сприйнятливості до інфекцій.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 160 пацієнок, поділених на групи:

А група — 50 жінок, які курять і мають хронічні запальні захворювання, викликані ІПСШ;

Б група — 50 жінок, які курять і не мають хронічних запальних захворювань, викликаних ІПСШ (50 жінок);

В група — 60 жінок, які не курять і не мають хронічних запальних захворювань, викликаних ІПСШ.

У сироватці крові обстежених жінок визначено концентрацію IgG, IgA, IgM методом простої радіальної імунодифузії в агаровому гелі з використанням антисироваток відповідної специфічності, а також стандартів IgG, sIgA.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою стандартних комп'ютерних пакетів «Аналіз даних» Microsoft Excel для Windows 2007. Обчислено значення середнього арифметичного — величину (M), середню похибку середньої величини (m), рівень вірогідності розбіжностей (p). Вірогідність отриманих даних оцінено загальноприйнятим методом за допомогою критерію Стьюдента. Вірогідність встановлено, якщо вона дорівнювала не менше 95% (0,05).

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

Результати дослідження показників стану імунітету в обстежених жінок наведено в таблиці.

Результати визначення гуморальних факторів імунітету свідчать, що в жінок, які перебувають під впливом тютюнокуріння і мають хронічні запальні захворювання, викликані ІПСШ, (А група) відбуваються зміни показників Ig та лізоцимів. Зокрема, збільшення концентрації IgG ($14,8 \pm 3,14$ г/л) у жінок А групи вірогідно відрізняється від такого у жінок, які не курять і не мають запальних захворю-

Таблиця

Показники стану імунітету в обстежених жінок, г/л

Показник стану імунітету	Група обстежених жінок			P _{A-B}	P _{A-B}
	A	B	B		
IgG	(14,8±3,14) ^{*,**}	10,31±0,19	10,61±0,24	0,001	0,001
IgA	(2,45±0,52) ^{*,**}	1,47±0,09	1,39±0,07	0,001	0,001
IgM	(1,56±0,41) ^{*,**}	1,31±0,1	1,78±0,07	0,001	0,001
Лізоцим	(0,05±0,02) ^{*,**}	0,022±0,002	0,021±0,001	0,0001	0,009

Примітки: *P_{A-B} — вірогідність різниці між показниками груп А та Б; **P_{A-B} — вірогідність різниці між показниками груп А та В.

вань, викликаних ІПСШ, (В група) і в жінок, які курять, але не мають запальних захворювань, викликаних ІПСШ, (Б група); $p < 0,05$. Зміни цього показника в жінок А групи можуть вказувати, що жінки хворіють на запальні захворювання статевих органів, викликані ІПСШ, протягом тривалого періоду, тому захворювання перейшло в хронічну форму. Також у жінок А групи відбуваються зміни на рівні місцевого імунітету, що підтверджується вірогідним рівнем IgA порівняно з Б групою (2,45±0,52 г/л) та В групою (1,56±0,41 г/л); $p < 0,05$. Підвищення концентрації IgM (1,56±0,41 г/л) у жінок А групи свідчить про загострення запального процесу та достовірно відрізняється від жінок В та Б груп; $p < 0,05$. Зміни концентрації цього Ig в жінок А групи можуть бути більш виражені через наявність представників ІПСШ у мікробному спектрі і саме через це вірогідно відрізняються від показників у жінок Б та В груп.

Реакція організму на запальний процес статевих органів, викликаний інфекційними факторами, до яких належать представники ІПСШ, проявляється змінами рівня лізоциму (0,05±0,02 г/л) у жінок А групи, який майже вдвічі вищий і достовірно різниться з цим показником у жінок Б та В груп; $p < 0,05$. Саме збільшення лізоцим-пептиду, який виділяється тромбоцитами у вогнища запалення і має виражену антимікробну активність, вказує на більш

виражену реакцію імунітету на запальний процес, викликаний представниками ІПСШ.

Висновки

Показано, як куріння сигарет негативно впливає на імунний стан жінок, особливо за наявності ІПСШ, змінюючи склад слини та знижуючи рівень імуноглобулінів, які мають вирішальне значення для боротьби з інфекціями. Куріння збільшує кількість слини, водночас знижуючи рівень життєво важливих ферментів та антиоксидантів, що призводить до погіршення імунітету слизової оболонки та підвищеної сприйнятливості до патогенних мікроорганізмів. У жінок це призводить до підвищеної вразливості слизової оболонки піхви до інфекцій, порушуючи нормальну імунну відповідь і викликаючи деструктивні зміни в тканинах піхви. Дослідження за участю 160 жінок свідчить, що куріння впливає на рівень імуноглобулінів і лізоцимного пептиду в жінок із хронічними запальними захворюваннями, викликаними ІПСШ, що вказує на зміни в місцевому імунітеті і виражену імунну відповідь на запалення. Це підкреслює важливість вирішення проблеми куріння як однієї з основних проблем охорони здоров'я, особливо для репродуктивного здоров'я жінок та профілактики захворювань.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Barbosa GF, Santos S. (2018, Feb). Effects of cigarette smoke on color change of resin composites. *Am J Dent.* 31(1): 3–6.
- Budani MC, Tiboni GM. (2017, Sep). Ovotoxicity of cigarette smoke: A systematic review of the literature. *Reprod Toxicol.* 72: 164–181. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.06.184.
- Chen IL, Todd I, Fairclough LC. (2019, Sep). Immunological and pathological effects of electronic cigarettes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 125(3): 237–252. doi: 10.1111/bcpt.13225.
- Dayan AD. (2016, Nov 30). Investigating a toxic risk (self-inflicted) the example of conventional and advanced studies of a novel Tobacco Heating System. *Regul Toxicol Pharmacol.* 81(2): S15–S16. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.07.020.
- Gómez Cerezo JF, López Paz JE, Fernández Pardo J. (2022, Nov-Dec). Update on new forms of tobacco use. *Clin Investig Arterioscler.* 34(6): 330–338. Epub 2022 May 21. doi: 10.1016/j.arteri.2022.03.004.
- Grill K. (2021, Jan 7). E-cigarettes: The Long-Term Liberal Perspective. *Nicotine Tob Res.* 23(1): 9–13. doi: 10.1093/ntr/ntaa085.
- Grillo C, La Mantia I, Grillo CM, Ciprandi G, Ragusa M, Andaloro C. (2019, Jul 10). Influence of cigarette smoking on

- allergic rhinitis: a comparative study on smokers and non-smokers. *Acta Biomed.* 90(7–S): 45–51. doi: 10.23750/abm.v90i7-S.8658.
8. Heluany CS, Scharf P, Schneider AH, Donate PB, Dos Reis Pedreira Filho W, de Oliveira TF et al. (2022, Feb 25). Toxic mechanisms of cigarette smoke and heat-not-burn tobacco vapor inhalation on rheumatoid arthritis. *Sci Total Environ.* 809: 151097. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151097.
 9. Li Y, Hecht SS. (2022, Jul). Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: A 2022 update. *Food Chem Toxicol.* 165: 113179. Epub 2022 May 25. doi: 10.1016/j.fct.2022.113179.
 10. McAdam K, Eldridge A, Fearon IM, Liu C, Manson A, Murphy J, Porter A. (2016, Dec). Influence of cigarette circumference on smoke chemistry, biological activity, and smoking behaviour. *Regul Toxicol Pharmacol.* 82: 111–126. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.09.010.
 11. Savage NW, Barnard K, Shirlaw PJ, Rahman D, Mistry M, Escudier MP et al. (2004, Mar). Serum and salivary IgA antibody responses to *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* in orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol.* 135(3): 483–489. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02394.x.
 12. Sepand MR, Maghsoudi AS, Shadboorestan A, Mirnia K, Aghsami M, Raoufi M. (2021, Sep 15). Cigarette smoke-induced toxicity consequences of intracellular iron dysregulation and ferroptosis. *Life Sci.* 281: 119799. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119799.
 13. Solecki S, Adegite E, Turchi R. (2019, Oct). Clearing the air: adolescent smoking trends. *Curr Opin Pediatr.* 31(5): 670–674. doi: 10.1097/MOP.0000000000000810.
 14. Soleimani F, Dobaradaran S, De-la-Torre GE, Schmidt TC, Saeedi R. (2022, Mar 20). Content of toxic components of cigarette, cigarette smoke vs cigarette butts: A comprehensive systematic review. *Sci Total Environ.* 813: 152667. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.152667.
 15. Tam A, Filho FSL, Ra SW, Yang J, Leung JM, Churg A et al. (2020, Apr 6). Effects of sex and chronic cigarette smoke exposure on the mouse cecal microbiome. *PLoS One.* 15(4): e0230932. doi: 10.1371/journal.pone.0230932.

Відомості про авторів:

Подольський Володимир Васильович — д.мед.н., гол.н.с., зав. відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», президент ГО «Асоціація Психосоматичного акушерства та гінекології», магістр з Державного управління, Заслужений лікар України.

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 484-40-64. <https://orcid.org/0000-0003-2875-6195>.

Бугро Вікторія Валеріївна — аспірант відділення проблем здоров'я жінки фертильного віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 484-40-64. <https://orcid.org/0000-0002-8804-0896>.

Донської Борис Владиславович — к.біол.н., ст.н.с., зав. лабораторії імунології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 484-40-64. <https://orcid.org/0000-0001-9434-2826>.

Стаття надійшла до редакції 07.08.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 616.2-002.6-0361.1-053.4:616.092

О.М. Волошин^{1,2}

Комплексна оцінка постнатальних факторів ризику рекурентних респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Луганський державний медичний університет, м. Рівне, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 81-90; doi: 10.15574/PP.2023.96.81

For citation: Voloshin OM. (2023). A comprehensive assessment of postnatal risk factors associated with recurrent respiratory infections in preschool children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 81-90; doi: 10.15574/PP.2023.96.81.**Мета** — визначити ступінь впливу окремих постнатальних факторів ризику на ймовірність рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) у дітей дошкільного віку.**Матеріали та методи.** Обстежено 314 дітей (176 хлопчиків і 138 дівчаток) віком 1–6 років, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу ГРІ. У них враховано кількість епізодів ГРІ за їхній попередній рік життя, а також наявність або відсутність 19 потенційних постнатальних факторів ризику рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ). Додатково розраховано два інтегральні показники рекурентності ГРІ, а саме інфекційний індекс (ІнІ) та індекс резистентності (ІнР). Статистичну обробку отриманих цифрових даних виконано за допомогою ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28». Для розрахунку відношення шансів (ВШ) і його 95% довірчого інтервалу (ДІ) використано метод кростабуляції.**Результати.** Наведено різницю між віковими підгрупами обстежених дітей дошкільного віку за кількістю епізодів ГРІ протягом їхнього попереднього року життя (H=11,243; p=0,047). Насамперед зафіксовано частіші епізоди ГРІ серед пацієнтів віком 36–71 міс порівняно з тими, вік яких становив 12–35 міс. Між шістьма стратифікованими віковими підгрупами дітей і встановленими в них клінічними діагнозами також виявлено слабку, але вірогідну кореляцію ($\phi_c=0,183$; p=0,006). Досліджені інтегральні показники рекурентного перебігу ГРІ — ІнІ і ІнР — зворотно корелюють із більшістю врахованих постнатальних факторів ризику, причому ступінь тісноти зв'язку для ІнР виявився вищим, аніж для ІнІ.**Висновки.** Більшість врахованих потенційних факторів ризику РРІ, а саме 10 із 19, окремо підвищують ймовірність приналежності дітей до групи з частішими епізодами ГРІ. Найбільш значущими факторами ризику РРІ є: 1) грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження (ВШ=2,868; p<0,001; 95% ДІ: 1,681–4,895), 2) старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив (ВШ=2,814; p<0,001; 95% ДІ: 1,662–4,763); 3) пасивний вплив тютюнового диму (ВШ=2,537; p<0,001; 95% ДІ: 1,509–4,267). Поширеність вивчених факторів ризику РРІ серед дітей дошкільного віку не корелює з їхньою значущістю щодо сприяння частішим епізодам ГРІ.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальними етичними комітетами зазначених у роботі установ. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, постнатальні фактори ризику, відношення шансів.

A comprehensive assessment of postnatal risk factors associated with recurrent respiratory infections in preschool children

O.M. Voloshin^{1,2}¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine**Purpose** — to determine the influence degree of particular postnatal risk factors to the likelihood of the recurrent course of acute respiratory infections (ARI) in preschool children.**Materials and methods.** Three hundred and fourteen children (176 boys and 138 girls) aged 1 to 6 years old, undergoing inpatient treatment on ARI, were involved in the clinical study. The number of ARI episodes during their previous year of life, as well as the presence or absence of 19 potential postnatal risk factors associated with recurrent respiratory infections (RRI), were taken into account for the examined children. Additionally, two integral indices of ARI recurrence, namely the infection index (InI) and resistance index (InR), were calculated. The statistical processing of the primary digital data obtained was performed by IBM SPSS Statistics 28 licensed program. A cross-tabulation method was applied to compute the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI).**Results.** The difference between the age subgroups of the examined preschool children in the ARI episodes number during their previous year of life was demonstrated (H=11.243; p=0.047). First of all, the higher incidence of ARI was detected among the patients aged 36 to 71 months compared with those aged 12 to 35 months. Besides, the weak but significant correlation was revealed between six stratified age subgroups of children and their clinical diagnoses ($\phi_c=0.183$; p=0.006). The studied integral indicators of the recurrent course of ARI (InI and InR) are inversely correlated with the majority of the postnatal risk factors considered, with the degree of the relationship strength being higher for InR than for InI.**Conclusions.** The majority of the potential RRI risk factors registered, namely 10 out of 19, separately increase the probability of children belonging to the group with more frequent ARI episodes. The most significant risk factors of RRI were as follows: 1) breastfeeding for 0–4 months after birth (OR=2.868; p<0.001; 95% CI: 1.681–4.895), 2) an older child in a family attending an organized childhood group (OR=2.814; p<0.001; 95% CI: 1.662–4.763); 3) second-hand smoke exposure (OR=2.537; p<0.001; 95% CI: 1.509–4.267). The prevalence of the studied RRI risk factors among the preschool children does not correlate with their significance in contributing to more frequent ARI episodes.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

The study protocol was approved by the Local ethics committees of the institutions mentioned in the paper. An informed parental consent was obtained for the study in children.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: preschool children, recurrent respiratory infections, postnatal risk factors, odds ratio.

Вступ

Рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) дотепер продовжують залишатися вельми поширеною у всьому світі й надзвичайно актуальною клінічною проблемою насамперед для педіатрів та інших лікарів первинної ланки системи охорони здоров'я в їхній повсякденній лікувально-профілактичній роботі [4,21]. Ці захворювання є також серйозним соціально-економічним тягарем для всього суспільства [6,7,10,15]. Навіть у таких економічно розвинутих країнах, як Швейцарія та Італія, приблизно 50% усіх педіатричних консультацій зумовлені РРІ, а в Сполучених Штатах Америки вони є основною причиною госпіталізації дітей [18].

Групою дослідників відзначено, що від 30% до 50% усіх випадків гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) припадає на групу дітей, які часто хворіють [15]. За іншими даними, близько 25% дітей першого року життя і близько 6% дітей протягом перших 6 років життя страждають на РРІ та їхні ускладнення [6]. За відомостями, опублікованими G. Pasternak та співавт., РРІ загалом діагностуються в 10–15% дитячого населення [17], тому обґрунтовано вважаються однією з найчастіших причин візитів дітей до лікаря, особливо в дошкільному віці.

Слід визнати, що натеper нема єдиного стандартизованого підходу до частоти ГРІ в дитини протягом певного проміжку часу, яка б використовувалася як чіткий критерій їхнього рекурентного перебігу. При цьому кількість епізодів, що враховуються для встановлення рекурентності ГРІ, часто варіює залежно від рівня ураження респіраторної системи інфекційним процесом і тяжкості його клінічних проявів. Існують також національні особливості щодо дефініцій РРІ в дітей [15]. Незважаючи на це, наявність вельми актуальної проблеми РРІ в педіатричній практиці визнається в усьому світі. Найпоширенішим є визначення, згідно з яким РРІ діагностуються тоді, коли у дітей віком до трьох років діагностується 8 і більше епізодів ГРІ, а в дітей віком від трьох років — 6 і більше таких епізодів, за обов'язкової відсутності патологічного стану, що безпосередньо міг бути першопричиною рекурентного перебігу захворювань дихальної системи [6,17]. Відповідно до ще однієї дефініції, про РРІ йдеться тоді, коли діти мають у середньому більше ніж 1 епізод ГРІ з ураженням верхніх дихальних шляхів на 1 міс у проміжку року між вереснем і квітнем

або більше ніж 3 гострі інфекційні захворювання нижніх дихальних шляхів протягом 1 року [8].

Варто зауважити, що РРІ найчастіше є діагнозом виключення насамперед таких хронічних захворювань, як муковісцидоз, первинні імунodefіцитні стани і вроджені вади розвитку дихальної системи. Так, наприклад, у дитини з тяжкими й атиповими інфекціями в анамнезі, особливо з тими, що були спричинені опортуністичними збудниками і почали діагностуватися вже на першому році життя, слід найперше запідозрити вроджене імунodefіцитне захворювання та провести ретельне імунологічне обстеження [6].

Доведено, що рекурентний перебіг ГРІ в дитячому віці може бути зумовлений низкою причин, зокрема, віковою незрілістю імунної системи, незавершеним процесом становлення нормальної мікробіоти, а також впливом певних генетичних, фізіологічних, екологічних і соціальних факторів [4,20]. У сучасних наукових дослідженнях значна увага приділяється саме вивченню різноманітних внутрішніх і зовнішніх факторів, що суттєвим чином впливають на ймовірність рекурентного перебігу ГРІ серед дітей, переважно дошкільного віку [3,5,13,16]. При цьому наголошується, що домінуючий вплив якогось одного чинника серед численної сукупності є малоімовірним [22]. Оскільки дотепер ще не розроблено надійного діагностичного інструменту, що дозволив би своєчасно прогнозувати приналежність дитини до групи з високою імовірністю рекурентного перебігу ГРІ, варто акцентувати увагу на дослідженнях, спрямованих на стратифікацію і кластеризацію факторів ризику РРІ. У перспективі це має сприяти підвищенню ефективності лікувальних і профілактичних заходів у дітей з рекурентним перебігом ГРІ [22].

Враховуючи вищенаведені відомості, подальше комплексне дослідження проблеми РРІ у дітей дошкільного віку є цілком обґрунтованим і вельми нагальним.

Мета дослідження — визначити ступінь впливу окремих постнатальних факторів ризику на ймовірність рекурентного перебігу ГРІ в дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

Обсерваційне поперечне дослідження здійснено в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень міст Рубіжне, Кремінна і Северодонецьк Луганської об-

ласті (Україна) у 2018–2020 рр. Обстежено 314 дітей (176 хлопчиків і 138 дівчаток) віком 1–6 років, які були госпіталізовані з приводу наявності в них ГРІ. Заданими анамнезу, у пацієнтів зареєстровано від 1 до 15 епізодів ГРІ протягом попереднього року життя, включно з поточним захворюванням. Розподілення клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей виявилося наступним: назофарингіт – 31 (9,9%), ларингофарингіт – 3 (0,9%), ларинготрахеїт – 7 (2,2%), бронхіт – 101 (32,2%), обструктивний бронхіт – 52 (16,6%), позалікарняна пневмонія – 120 (38,2%).

Критерії залучення дітей до групи спостереження: 1) вік – від 1 року до 6 років 11 міс 29 діб; 2) стать – хлопчики і дівчатка; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення в дитини наукових досліджень, а також щодо збору й обробки персональних відомостей пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час здійснення лікувальних заходів або самовільного їхнього припинення батьками дитини до закінчення запланованого обстеження ця дитина виключалась із групи спостереження. Слід зазначити, що дизайном дослідження не передбачено формування групи контролю, оскільки обстежені діти мали суттєве диференціювання за частотою епізодів ГРІ.

На підставі даних анамнезу в кожного пацієнта розраховано два інтегральні клінічні показники: 1) модифікований інфекційний індекс (ІнІ) у вигляді співвідношення кількості епізодів ГРІ за попередній рік до віку дитини, вираженого в місяцях; 2) індекс резистентності (ІнР), що відображає середню кількість епізодів ГРІ на 1 міс протягом попереднього року. Початково також враховано 19 факторів ризику рекурентного перебігу ГРІ, потенційний вплив яких міг відбуватися після народження дитини. Результати частотної стратифікації дітей із групи спостереження за наявності або відсутності цих факторів наведено в таблиці 1. Для діагностування анемії в пацієнтів проведено клінічний аналіз венозної крові на автоматичному гематологічному аналізаторі «MicroCC-20 Plus» (США) у лабораторії «Мікротестлаб» (м. Сєверодонецьк). У пацієнтів враховано лише ті результати дослі-

дження крові, які отримано автоматизованим способом. У підсумку, анемію I і II ступеня діагностовано лише відповідно в 3 (3,5%) і 5 (5,9%) дітей. Водночас у них не виявлено відомостей щодо загальної тривалості стану зі зниженою концентрацією гемоглобіну (Hb) крові.

Дослідження здійснено згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісіями з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Статистичну обробку цифрових даних здійснено з використанням ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28» на платформі «PS IMAGO PRO 8.0» (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень інтервальних показників у варіаційних рядах проведено шляхом визначення критерію Смірнова–Колмогорова. Розраховані значення цього критерію стали підставою для подальшого застосування непараметричних методів статистики. Для опису вивчених варіаційних рядів використано такі непараметричні характеристики, як медіана (Me) або Q_2 (50%) квантиль, Q_1 (25%) і Q_3 (75%) квантилі, відносний показник квантильної варіації (V_q), мінімальне (X_{\min}) й максимальне (X_{\max}) значення показника. Аналіз відмінності частотних показників у вибірках, кількість яких була більшою за 2, здійснено шляхом розрахунку Н-критерію Краскела–Уолліса. Оцінку кореляції між ознаками з порядковою або номінальною шкалою розподілення виконано в таблицях спряженості з розрахунком коефіцієнта ϕ_c -Крамера. У разі необхідності здійснено попереднє перекодування недискретних змінних у дискретні. Стан парного взаємозв'язку між двома інтервальними показниками або одним інтервальними й одним дихотомічним показником з'ясовано шляхом розрахунку стандартного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ). Розраховано також 95% довірчий інтервал (ДІ) для зазначеного коефіцієнта. Якісну оцінку сили кореляційного зв'язку здійснено за шкалою Чеддока.

Визначення відношення шансів (ВШ) щодо врахованих факторів ризику РРІ проведе-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Враховані біваріативні фактори ризику рекурентних респіраторних інфекцій в обстежених дітей

Фактор ризику	Врахована кількість дітей	Дихотомічна варіація фактора	Стратифікована кількість дітей	
			абсолютна, n	відносна, %
Стать	314	хлопчики дівчатка	176 138	56,1 43,9
Місце проживання	314	місто* село	155 159	49,4 50,6
Пасивний вплив тютюнового диму	314	так ні	113 201	36,0 64,0
Контактування з домашніми тваринами	314	так ні	126 188	40,1 59,9
Килим(и) на підлозі в кімнаті, де мешкає дитина	314	так ні	147 167	46,8 53,2
Тривалість грудного вигодовування після народження	314	0–4 міс понад 4 міс	91 223	29,0 71,0
Індивідуальний посуд у дитини	314	так ні	148 166	47,1 52,9
Використання пустушок (для дітей віком до 36 міс)	105	так ні	58 47	55,2 44,8
Відвідування дитячого садка (для дітей віком від 30 міс)	250	так ні	146 104	58,4 41,6
Відвідування центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	250	так ні	93 157	37,2 62,8
Відвідування дитячого садка й центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	250	так ні	73 177	29,2 70,8
Старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив	314	так ні	141 173	44,9 55,1
Відтермінування проведення планових профілактичних щеплень	314	так ні	85 229	27,1 72,9
Профілактичне використання вітаміну D за попередній рік	314	0–3 міс понад 3 міс	120 194	38,2 61,8
Лікувальне застосування антибіотиків за попередній рік	314	3 рази і більше 0–2 рази	100 214	31,8 68,2
Атопічний дерматит в анамнезі**	314	так ні	93 221	29,6 70,4
Медикаментозна алергія в анамнезі***	314	так ні	42 272	13,4 86,6
Знижена концентрація Hb крові на момент обстеження	85	так ні	8 77	9,6 90,4
Тривалі закрепи протягом попереднього року (понад 3 міс)	314	так ні	35 279	11,1 88,9

Примітки: * — першою зазначено потенційно несприятливу варіацію фактора; ** — жодна дитина на момент обстеження не мала клінічних проявів атопічного дерматиту; *** — жодна дитина на момент обстеження не мала проявів алергічних реакцій на лікувальні засоби.

но з використанням методу кростабуляції. При цьому вірогідність ВШ перевірялась як за його асимптотичною значущістю, що розраховувалась двома способами — за Кокреном і за Хантелем–Менцелем, так і шляхом урахування меж його 95% ДІ. Усі отримані результати вважалися статистично вірогідними за їх асимптотичної значущості, меншої за 0,05 ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Усіх пацієнтів за деякими ознаками попередньо поділено на підгрупи з використан-

ням функції перекодування в статистичній програмі. Так, серед них виділено 6 вікових підгруп: I (12–23 міс; $n=45$ (14,3%)), II (24–35 міс; $n=59$ (18,8%)), III (36–47 міс; $n=73$ (23,2%)), IV (48–59 міс; $n=58$ (18,5%)), V (60–71 міс; $n=47$ (15,0%)) і VI (72–83 міс; $n=32$ (10,2%)). Застосовано також двокатегоріальний розподіл дітей за кількістю епізодів ГРІ протягом їхнього попереднього року життя. При цьому до I підгрупи залучено дітей, у яких кількість таких епізодів була 1–6 ($n=234$ (74,5%)), а до II підгрупи — 7 і більше ($n=80$ (25,5%)).

Таблиця 2

Кількість епізодів гострих респіраторних інфекцій за попередній рік у вікових підгрупах обстежених дітей (описові статистики)

Вікова підгрупа	Статистичний параметр					
	Me	Q ₁ ; Q ₃	Q _i	V _q , %	X _{min}	X _{max}
12–23 міс (n=45)	4,0	2,5; 6,0	3,5	43,75	1	11
24–35 міс (n=59)	5,0	3,0; 6,0	3,0	30,00	1	15
36–47 міс (n=73)	5,0	4,0; 7,0	3,0	30,00	1	13
48–59 міс (n=58)	5,5	4,0; 7,0	3,0	27,27	1	13
60–71 міс (n=47)	5,0	4,0; 7,0	3,0	30,00	1	13
72–83 міс (n=32)	4,0	3,0; 7,0	4,0	50,00	2	11

Таблиця 3

Кількість епізодів гострих респіраторних інфекцій за попередній рік у вікових підгрупах обстежених дітей (описові статистики)

Фактор ризику	Коефіцієнт р-Спірмена	Статистична значущість (p)	Межа 95% ДІ	
			нижня	верхня
Стать	0,042	0,460	-0,072	0,155
Проживання в місті	-0,273	<0,001	-0,375	-0,164
Пасивний вплив тютюнового диму	-0,045	0,427	-0,158	0,069
Контактування з домашніми тваринами	-0,128	0,024	-0,238	-0,014
Килим(и) на підлозі в кімнаті, де мешкає дитина	-0,042	0,461	-0,155	0,073
Грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження	-0,212	<0,001	-0,319	-0,101
Відсутність індивідуального посуду в дитини	-0,145	0,010	-0,255	-0,032
Використання пустушок (для дітей віком до 36 міс)	-0,210	0,032	-0,391	-0,013
Відвідування дитячого садка (для дітей віком від 30 міс)	-0,240	<0,001	-0,356	-0,116
Відвідування центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	-0,162	0,010	-0,284	-0,035
Відвідування дитячого садка і центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	-0,161	0,011	-0,283	-0,034
Старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив	-0,210	<0,001	-0,317	-0,099
Відтермінування планових профілактичних щеплень	-0,174	0,002	-0,282	-0,061
Профілактичне застосування вітаміну D тривалістю 0-3 міс за попередній рік	-0,286	<0,001	-0,387	-0,178
Лікувальне застосування антибіотиків за попередній рік (3 рази і більше)	-0,219	<0,001	-0,325	-0,108
Атопічний дерматит в анамнезі	-0,263	<0,001	-0,366	-0,153
Медикаментозна алергія в анамнезі	-0,163	0,004	-0,272	-0,050
Концентрація Hb крові на час обстеження*	-0,057	0,630	-0,273	0,164
Тривалі закрепи протягом попереднього року (понад 3 міс)	-0,013	0,821	-0,127	0,101

Примітка: * — концентрацію Hb крові враховано у вигляді інтервальної змінної.

У таблиці 2 наведено параметри дескриптивних статистик щодо зафіксованої частоти епізодів ГРІ в обстежених дітей. З'ясовано, що значення всіх трьох кватилів і міжквартильного інтервалу в цих підгрупах суттєво не різнилися між собою. З огляду на значення V_q варто відзначити достатньо високий рівень варіативності частоти епізодів ГРІ у всіх вікових підгрупах. Можна також зазначити, що він був суттєво вищим у дітей віком 12–23 міс і 72–83 міс порівняно з дітьми інших вікових підгруп.

Розрахунок критерію Н Краскела–Уолліса показав відмінність між віковими підгрупами за

абсолютною кількістю епізодів ГРІ (H=11,243; p=0,047), хоча її статистична значущість була ледь меншою за прийнятий пороговий рівень. Така відмінність пояснюється більшою кількістю епізодів ГРІ серед дітей III, IV і V вікових підгруп порівняно найперше з дітьми I і II вікових підгруп. Водночас кростабуляція не виявила вірогідної взаємопов'язаності між кількісним складом вікових підгруп і двокатегоріальним розподіленням дітей за кількістю епізодів ГРІ (φ_c=0,158; p=0,163).

Між шістьма віковими підгрупами обстежених дітей і їхніми клінічними діагнозами

Таблиця 4

Коефіцієнти рангової кореляції між індексом резистентності і врахованими факторами ризику рекурентних респіраторних інфекцій в обстежених дітей

Фактор ризику	Коефіцієнт ρ -Спірмена	Статистична значущість (p)	Межа 95% ДІ	
			нижня	верхня
Стать	-0,036	0,527	-0,149	0,078
Проживання в місті	-0,342	<0,001	-0,439	-0,237
Пасивний вплив тютюнового диму	-0,227	<0,001	-0,332	-0,116
Контактування з домашніми тваринами	-0,254	<0,001	-0,358	-0,114
Килим(и) на підлозі в кімнаті, де мешкає дитина	-0,138	0,014	-0,248	-0,025
Грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження	-0,335	<0,001	-0,432	-0,230
Відсутність індивідуального посуду в дитини	-0,205	<0,001	-0,312	-0,093
Використання пустушок (для дітей віком до 36 міс)	-0,202	0,038	-0,384	-0,005
Відвідування дитячого садка (для дітей віком від 30 міс)	-0,363	<0,001	-0,469	-0,246
Відвідування центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	-0,151	0,017	-0,274	-0,024
Відвідування дитячого садка і центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	-0,176	0,005	-0,297	-0,049
Старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив	-0,286	<0,001	-0,388	-0,178
Відтермінування планових профілактичних щеплень	-0,235	<0,001	-0,339	-0,124
Профілактичне застосування вітаміну D тривалістю 0–3 міс за попередній рік	-0,383	<0,001	-0,476	-0,281
Лікувальне застосування антибіотиків за попередній рік (3 рази і більше)	-0,217	<0,001	-0,323	-0,105
Атопічний дерматит в анамнезі	-0,362	<0,001	-0,457	-0,259
Медикаментозна алергія в анамнезі	-0,242	0,004	-0,346	-0,131
Концентрація Hb крові на час обстеження*	0,091	0,408	-0,131	0,304
Тривалі закрепи протягом попереднього року (понад 3 міс)	-0,102	0,072	-0,213	0,012

Примітка: * — концентрацію Hb крові враховано у вигляді інтервальної змінної.

також встановлено слабку, але вірогідну кореляцію ($\rho_c=0,183$; $p=0,006$). Наявність такого зв'язку зумовлена передусім меншою кількістю пацієнтів із гострим бронхітом віком 12–71 міс і водночас більшою кількістю пацієнтів із позалікарняною пневмонією віком 36–47 міс та 60–71 міс порівняно з очікуваними значеннями. Водночас не встановлено взаємозалежності між розподіленням дітей за статевою ознакою та їхніми клінічними діагнозами ($\rho_c=0,133$; $p=0,477$).

Результати рангового кореляційного аналізу між ІnI і ІnP, з одного боку, та врахованими дихотомічними, за винятком концентрації Hb крові, факторами ризику РРІ, з іншого, наведено відповідно в таблицях 3 і 4.

Найперше слід наголосити, що в кореляційному аналізі наявність кожного потенційного фактора ризику, за винятком концентрації Hb крові, закодовано меншим значенням, а його відсутність — більшим. Тому розраховані при цьому вірогідні коефіцієнти кореляції між дослідженими показниками завжди мали від'ємне значення. Іншими словами, вплив врахованих факторів ризику поєднувався з вищими значеннями ІnI і ІnP. Для обох інтегральних показників рекурентності ГРІ найтісніший нега-

тивний взаємозв'язок зафіксовано щодо таких факторів, як 1) відсутність або нетривалість (до 3 міс) профілактичного застосування вітаміну D протягом попереднього року, 2) відсутність або нетривалість грудного вигодовування (до 4 міс) після народження; 3) атопічний дерматит в анамнезі, 4) відвідування дитячого садка (для дітей віком від 30 міс); 5) проживання в місті. Проте ступінь тісноти кореляції для ІnP виявився вищим, аніж для ІnI. Так, для означених п'яти найбільш значущих факторів ризику щодо ІnP зворотна кореляція мала помірну силу, а щодо ІnI вона завжди була слабкою. До того ж між ІnP і ІnI не виявлено високого ступеня взаємозалежності ($\rho=0,685$; $p<0,001$; 95% ДІ: 0,619–0,741).

З метою з'ясування значущості врахованих дихотомічних факторів ризику щодо їхнього можливого впливу на частоту епізодів ГРІ серед обстежених дітей, для кожного з них визначено ВШ (табл. 5). При цьому застосовано двокатегоріальну стратифікацію обстежених дітей за кількістю зафіксованих у них епізодів ГРІ протягом попереднього року життя. Щодо досліджених факторів, то їх наявність, як і при проведенні кореляційного аналізу, кодувалась у статистичній програмі меншим значенням,

Таблиця 5

Відношення шансів приналежності обстежених дітей до підгрупи з частішими гострими респіраторними інфекціями щодо врахованих факторів ризику

Фактор ризику	ВШ (95% ДІ)	Асимптотична значущість (p)	
		за Кокре- ном	за Манте- лем–Хенце- лем
Стать	1,332 (0,793–2,236)	0,278	0,340
Проживання в місті*	2,048 (1,216–3,447)	0,006	0,010
Пасивний вплив тютюнового диму*	2,537 (1,509–4,267)	<0,001	<0,001
Контактування з домашніми тваринами	1,607 (0,963–2,683)	0,068	0,091
Килим(и) на підлозі в кімнаті, де мешкає дитина	1,269 (0,764–2,111)	0,357	0,430
Грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження*	2,868 (1,681–4,895)	<0,001	<0,001
Відсутність індивідуального посуду в дитини*	1,875 (1,121–3,138)	0,016	0,023
Використання пустишок (для дітей віком до 36 міс)	1,190 (0,415–3,412)	0,745	0,954
Відвідування дитячого садка (для дітей віком від 30 міс)*	1,941 (1,085–3,473)	0,024	0,035
Відвідування центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)	1,201 (0,685–2,107)	0,522	0,621
Відвідування дитячого садка і центру розвитку дитини (для дітей віком від 30 міс)*	1,881 (1,051–3,366)	0,032	0,047
Старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив*	2,814 (1,662–4,763)	<0,001	<0,001
Відтермінування планових профілактичних щеплень	1,318 (0,756–2,299)	0,330	0,408
Профілактичне застосування вітаміну D тривалістю 0–3 міс за попередній рік*	1,797 (1,074–3,006)	0,025	0,035
Лікувальне застосування антибіотиків за попередній рік (3 рази і більше)	0,964 (0,558–1,665)	0,894	0,995
Атопічний дерматит в анамнезі*	2,036 (1,195–3,470)	0,008	0,013
Медикаментозна алергія в анамнезі	1,372 (0,674–2,790)	0,382	0,494
Знижена концентрація Нв крові на час обстеження	0,224 (0,026–1,911)	0,139	0,277
Тривалі закрепи протягом попереднього року (понад 3 міс)*	2,152 (1,036–4,467)	0,036	0,060

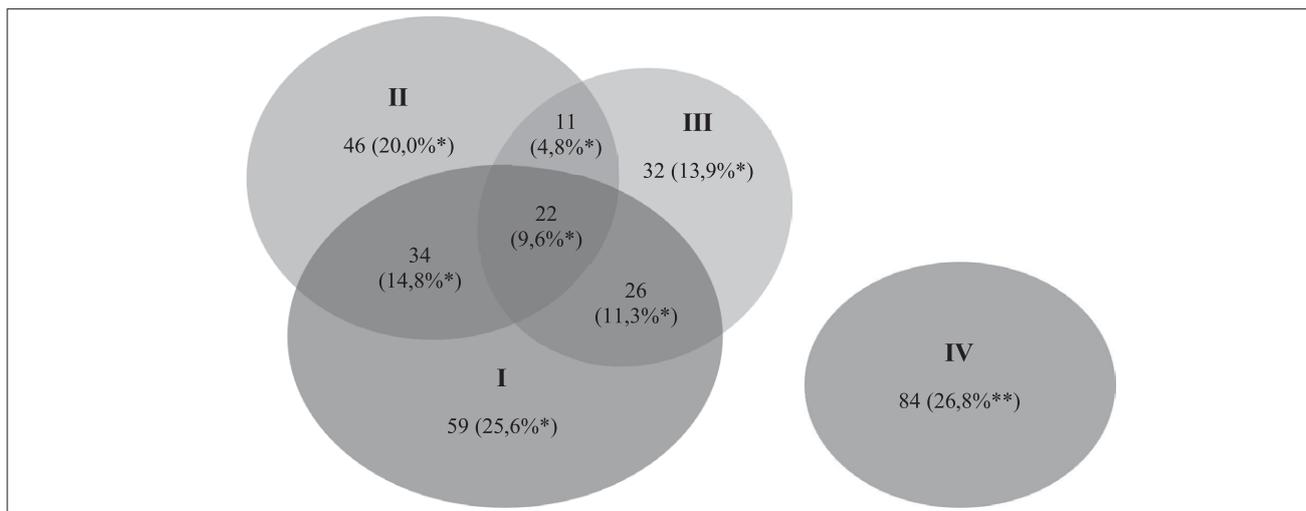
Примітка: * — статистично значущий фактор.

а відсутність — більшим, що є обов'язковою умовою для отримання релевантних результатів. Кодування пацієнтів за статевою ознакою, як і при проведенні кореляційного аналізу, було таким: «1» (хлопчики) і «2» (дівчатка).

Встановлено, що найвагомішими факторами ризику рекурентного перебігу ГРІ були: 1) грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження (ВШ=2,868; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,681–4,895); 2) старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив (ВШ=2,814; 95% ДІ: 1,662–4,763; $p<0,001$); 3) пасивний вплив тютюнового диму (ВШ=2,537; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,509–4,267); 4) проживання в місті (ВШ=2,048; $p=0,006$;

95% ДІ: 1,216–3,447); 5) атопічний дерматит в анамнезі (ВШ=2,036; $p=0,008$; 95% ДІ: 1,195–3,470). Як видно, за умови окремого впливу кожного із зазначених 5 факторів ризику ймовірність потрапляння дитини в підгрупу з більшою кількістю епізодів ГРІ підвищувалася більше ніж удвічі. Слід також відзначити суттєвий вплив деяких інших факторів ризику. Зокрема, відвідування пацієнтом дитячого садка, відсутність у дитини індивідуального посуду й відсутність або нетривалість застосування вітаміну D з профілактичною метою підвищували зазначену вище ймовірність відповідно на 94,1% ($p=0,024$), 87,5% ($p=0,016$) і 79,7% ($p=0,025$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Примітки: * — % розраховано серед дітей, які мали хоча б один із трьох врахованих факторів (n=230), ** — % розраховано серед усіх обстежених дітей (n=314); враховані фактори: I — старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив (n=141), II — пасивний вплив тютюнового диму (n=113), III — грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження (n=91), IV — відсутність усіх трьох врахованих факторів.

Рис. Діаграма Венна. Поєднання трьох найбільш значущих факторів ризику рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій за результатами визначення відношення шансів

Загалом, зафіксовано значущий вплив 10 із 19 врахованих факторів. Водночас кореляційний аналіз не показав взаємозалежності між кількістю пацієнтів, які перебували під впливом вивчених факторів ризику, і вірогідними значеннями ВШ для цих факторів ($p=-0,048$; $p=0,911$). Отже, поширеність врахованих постнатальних факторів ризику серед обстежених дітей не корелювала зі ступенем їхнього сприяння рекурентному перебігу ГРІ.

За допомогою діаграми Венна (рис.) наведено частоту поєднання трьох найбільш значущих факторів ризику рекурентного перебігу ГРІ, визначених за результатами розрахунку ВШ. Так, комбінування фактора наявності в сім'ї старшої дитини, яка відвідує організований дитячий колектив, з двома іншими факторами, а саме пасивним впливом тютюнового диму і нетривалим грудним вигодовування протягом 0–4 міс після народження, зафіксовано відповідно в 56 (24,4%) і 48 (20,9%) пацієнтів. Водночас комбінування факторів пасивного впливу тютюнового диму й нетривалого грудного вигодовування на першому році життя відзначено в 33 (14,4%) обстежених дітей. Поєднання всіх трьох врахованих факторів виявлено лише в 22 (9,6%) пацієнтів. Варто додати, що у 84 дітей, що становило 26,8% від їхньої загальної кількості, ці фактори були відсутніми. Зафіксовані результати є підставою для планування подальших досліджень взаємозв'язку між комбінуваннями окремих факторів ризи-

ку й підвищеною схильністю дітей дошкільного віку до РРІ.

Слід зазначити, що натеper не підлягає сумніву негативний вплив анемії щодо більш вираженої схильності дітей до РРІ [12,14,19]. Водночас відсутність підтвердження такого впливу серед обстежених пацієнтів може бути зумовлена як відносно невеликою кількістю дітей, у яких враховано результати автоматизованого клінічного дослідження крові — 85 (27,1%), так і поодинокими випадками діагностованої при цьому анемії — 8 (9,4%).

Заслуговує на увагу також виявлений вплив тривалого закрєпу, що є одним із проявів дисбалансу нормальної кишкової мікробіоти, на приналежність дитини до підгрупи з частішими ГРІ (ВШ=2,152; $p=0,036$; 95% ДІ: 1,036–4,467). При цьому слід зауважити, що вірогідність наведеного ВШ є майже пороговою, враховуючи значення нижньої межі його 95% ДІ і достатню асимптоматичну значущість, отриману лише за одним із двох використаних критеріїв. Такий результат може бути пояснений кількома обставинами. Зокрема, часті призначення антибіотиків дітям у разі повторних ГРІ вельми негативно позначаються на стані мікробіоти кишечника і верхніх дихальних шляхів, що призводить до порушення імунного гомеостазу. До того ж це спричиняє появу і/або підсилення в них антибіотикорезистентності. Обидва зазначені ефекти індукують функціонування вадливого кола — «інфекція→імунний дисба-

ланс→реінфекція», і, як наслідок, діти частіше хворіють на ГРІ [4,9]. У цьому аспекті доцільно також згадати про вітамін D, рівень якого в крові, як вже переконливо доведено, зворотно корелює з високою схильністю дітей до РРІ [1,11,21]. Натепер встановлено, що вітамін D модулює функцію кишкової мікробіоти, контролює вроджений і адаптивний імунітет кишечника й захищає епітеліальний бар'єр його слизової оболонки [2]. З огляду на перераховані відомості вивчення взаємозв'язку між захворюваністю на РРІ, функцією кишечника, станом кишкової мікробіоти і статусом вітаміну D в дітей дошкільного віку є актуальним напрямом подальших наукових досліджень.

Слід наголосити, що значущість багатьох досліджених дотепер різноманітних факторів ризику рекурентного перебігу ГРІ в дітей дошкільного віку не піддається жодному сумніву ані науковцями, ані практикуючими лікарями. Проте різні дослідження проведені із залученням різної кількості дітей різного віку, з велими варіативним комбінуванням врахованих факторів ризику і застосуванням неоднакових методів статистичної обробки даних. Окремі дослідження здійснені виключно на підставі інформації, наведеної в індивідуальних облікових медичних документах, а інші ґрунтувалися на результатах безпосереднього обстеження пацієнтів. Існує також певна ймовірність суб'єктивності інформації щодо наявності або відсутності факторів ризику РРІ в дітей у разі її отримання шляхом опитування їхніх батьків. І нарешті, останнім часом актуалізоване питання щодо необхідності застосування регіональних стандартів у визначенні критеріїв захворюваності дітей на РРІ [15]. З урахуванням наведених аргументів порівняльна оцінка отриманих у цьому дослідженні результатів із тими, що раніше опубліковані іншими дослідниками, не має належного обґрунтування.

Висновки

Отже, показано відмінність між віковими підгрупами обстежених дітей дошкільного

віку за кількістю епізодів ГРІ протягом їхнього попереднього року життя ($N=11,243$; $p=0,047$). Насамперед зафіксовано більшість ГРІ серед пацієнтів віком 36–71 міс порівняно з тими, вік яких перебував у межах 12–35 міс. Між шістьма стратифікованими віковими підгрупами дітей і встановленими в них клінічними діагнозами також виявлено слабку, але вірогідну кореляцію ($\phi_c=0,183$; $p=0,006$). Досліджені інтегральні показники рекурентного перебігу ГРІ – $ІнІ$ і $ІнР$ – зворотно корелюють із більшістю врахованих постнатальних факторів ризику, причому ступінь тісноти зв'язку для $ІнР$ є вищим, аніж для $ІнІ$. Водночас більшість цих факторів (10 із 19) окремо підвищують імовірність приналежності дітей до групи з частішими епізодами ГРІ. Найбільш значущими факторами виявилися наступні: грудне вигодовування тривалістю 0–4 міс після народження ($ВШ=2,868$; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,681–4,895); старша дитина в сім'ї, яка відвідує організований дитячий колектив ($ВШ=2,814$; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,662–4,763); пасивний вплив тютюнового диму ($ВШ=2,537$; $p<0,001$; 95% ДІ: 1,509–4,267). Поширеність вивчених факторів ризику РРІ серед дітей дошкільного віку не взаємопов'язана з їхньою значущістю щодо сприяння частішим епізодам ГРІ.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується розширити спектр поєданого вивчення різноманітних факторів ризику рекурентного перебігу ГРІ в дітей дошкільного віку із застосуванням різноманітних методів статистичного аналізу.

Фінансування. Дослідження проведено в межах виконання ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне) – «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1–14 років». Проведене наукове дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Akeredolu FD, Akuse RM, Mado SM, Yusuf R. (2021). Relationship Between Serum Vitamin D Levels and Acute Pneumonia in Children Aged 1–59 Months in Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics*. 67(1): fmaa101. doi: 10.1093/tropej/fmaa101.
2. Akimbekov NS, Digel I, Sherelkhan DK, Lutfor AB, Razzaque MS. (2020). Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview. *Acta histochemica et cytochemica*. 53(3): 33–42. doi: 10.1267/ahc.20011.
3. Asyiroh H, Setyoningrum RA, Fatmaningrum W, Utomo B. (2021). Risk Factors of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children Aged 3–60 Months at Primary Healthcare Centers (Puskemas) in Gresik.

- Jurnal Respirasi. 7(1): 8–13. doi: 10.20473/jr.v7-1.1.2021.8-13.
4. Ballarini S, Rossi GA, Principi N, Esposito S. (2021). Dysbiosis in Pediatrics Is Associated with Respiratory Infections: Is There a Place for Bacterial-Derived Products? *Microorganisms*. 9(2): 448. doi: 10.3390/microorganisms9020448.
 5. Chernyshova LI. (2018). Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture). *Sovremennaya pediatriya*. 3(91): 92–97. [Чернишова ЛІ. 2018). Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція). *Современная педиатрия*. 3(91): 92–97]. doi: 10.15574/SP.2018.91.92.
 6. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL et al. (2021). Prevention of recurrent respiratory infections. *Italian Journal of Pediatrics*. 47: 211. doi: 10.1186/s13052-021-01150-0.
 7. Chicoulaa B, Haas H, Viala J, Salvat M, Olives JP. (2017). How French general practitioners manage and prevent recurrent respiratory tract infections in children: the SOURIRRE survey. *International Journal of General Medicine*. 10: 61–68. doi: 10.2147/IJGM.S125806.
 8. Cuppari C, Colavita L, Miraglia Del Giudice M, Chimenz R, Salpietro C. (2020). Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 31; Suppl 24: 19–21. doi: 10.1111/pai.13160.
 9. Esposito S, Ballarini S, Argentiero A, Ruggiero L, Rossi GA, Principi N. (2022). Microbiota profiles in pre-school children with respiratory infections: Modifications induced by the oral bacterial lysate OM-85. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 12: 789436. doi: 10.3389/fcimb.2022.789436.
 10. Esposito S, Jones MH, Feleszko W et al. (2020). Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). *Microorganisms*. 8(11): 1810. doi: 10.3390/microorganisms8111810.
 11. Feketea G, Bocsan CI, Stanciu LA, Buzoianu AD, Zdrengha MT. (2020). The Role of Vitamin D Deficiency in Children with Recurrent Wheezing – Clinical Significance. *Frontiers in Pediatrics*. 8: 344. doi: 10.3389/fped.2020.00344.
 12. Fesenko MYe, Zyuzina LS, Fastovets MM, Kalyuzhka OO, Melashchenko OI. (2019). Acute Respiratory Recurrent Infections in Children. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 19(4): 34–38. [Фесенко МЄ, Зюзіна ЛС, Фастовець ММ, Калюжка ОО, Мелашченко ОІ. (2019). Гострі респіраторні рекурентні інфекції у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 19(4): 34–38]. doi: 10.31718/2077-1096.19.4.34.
 13. Kansen HM, Lebbink MA, Mul J et al. (2020). Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric Pulmonology*. 55: 3168–3179. doi: 10.1002/ppul.25042.
 14. Km R, Gupta V, Ahmad S, Ranhotra S, Issrani R, Prabhu N. (2015). Assessment of Anemia as a Risk Factor for Acute Lower Respiratory Tract Infections in Children: A Case-Control Study. *International Journal of Clinical Pediatrics*. *International Journal of Clinical Pediatrics*. 4(2–3): 149–153. doi: 10.14740/ijcp220w.
 15. Nagaraju K, Shah R, Ganapathy S et al. (2021). Practical Approach for the Diagnosis, Prevention, and Management of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children: Report from an Expert Closed-group Discussion. *Pediatric Infectious Disease*. 3: 105–112. doi:10.5005/jp-journals-10081-1321.
 16. Nicolai A, Frassanito A, Nenna R et al. (2017). Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Tract Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *The Pediatric infectious disease journal*. 36(2): 179–183. doi: 10.1097/INF.0000000000001385.
 17. Pasternak G, Lewandowicz–Uszyńska A, Królak–Olejnik B. (2020). Nawracające zakażenia dróg oddechowych u dzieci. [Recurrent respiratory tract infections in children]. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 49(286): 260–266. PMID: 32827422.
 18. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. (2016). Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 4(1): e31039. <https://doi.org/10.5812/pedinfect.31039>.
 19. Trandafir LM, Boiculese LV, Dimitriu G, Moscalu M. (2017). Recurrent respiratory tract infections in children. *E-Health and Bioengineering Conference (EHB)*. Sinaia, Romania. 741–744. doi: 10.1109/EHB.2017.7995530.
 20. Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II. (2023). A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 3(131): 13–21. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ, Савченко ІІ. (2023). Бутстреп-аналіз імунного статусу в дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями. *Сучасна педіатрія. Україна*. 3(131): 13–21]. doi: 10.15574/SP.2023.131.13.
 21. Voloshyn OM, Marushko YuV. (2022). Comprehensive Assessment of Vitamin D Status in Preschool Children Suffering from Recurrent Respiratory Infections. *Medical Science of Ukraine*. 18(1): 14–22. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ. (2022). Комплексна оцінка статусу вітаміну D у дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями. *Медична наука України*. 18(1): 14–22]. doi: 10.32345/2664-4738.1.2022.03.
 22. Zhou B, Niu W, Liu F et al. (2021). Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatric Research*. 90: 223–231. doi: 10.1038/s41390-020-01233-4.

Відомості про авторів:

Волошин Олександр Миколайович — к.мед.н., доц., докторант каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця; зав. каф. педіатрії з дитячими інфекціями ДЗ «Луганський державний медичний університет». Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, 36. <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>.
Стаття надійшла до редакції 27.07.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 618.2:611.018.4-055.25/26

**Т.Ю. Ляховська, А.М. Громова, О.М. Кетова,
Л.В. Смаглюк, А.В. Ляховська**

Особливості фізичного і статевого розвитку та стан кісткової тканини у дівчат підліткового віку

Полтавський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 91-99; doi: 10.15574/PP.2023.96.91

For citation: Liakhovska TYu, Hromova AM, Ketova OM, Smagliuk LV, Liakhovska AV. (2023). Features of physical and sexual development and the state of bone tissue in adolescent girls. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 91-99; doi: 10.15574/PP.2023.96.91.

У періоді статевого дозрівання формується репродуктивна система, закінчується фізичний розвиток організму підлітків, мінералізація кісткової тканини, накопичення кісткової маси.

Мета — оцінити фізичний, статевий розвиток і стан кісткової тканини в дівчат-підлітків із порушенням формування репродуктивної системи.

Матеріали та методи. Проведено клінічне обстеження 87 дівчат пубертатного віку. До основної групи залучено 47 дівчат із порушенням формування репродуктивної системи, до групи порівняння — 40 дівчат без такого порушення. Для оцінювання фізичного і статевого розвитку використано антропометрію, визначено конституційний тип, індекс маси тіла, статевий розвиток, мінеральну щільність кісткової тканини.

Результати. У дівчат основної групи вторинні статеві ознаки з'являлися дещо пізніше і мали менший ступінь вираженості, ніж у дівчат групи порівняння (10,2±1,0 бала проти 12,3±1,4 бала; $p<0,05$), астеничний тип будови тіла відмічався в 4 рази частіше, нормостенічний тип — у 2,2 рази рідше, ніж у дівчат групи порівняння ($p<0,01$). У дівчат-підлітків з астеничною будовою тіла тяжкі розлади менструальної функції спостерігалися у 2 рази частіше порівняно з дівчатами нормостенічного типу будови тіла. Дефіцит маси тіла визначався в 4,2 рази частіше в дівчат основної групи, ніж у дівчат групи порівняння ($p<0,01$). У 80,8% дівчат-підлітків із порушенням формування репродуктивної системи мінеральна щільність кісткової тканини була вірогідно меншою, ніж у фізіологічно здорових підлітків. У 55,3% спостережень в основній групі визначалася остеопенія різних ступенів тяжкості.

Висновки. У дівчат із порушенням формування репродуктивної системи спостерігається відставання фізичного розвитку і статевого дозрівання, мінеральна щільність кісткової тканини в них вірогідно менша, ніж у підлітків із фізіологічним перебігом статевого дозрівання. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнток, батьків пацієнток. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дівчата-підлітки, кісткова тканина, статеве дозрівання, фізичний розвиток, будова тіла, репродуктивна система.

Features of physical and sexual development and the state of bone tissue in adolescent girls

T.Yu. Liakhovska, A.M. Hromova, O.M. Ketova, L.V. Smagliuk, A.V. Liakhovska

Poltava State Medical University, Ukraine

In the period of puberty the reproductive system formation takes place, the physical development of adolescents body, the mineralization of bone tissue, and the accumulation of bone mass come to an end.

Purpose — to assess the physical, sexual development and state of the bone tissue in adolescent girls with violation of the reproductive system formation.

Materials and methods. A clinical examination of 87 girls of pubertal age was carried out, the study group included 47 girls with violation of the reproductive system formation. The comparison group consisted of 40 girls without such violation. Anthropometry was used to assess physical and sexual development, constitutional type, body mass index, sexual development, and mineral density of bone tissue were determined.

Results. Secondary sexual characteristics were found to appear later and have a lower degree of expression in girls of the study group compared to the comparison group (10.2±1.0 points vs. 12.3±1.4 points, $p<0.05$). Asthenic type of body structure was found 4 times more often, normosthenic type — 2.2 times less often than in girls of the comparison group ($p<0.01$). Severe disorders of menstrual function occurred 2 times more often in girls with an asthenic body structure compared to girls with a normosthenic body structure. Deficit body weight in girls of the study group was determined 4.2 times more often in girls of the study group than in the comparison group ($p<0.01$). In 80.8% of adolescent girls with a violation of the reproductive system formation, the mineral density of bone tissue was significantly lower than in the comparison group. In 55.3% of subjects of the main group, osteopenia of various degrees of severity was determined.

Conclusions. Adolescent girls with disorders of the reproductive system formation were found a delay in physical development and puberty. The mineral density of bone tissue was significantly lower than in adolescents with a physiological puberty.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

The study protocol was approved by the Local ethics committees of the institutions mentioned in the paper. An informed parental consent was obtained for the study in children.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: bone tissue, puberty, physical development, body structure, reproductive system.

Вступ

Здоров'я жінки взагалі та його невід'ємний компонент — репродуктивне здоров'я значною мірою визначається умовами її розвитку в утробі матері, у періоді новонародженості, дитинства та в підлітковому віці. Формування репродуктивної системи починається в ранньому антенатальному періоді. Наступні етапи її розвитку — періоди дитячого і підлітково-

го віку. Саме вони є визначальними у формуванні репродуктивної системи. У зв'язку з цим зростає необхідність охорони здоров'я саме в підлітковому віці. Збереження та зміцнення здоров'я підростаючого покоління входить до кола пріоритетних питань державної політики України [6,16].

Статеве дозрівання дівчат є складним біологічним процесом, який забезпечує перехід

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

від ювенільного стану до дорослого. Саме в пубертатному періоді в дівчат починають вироблятися гормони, починає функціонувати вісь «гіпоталамус-гіпофіз-яєчники». Це приводить до так званого «стрибка росту»: росту тіла в довжину, накопичення підшкірної жирової клітковини, збільшення маси тіла. Наступним етапом є поява вторинних статевих ознаки, встановлення регулярного менструального циклу, накопичення кісткової маси, мінералізація кісткової тканини [10,20].

Для надання медичної допомоги дітям і підліткам особливо необхідними є знання періоду статевого дозрівання підлітків. Для визначення типу будови тіла, особливостей росту і розвитку організму застосовується антропометрія. За її допомогою досліджуються поєднані критерії біологічного віку: зони окостеніння, прорізування зубів, конституційний фенотип, вторинні статеві ознаки. Крім того, вікова антропометрія вивчає мінливість структур і функцій організму протягом індивідуального розвитку, важливу роль відіграють генетичні фактори та вплив зовнішнього середовища [14]. Необхідно вказати, що не існує точних розроблених критеріїв для встановлення типу будови тіла, визначаються проміжні типи конституції, тому існують певні розбіжності у використанні соматометра. У зв'язку з цим у лікарській практиці для встановлення типу будови тіла користуються індексом Пінья, згідно з яким визначаються астеничний, нормостенічний та гіперстенічний типи будови тіла. Як показав проведений аналіз літературних джерел, деякі науковці показують взаємозв'язок між соматотипом дівчат-підлітків і ступенем статевого дозрівання [4,12,14].

Слід зауважити, що проблема зниження міцності та щільності кісток скелета, зокрема остеопенія і остеопороз, характерні людям старшого віку. Сучасні дані наукових досліджень свідчать, що від мінералізації та стану кісткової тканини саме в підлітковому віці залежить розвиток остеопенії в осіб похилого віку [4]. Науково доведено, що близько 86% кісткової маси дорослої людини накопичується у віці до 14 років і протягом 2–3 років після першої менструації. Період моделювання та мінералізації альвеолярної кістки проходить до 20 років і тісно пов'язаний з функціонуванням гіпоталамо-гіпофізарної системи [10,14]. У підлітковому віці спостерігається становлення менструальної функції та остаточне фор-

мування репродуктивної системи, різко збільшується виділення жіночих статевих гормонів, зокрема естрогенів [15]. За умови достатнього продукування естрогенів відмічається їхній позитивний вплив на процеси остеогенезу кісткової тканини [18]. Порушення функціонального стану системи «гіпоталамус-гіпофіз-статеві залози» призводить до погіршення процесів мінералізації кісткової тканини скелета та альвеолярної кістки, а також до формування низького піку кісткової маси [2,15,17]. Як вказують деякі дослідники, мінералізація кісток і мінеральна кісткова щільність корелюють із масою тіла, віком початку менструації, менструальною функцією. Проте такі дані в літературі малочисельні і переважно стосуються дівчат-підлітків, які професійно займаються спортом [1,19]. У таких підлітків частіше діагностуються затримка статевого розвитку, олігоменорея, аменорея, аномальні маткові кровотечі та зниження мінеральної щільності кісткової тканини [9,10,19].

Тобто найважливіші зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини спостерігаються в період статевого дозрівання, перебіг якого впливає на подальше формування і стан кісткової тканини протягом усього життя. Тому методи профілактики є найефективнішими в цей віковий період [16].

Максимальне накопичення кісткової маси за фізіологічного перебігу періоду статевого дозрівання співпадає зі «стрибком» пубертатного росту. Про його завершення в підлітків свідчить поява менархе [4]. Проте частота порушень формування репродуктивної системи становить від 12% до 37% [7,21]. Згідно з показниками Центру медичної статистики МОЗ України, у 2013 р. порушення менструального циклу діагностовані вперше у 17 833 підлітків (15–17 років), або 29,11 на 1000 дівчат [3,6]. Серед гінекологічної патології в дівчат підліткового віку частота аномальних маткових кровотеч коливається в межах від 20% до 37% і становить понад 50% усіх звернень до лікаря-гінеколога дитячого і підліткового віку [7,13,16].

За даними літературних джерел, у структурі гінекологічних захворювань із порушеннями становлення менструальної функції серед дівчат-підлітків перше місце посідають нерегулярні менструації та аменорея (до 45%), друге — ювенільні маткові кровотечі (до 20%), третє в обох вікових групах — порушення менструальної функції на тлі гіпоталамічного синдрому та

дисменорея (10%) [2,3,5]. Слід зауважити, що під час усього періоду статевого дозрівання, який триває близько 10 років (від 8–9 років до 17–18 років) репродуктивна система досить чутлива до дії несприятливих факторів як зовнішнього, так і внутрішнього [6,8,13].

Отже, період статевого дозрівання є критичним у житті жінки, адже від гармонічного розвитку організму дівчини, фізіологічного становлення менструального циклу, відсутності гінекологічної захворюваності залежить формування жіночої репродуктивної системи, здатність до виношування вагітності та народження здорових дітей. Проте в доступній літературі ми не знайшли робіт, присвячених вивченню безпосередньо типу будови тіла, стану кісткової тканини у зіставленні з формуванням репродуктивної системи, що обумовило актуальність теми та спонукало до детального вивчення цього питання.

Мета дослідження — оцінити фізичний, статевий розвиток і стан кісткової тканини в дівчат-підлітків із порушенням формування репродуктивної системи.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено клінічне обстеження 87 дівчат пубертатного віку, які мешкають у м. Полтаві. Усіх обстежених поділено на дві групи. До основної групи залучено 47 дівчат, які перебували на диспансерному обліку в лікаря-гінеколога дитячого та підліткового віку в дитячих поліклініках м. Полтави; до групи порівняння — 40 дівчат без порушення формування статевої системи. Середній вік обстежених основної групи становив $15,4 \pm 2,03$ років, а осіб групи порівняння — $15,6 \pm 1,87$ років.

Проведено клінічний огляд (зібрано скарги та анамнез, проведено зовнішній огляд, оцінено загальний статус дівчат-підлітків).

Для оцінювання фізичного розвитку дівчат виміряно зріст (см), масу тіла (кг), довжину тулуба (зріст у позиції сидячи, см), ширину плечей (см), окружність грудної клітки (см), стегон (см), зап'ястя (см). Використано стандартизований набір антропометричних інструментів — медичні терези, медичний штанговий антропометр Мартіна, вимірювальну стрічку [19].

Конституційний тип дівчат визначено на основі індексу Пінье, використовуючи дані соматометрії. Індекс Пінье розраховано за формулою:

$$\text{Індекс Пінье} = L - (P + T),$$

де L — довжина тіла (см), P — маса тіла (кг), T — окружність грудної клітки (см).

Залежно від величини індексу Пінье всіх обстежених дівчат поділено на три соматотипи: гіперстенічний (індекс — менше 10), нормостенічний (від 10 до 30), астенічний (більше 30) [14].

Відповідність маси тіла дівчини до її зросту оцінено за індексом Кетле, або індексом маси тіла (ІМТ), який визначено за формулою:

$$IMT = \frac{m}{l^2} \times 100$$

де m — маса тіла (кг), l — зріст (м).

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (1991), значення ІМТ менше $18,5 \text{ кг/м}^2$ прийнято як дефіцит маси тіла; $18,5\text{--}25 \text{ кг/м}^2$ — як нормальну масу тіла; понад 25 кг/м^2 — як надмірну масу тіла [14].

Статевий розвиток дівчат оцінено за формулою:

$$\text{Статевий розвиток} = P_b + A_x + M_a + M_e,$$

де P_b — ріст волосся під пахвами; A_x — ріст волосся на лобку; M_a — розвиток молочних залоз; M_e — вік початку першої менструації (менархе).

Кожний показник оцінено за 4-бальною шкалою — 0–1–2–3. Кожна ознака мала свій коефіцієнт для вимірювання: P — 0,3, A_x — 0,4, M_a — 1,2, M_e — 2,1. Отримані дані сумували, а за ними оцінювали статевий розвиток дівчат обох груп.

Мінеральну щільність кісткової тканини визначено методом ультразвукової денситометрії дистального відділу променевої кістки і середньої фаланги третього пальця руки на скринінговому денситометрі «Omnisense 7000S» (Італія, ступінь точності — не менше 0,25–0,5%, похибка у відтворюваності результатів з однієї ділянки кістки — не вище 0,4–0,81%) з обробкою результатів за допомогою програмного забезпечення «Sunlight Medical». Вимірювання проведено на правій і лівій руках, враховано середнє значення показників. Оцінено показник SOS — швидкість поширення ультразвуку кістковою тканиною (м/с), а також показник T-Score — різницю між показниками мінеральної кісткової маси і щільності кісткової тканини в обстежених дівчат і середньою теоретичною нормою того самого віку, вираженого як частина стандартного відхилення. Значення показника T-Score вище 0 вказує на відсутність порушень мінеральної щільності кісткової тканини в дів-

Таблиця 1

Антропометричні показники дівчат основної групи і групи порівняння

Параметр, що визначався	Група		Рівень вірогідності (p)
	основна (n=47)	порівняння (n=40)	
Зріст (см)	169,5±5,21	162,9±6,35	<0,05
Маса тіла (кг)	56,7±6,36	51,8±6,72	<0,05
Довжина тулуба (см)	83,8±3,11	85,7±2,98	>0,05
Ширина плечей (см)	34,6±1,83	36,9±1,38	>0,05
Окружність грудної клітки (см)	82,4±5,77	88,1±6,04	<0,05
Окружність стегон (см)	86,5±6,94	92,9±5,85	<0,05
Окружність зап'ястя (см)	14,2±0,69	14,5±0,71	>0,05
Окружність гомілки (см)	23,8±1,76	24,5±2,19	>0,05

чат-підлітків (зелена зона результатів). Дефіцит кісткової маси менше 10%, тобто значення показника T-Score від 0 до -1,0, що також знаходиться в зеленій зоні, для підліткового віку вважається фізіологічним і вказує на активні процеси росту і ремоделювання кісткової тканини. Значення показника T-Score менше -1,0 означає недостатню мінеральну щільність кісткової тканини та вказує на остеопенію.

У протоколі дослідження наведено кольорове маркування отриманих результатів. Зелена зона свідчить про нормальну мінеральну щільність кісткової тканини. Жовта зона вказує на остеопенію I ступеня — дефіцит кісткової маси від 10% до 15% (показник T-score — від -1,0 до -1,5), II ступеня — дефіцит кісткової маси від 15% до 25% (показник T-score — від -1,5 до -2,5). Дефіцит кісткової маси від 25% до 30% вказує на остеопенію III ступеня, від 30% — на остеопороз (червона зона).

Отримані в процесі обстеження пацієнтів кількісні показники оброблено методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) і помилок середніх значень (m) у групах обстежених осіб. Відмінності прийнято вірогідними за загальноприйнятою у медико-біологічних дослідженнях імовірністю помилки $p < 0,05$.

Для оцінювання вірогідності відмінностей напівкількісних та якісних показників розраховано непараметричний критерій U Манна-Уїтні як непараметричний аналог t-критерію Стьюдента.

Обчислення проведено на персональному комп'ютері з використанням програм «Microsoft Excel 2003» і «SPSS for Windows. Release 13.0».

На проведення дослідження в кожній дівчині віком від 15 років отримано письмову інформовану згоду, а в дівчат віком до 15 років, крім їхньої згоди, — письмову згоду батьків. Дослі-

дження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених дівчат основної групи з аномальними матковими кровотечами було 36 (76,6%) дівчат (серед них 27 (57,5%) дівчат з ювенільними матковими кровотечами, 9 (19,1%) — з гіпоменструальним синдромом), 5 (10,6%) — з дисменореєю, із затримкою статевого розвитку — 6 (12,8%) осіб.

Проведено антропометричне дослідження дівчат обох груп, яке дало змогу визначити середні антропометричні показники будови тіла дівчат для оцінювання фізичного розвитку і визначення конституційного соматотипу. Отримані дані наведено в таблиці 1.

За отриманими даними, зріст, маса тіла, окружність грудної клітки та стегон дівчат обох груп мали вірогідні відмінності ($p < 0,05$). Середні показники довжини тулуба, ширини плечей у дівчат основної групи хоча і були дещо меншими, проте вірогідної різниці між ними не встановлено. Між іншими вимірюваними антропометричними параметрами у двох групах дівчат чіткої вірогідної різниці не виявлено.

Також розраховано ІМТ, що визначається співвідношенням маси тіла до зросту і дає змогу оцінити гармонію будови тіла дівчат. 15 (31,9%) дівчат основної групи мали значення ІМТ у межах норми — $21,8 \pm 1,62$ кг/м². У групі порівняння в більшості (33 (82,5%)) дівчат встановлено пропорційність зросту та маси тіла, ІМТ становив у середньому $22,3 \pm 2,85$ кг/м². За отриманими даними, нормальна маса тіла вірогідно частіше визначалася в дівчат без порушення формування статевої системи, при чому її поширеність перевищува-

Таблиця 2

Особливості статевого дозрівання дівчат-підлітків основної групи і групи порівняння

Показник, що визначався (бали)	Група		Рівень вірогідності (р)
	основна (n=47)	порівняння (n=40)	
P – ріст волосся на лобку	1,0±0,2	1,1±0,3	>0,05
Ax – ріст волосся під пахвами	1,4±0,4	1,4±0,3	>0,05
Ma – розвиток молочних залоз	2,7±0,3	3,6±0,4	<0,05
Me – вік початку менархе	5,1±0,3	6,2±0,4	<0,05
Сумарний показник	10,2±1,0	12,3±1,4	<0,05

ла показники дівчат основної групи у 2,6 рази ($p<0,01$).

У більшості (25 (53,2%)) осіб основної групи ІМТ був значно меншим за норму ($17,6\pm 0,83$ кг/м²), що відповідало дефіциту маси тіла, а в групі порівняння таких дівчат було лише 5 (12,5%), про що свідчить середнє значення ІМТ, яке становило $17,9\pm 0,54$ кг/м² ($p<0,01$), тобто недостатність маси тіла відмічалася в 4,2 рази частіше в дівчат основної групи, ніж у групі порівняння ($p<0,01$). Надлишкова маса тіла спостерігалася в 7 (14,9%) дівчат основної групи, у яких ІМТ в середньому становив $28,3\pm 2,46$ кг/м², та 2 (5%) особи групи порівняння мали надлишкову масу з показником ІМТ $27,1\pm 0,96$ кг/м², що майже в 3 рази рідше ($p<0,01$).

За отриманими даними, серед дівчат основної групи найчастіше спостерігалися астенічний та нормостенічний соматотипи, найрідше – гіперстенічний. Нормостенічний конституційний тип проявлявся гармонійним статевим дозріванням. Так, у 24 (51,1%) дівчат відмічався астенічний тип статури (індекс Пінье – $33,8\pm 3,07$), у 7 (14,9%) – гіперстенічний тип (індекс Пінье – $8,4\pm 1,76$), у 16 (34%) – нормостенічний тип (індекс Пінье – $22,1\pm 2,11$).

У групі порівняння нормостенічний тип (індекс Пінье – $24,1\pm 1,98$) відмічався найчастіше – у 30 (75%) осіб, тоді як гіперстенічний (індекс Пінье – $7,9\pm 1,84$) – у 5 (12,5%) дівчат, астенічний (індекс Пінье – $32,5\pm 0,81$) – також у 5 (12,5%) осіб. За отриманими даними, дівчат астенічної статури було в 4 рази більше в основній групі, ніж у групі порівняння ($p<0,01$), тоді як дівчат нормостенічної будови тіла було у 2,2 рази більше серед дівчат групи порівняння ($p<0,01$). Гіперстенічний тип статури визначався з майже однаковою частотою ($p>0,05$). Так, серед дівчат з астенічною будовою тіла превалювали дівчата з недостатністю маси тіла (18 (38,3%)) і траплялися дівчата з нормальним співвідношенням росту та маси

(7 (14,3%); $p<0,05$). Не встановлено вірогідного кореляційного зв'язку між нормостенічним типом статури дівчат та ІМТ. Відмічено, що в дівчат нормостенічного соматотипу нейроендокринний і гіпоменструальний синдроми відмічались набагато рідше, що є одним із факторів їхнього гармонійного фізичного розвитку.

У ході клінічного обстеження дівчат обох груп оцінювався статевий розвиток відповідно до вікових стандартів. Дані про перебіг статевого дозрівання дівчат обох груп наведено в таблиці 2.

За показниками оволошіння під пахвами і на лобку дівчата групи порівняння дещо випереджали однолітків основної групи, проте різниця за цими показниками була не вірогідною ($p>0,05$). За розвитком молочних залоз дівчата групи порівняння вірогідно відставали від осіб основної групи ($p<0,05$). Найбільша різниця відмічалася за показником віку початку менархе, середній бал у дівчат основної групи порівняння становив $5,1\pm 0,3$, а в групі порівняння – $6,2\pm 0,4$ ($p<0,05$). У цілому оцінка вираження статевих ознак у дівчат основної групи в середньому становила $10,2\pm 1,0$ бали, а в осіб групи порівняння – $12,3\pm 1,4$ бали ($p<0,05$). Таке відставання в підлітків основної групи можна пояснити тим, що серед них було більше (24 (49,0%)) дівчат з астенічною будовою тіла, ніж у групі порівняння (5 (11,9%) дівчат), а також було 6 (12,8%) осіб із затримкою статевого розвитку, у групі порівняння таких дівчат не було.

Проведено порівняльний аналіз клінічних проявів розладів формування репродуктивної системи залежно від типу будови тіла серед дівчат-підлітків основної групи.

Дані основних клінічних проявів порушення репродуктивної функції в дівчат основної групи наведено в таблиці 3. У дівчат із нормостенічною будовою тіла переважали функціональні порушення формування репродуктивної системи, що проявлялися ювенільними

Таблиця 3

Основні клінічні прояви порушень формування репродуктивної системи дівчат-підлітків основної групи з різним типом будови тіла

Параметр, що визначався	Тип будови тіла					
	астенічний (n=24)		нормостенічний (n=16)		гіперстенічний (n=7)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ювенільні маткові кровотечі	12	50	12	75	3	42,5
Гіпоменструальний синдром	5	20,8	2	12,5	1	14,3
Дисменорея	3	12,5	2	12,5	1	14,3
Затримка статевого дозрівання	4	16,7	–	–	2	28,6
Усього	24	100	16	100	7	100

матковими кровотечами – у 12 (75%) осіб, дисменореєю – у 2 (12,5%) осіб. Більш виражені розлади репродуктивної функції відмічалися в дівчат астенічної будови тіла (гіпоменструальний синдром – у 5 (20,8%) дівчат, затримка статевого розвитку – у 4 (16,7%) осіб) та гіперстенічної статури (в 1 (14,3%) і 2 (28,6%) осіб, відповідно). У дівчат із нормостенічним типом будови тіла гіпоменструальний синдром спостерігався у 2 (12,5%) осіб, а затримка статевого дозрівання не спостерігалася взагалі.

Окремі дослідники відмічають, що в підлітків астенічної будови тіла частота порушень менструального циклу, ювенільних маткових кровотеч також вірогідно вища, причому дівчата астенічної тілобудови страждають переважно на порушення менструального циклу за типом гіперменореї, пройоменореї і альгоменореї; нормостенічної – за типом гіперменореї і опсоменореї; а гіперстенічного – за типом олігоменореї та альгоменореї. Однією з причин затримки формування репродуктивної системи може бути дефіцит маси тіла за рахунок зменшення маси жирового компонента тіла дівчат [20]. Відомо, що досягнення піку маси тіла (коли жировий прошарок становить 22% від загальної маси тіла) відбувається під впливом андрогенів, які продукуються наднирниками, та естрогенів, які виробляються яєчниками [8,13,18].

Окремі дослідники відмічають, що в підлітків астенічної будови тіла частота порушень менструального циклу, ювенільних маткових кровотеч також вірогідно вища, причому дівчата астенічної тілобудови страждають переважно на порушення менструального циклу за типом гіперменореї, пройоменореї і альгоменореї; нормостенічної – за типом гіперменореї і опсоменореї; а гіперстенічного – за типом олігоменореї та альгоменореї. Однією з причин затримки формування репродуктивної системи може бути дефіцит маси тіла за рахунок зменшення маси жирового компонен-

та тіла дівчат [20]. Відомо, що досягнення піку маси тіла (коли жировий прошарок становить 22% від загальної маси тіла) відбувається під впливом андрогенів, які продукуються наднирниками, та естрогенів, які виробляються яєчниками [8,13,18].

Отже, вторинні статеві ознаки в дівчат-підлітків основної групи з'являлися дещо пізніше та були виражені меншою мірою, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Дівчата астенічної будови тіла основної групи вірогідно частіше мали більше виражені розлади менструальної функції порівняно з дівчатами нормостенічного типу будови тіла ($p < 0,05$). Отримані дані вказали на пізніший початок статевого дозрівання та засвідчили порушення формування репродуктивної системи в дівчат-підлітків основної групи.

Для визначення мінеральної щільності кісткової тканини в дівчат обох груп дослідження проведено ультразвукову денситометрію. За отриманими результатами, у дівчат групи порівняння швидкість поширення ультразвукової хвилі кістковою тканиною в середньому становила $4112,3 \pm 31,6$ м/с. Показник T-score у цій групі коливався в межах від -0,7 до 1,4, а середнє значення становило $+0,9 \pm 0,13$. На рисунку 1 наведено протокол ультразвукової денситометрії проксимальної фаланги середнього пальця дівчини підліткового віку групи порівняння. За даними рисунку 1, не виявлено порушень мінеральної щільності кісткової тканини.

Показники мінеральної щільності кісткової тканини в основній групі були нижчими. Так, швидкість поширення ультразвуку кістковою тканиною становила $3823,2 \pm 24,37$ м/с і була вірогідно нижчою за показники дівчат групи порівняння ($p < 0,05$). Значення показника T-score у дівчат основної групи коливалися в межах від -4 (дефіцит мінеральної щільності кісткової тканини до 40%) до 0,2 (мінеральна щільність кісткової тканини на 2% біль-

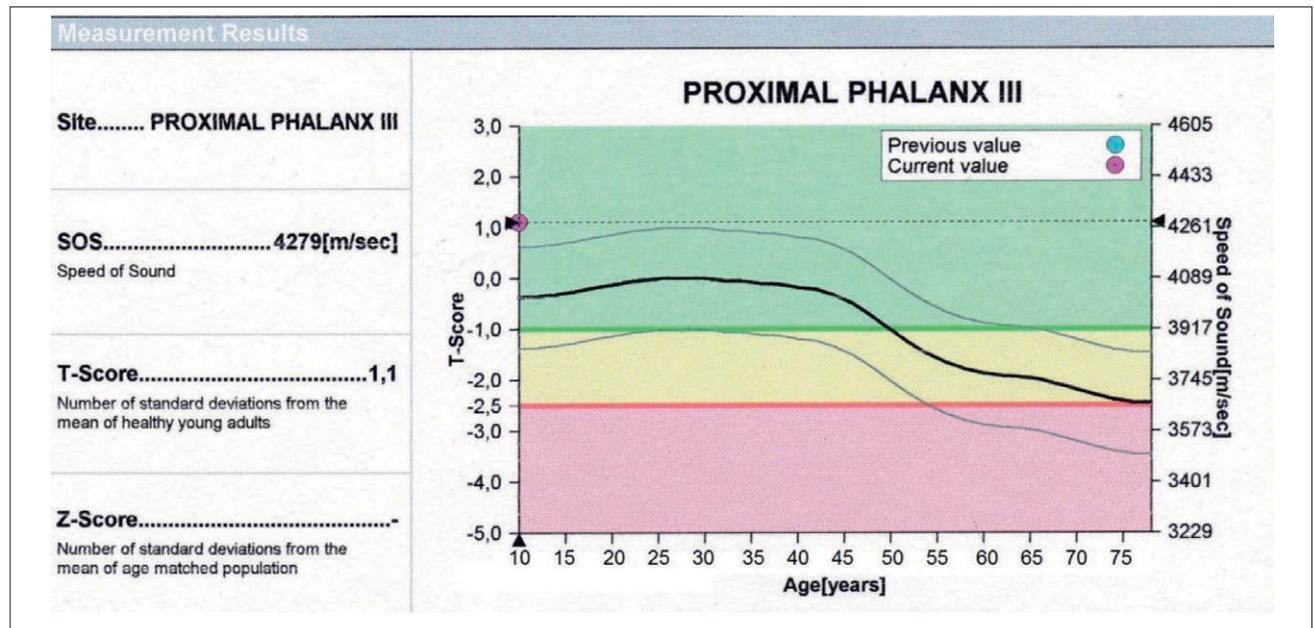


Рис. 1. Протокол денситометричного обстеження пацієнтки К., віком 15 років, група порівняння. Швидкість поширення ультразвукової хвилі — 4279 м/с, T-score = 1,1

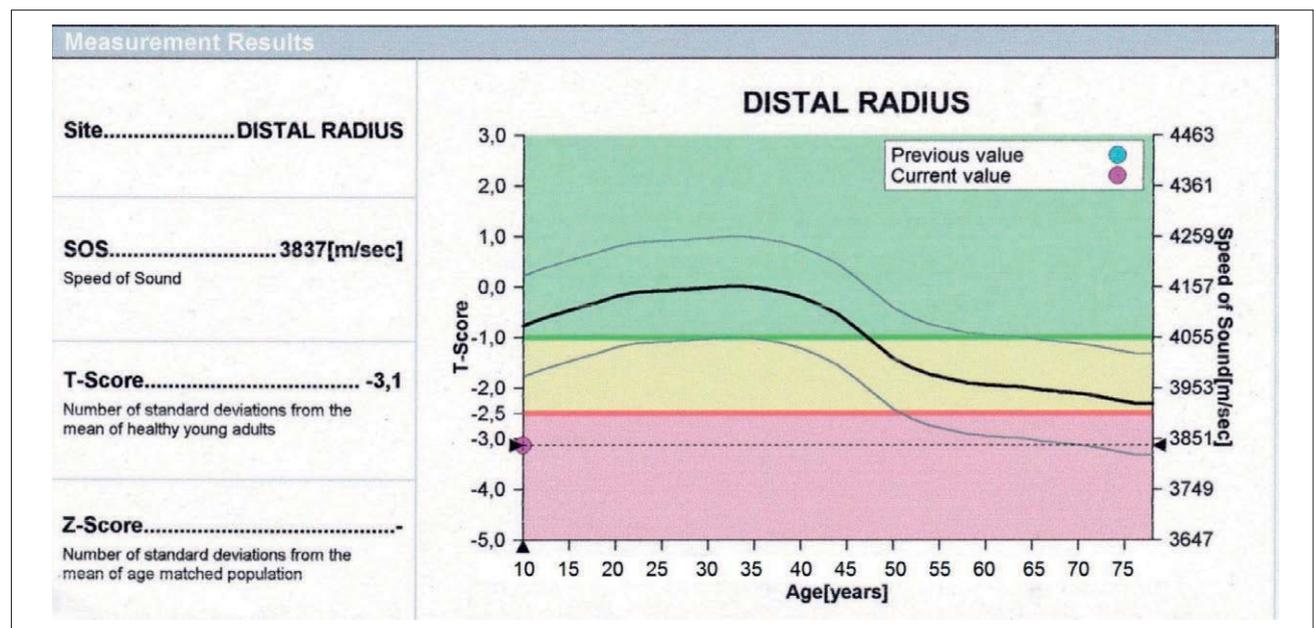


Рис. 2. Протокол денситометричного обстеження пацієнтки Н., віком 14 років, основна група. Швидкість поширення ультразвукової хвилі — 3851 м/с, T-score = -3,1. Знижена мінеральна щільність кісткової тканини. Дефіцит кісткової маси — 31%. Остеопенія II ступеня

ша за оптимальне значення) і в середньому становили $-1,23 \pm 0,18$. Такі значення показника в основній групі вказували на дефіцит кісткової маси, який виходив за межі фізіологічного для підліткового віку. Негативне значення показника T-score визначалося у 38 (80,8%) осіб основної групи, що вказує на знижену мінеральну щільність кісткової тканини для цього віку. Причому у 26 (55,3%) дівчат дефіцит кісткової маси становив більше 10%, що підтверджує наявність остеопенії. У групі порівняння лише в 15 (37,5%) дівчат спостерігалися від’ємні показ-

ники мінеральної щільності, але вони не виходили за межі фізіологічної норми для цього віку (дефіцит до 10%).

На рисунку 2 і 3 наведено протоколи ультразвукової денситометрії дівчат-підлітків основної групи.

Аналіз результатів проведеного дослідження виявив відмінності мінеральної щільності кісткової тканини в дівчат обох груп спостереження. У 38 (80,8%) підлітків основної групи спостерігалося зниження мінеральної щільності кісткової тканини відносно групи порівняння

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

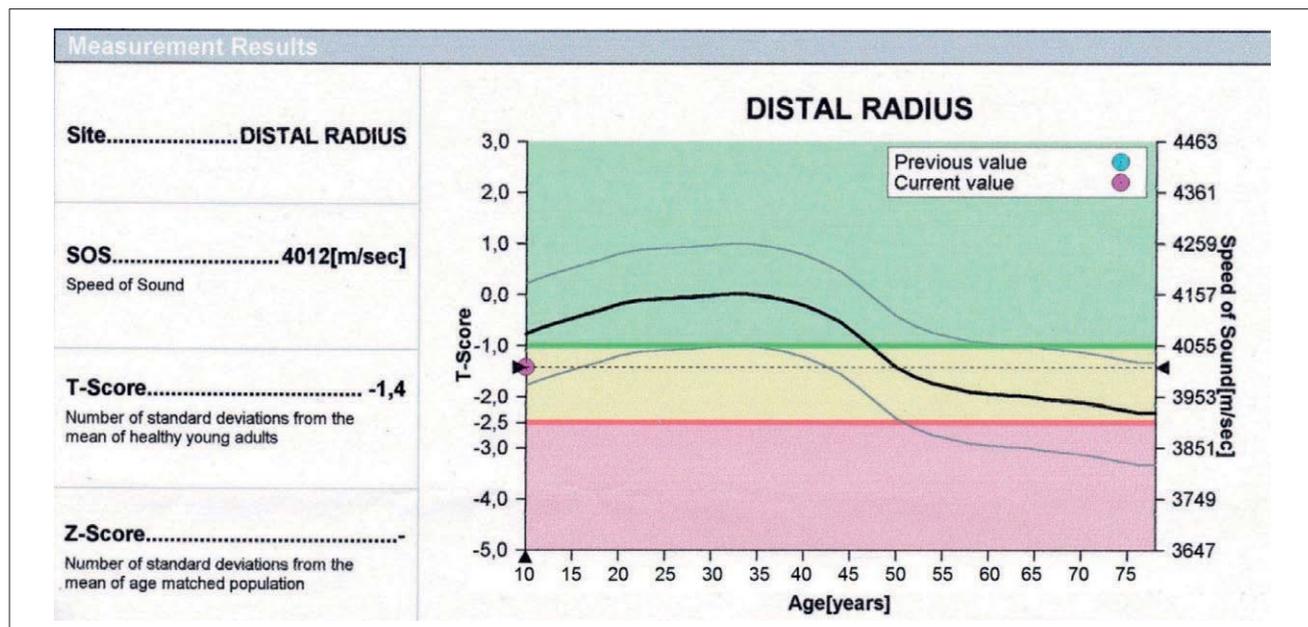


Рис. 3. Протокол денситометричного обстеження пацієнтки Ц., віком 16 років, основна група. Швидкість поширення ультразвукової хвилі — 4015 м/с, T-score = -1,4. Дефіцит кісткової маси — 14%. Остеопенія I ступеня

($p < 0,01$). Остеопенія різного ступеня тяжкості визначалася у 26 (55,3%) дівчат із порушенням формування репродуктивної системи.

Окремі дослідники вважають, що мінералізація кісток і мінеральна кісткова щільність корелюють із показниками фізичного розвитку, стадіями статевого дозрівання і віком початку менструації. Проте такі дані в літературі малочисельні і стосуються дівчат-підлітків, які професійно займаються спортом. У цих дівчат вірогідно частіше спостерігається порушення менструального циклу, оліго-, аменорея, затримка пубертатного стрибка росту і зниження мінеральної щільності кісткової тканини [1,9]. Інші дослідники, навпаки, зазначають, що при різних варіантах порушення періоду статевого дозрівання мінеральна щільність кісткової тканини вірогідно нижча, ніж у здорових дівчат відповідного віку [7,8]. Отримані нами результати співпадають із даними, які вказують на наявність зв'язків між порушенням менструальної функції та знижен-

ням мінеральної щільності кісткової тканини [1,10,11].

Висновки

Проведений аналіз показав, що в дівчат основної групи вторинні статеві ознаки з'являлися дещо пізніше і мали менший ступінь вираження відповідно до групи порівняння ($p < 0,05$). В основній групі вірогідно частіше траплялися підлітки з астеничною будовою тіла, у яких були більше виражені розлади менструальної функції порівняно з дівчатами нормостенічного типу будови тіла ($p < 0,05$). У 80,8% дівчат-підлітків із порушенням формування репродуктивної системи мінеральна щільність кісткової тканини була вірогідно меншою, ніж у фізіологічно здорових підлітків. Отримані дані свідчать про пізніший початок статевого дозрівання та вказують на порушення формування репродуктивної системи в дівчат основної групи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Barron E, Cano Sokoloff N, Maffazioli GDN, Ackerman KE, Woolley R, Holmes TM et al. (2016, Mar). Diets High in Fiber and Vegetable Protein Are Associated with Low Lumbar Bone Mineral Density in Young Athletes with Oligoamenorrhea. *J Acad Nutr Diet.* 116(3): 481–489. doi: 10.1016/j.jand.2015.10.022.
- Berga S, Genazzani AR, Naftolin F, Petraglia F. (2019). Menstrual Cycle Related Disorders. *Frontiers in Gynecological Endocrinology.* 7(1): 225.
- Chaykivska EF, Tatarchuk TF, Zanko OV, Zakharenko NF, Silina NK. (2020). Statevyy rozvytok ta menstrualna funktsiya u divchat-pidlitkiv, yaki perenesly virusnyy hepatyt. *Reproduktyvna endokrynolohiya.* 5(55): 38–41. doi: 10.18370/2309-4117.2020.55.38-41.
- Fortuna IO. (2010). Stukturno-funktsionalniy stan kistkovoyi tkanyny i dynamika fizychnoho rozvytku u divchat pubertatnoho viku. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsiyi akusheriv-hinekologiv Ukrayiny:* 836-843.

5. Herasymova TV. (2017). Anomalni matkovi krovotechi pubertatnoho periodu. Medychni aspekty zdorovya zhinky. 6(111): 9–18.
6. Hromova AM, Liakhovska TYU, Ketova OM. (2023). Osnovy dytyachoyi ta pidlitkovoyi hinekologiyi. Poltava: 157.
7. Levenets SO, Nachotova TA, Novokhatska SV, Udovikova NO, Byelyayeva OE, Orlichenko VH. (2016). Diahnostyka i profilaktyka olihomenoreyi ta vtorynnoyi amenoreyi u divchat-pidlitkiv: metodychni rekomendatsiyi. Kyiv: Derzhavna ustanova «Instytut okhorony zdorovya ditey ta pidlitkiv Natsionalnoyi akademiyi medychnykh nauk Ukrayiny»: 28.
8. Liakhovska AV. (2015). Stan zubo-shchelepnoyi dilyanky u divchat z rozladamy reproduktyvnoyi funktsiyi z urakhuvanniam stanu kistkovoyi tkanyny. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2; 1(118): 34–40.
9. Maimoun L, Georgopoulos NA, Sultan C. (2019). Endocrine disorders in adolescent and young female athletes: impact on growth, menstrual cycles, and bone mass acquisition. J Clin Endocrinol Metab. 99(11): 4037–4050.
10. Mitchell DM, Tuck P, Ackerman KE, Cano Sokoloff N, Woolley R, Slattery M et al. (2015, Dec). Altered trabecular bone morphology in adolescent and young adult athletes with menstrual dysfunction. Bone. 81: 24–30. doi: 10.1016/j.bone.2015.06.021.
11. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M et al. (2020, Mar). Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. BMC Med. 24; 18(1): 72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x.
12. Rathod AD. (2016). Gynecological problems of adolescent girls attending outpatient department at tertiary care center with evaluation of cases of puberty menorrhagia requiring hospitalization. J Obstet Gynaecol India. 66(1): 400–406.
13. Silina NK. (2015). Dysmenoreya u populyatsiyi pidlitkiv. Reproduktyvna endokrynologiya. 4(24): 26–30.
14. Smahlyuk LV, Voronkova HV, Karasyunok AU, Liakhovska AV, Soloveyu KO. (2019). Mizdisciplinarniy pidhdo diagnostiki nepravilnogo prikusu (oglyad). Wiad Lek. 72(5): 918–922.
15. Tatarchuk TF, Shkiryak–Nyzhnyk ZA, Silina NK, Kaluhina LV. (2014). Aktualni pytannya zdorovya divchat-pidlitkiv Ukrayiny. Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsiyi akusheriv-hinekologiv Ukrayiny. 1–2: 297–300.
16. Tatarchuk TF. (2018). Predyktory porushennya reproduktyvnoho zdorovya. Reproduktyvna endokrynologiya. 5(43): 62–67.
17. Tritos NA, Klibanski A. (2019). Prolactin and Its Role in Human Reproduction. Yen Jaffe’s Reprod Endocrinol: 58–74.e8. doi: 10.1016/B978-0-323-47912-7.00003-2.
18. Tsyar YV. (2018). Peculiarities of the course of puberty age of girls with menstrual dysfunction. Bukovynian Medical Bulletin. 22(2): 109–112.
19. Vescovi JD, Van Heest JL. (2016, Aug). Case study: impact of inter- and intra-day energy parameters on bone health, menstrual function, and hormones in an elite juniorfemale triathlete. Int J Sport Nutr. Exerc. Metab. 26 (4): 363–369.
20. Vovk IB, Kornatska AH, Peterburzhska BF. (2019). Normalizatsiya porushen menstrualnoyi funktsiyi u divchat-pidlitkiv – zaporuka zberezheniya reproduktyvnoho zdorovya u zhinok. Zdorovya Ukrayiny. 2: 27–35.
21. Yuzko OM. (2016). Reproduktyvne zdorovya zhinky: medykosotsialni aspekty. Zdorove. 6: 3–6.

Відомості про авторів:

Ляховська Тетяна Юрївна — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

<https://orcid.org/0000-0002-5001-406X>.

Громова Антоніна Макарівна — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства і гінекології № 1 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

<https://orcid.org/0000-0002-7396-7023>.

Кетова Олена Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

<https://orcid.org/0000-0002-9538-0784>.

Смаглюк Любов Вікентіївна — д.мед.н., проф., зав. каф. ортодонції Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-7030-8313>.

Ляховська Анастасія Віталіївна — к.мед.н., доц. каф. ортодонції Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-7268-9551>.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 616.98-053.31:578.834

Г.І. Іщенко

Психоемоційні розлади у вагітних та породіль. Аналітичний огляд та практичні сторони проблеми в Україні

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 100-105; doi: 10.15574/PP.2023.96.100

For citation: Ischenko GI. (2023). Psychoemotional disorders in pregnant women and women in childbirth. Analytical review and practical aspects of the problem in Ukraine. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 100-105; doi: 10.15574/PP.2023.96.100.

Психоемоційні порушення під час вагітності суттєво впливають на здоров'я матері та плоду.

Мета дослідження — навести аналітичний огляд наявних джерел щодо впливу психоемоційних стресових порушень у вагітних жінок на здоров'я матері та плода для вдосконалення надання медичної допомоги даній категорії населення.

Серед негативних наслідків слід розділяти наслідки в психічній сфері та медичній. У медичній сфері відмічаються гестаційні ускладнення, наприклад, передчасне народження, акушерські, з яких найчастіше, це преєклампсія, еклампсія, анемія, гестаційний діабет, передлежання плаценти, вагінальна кровотеча та наслідки для плода, найчастіше це низька вага та затримка в розвитку в серцево-судинної, нервової системи, органів зору.

Серед психоемоційних наслідків на психічну сферу, розділено групи: загострення вже існуючого захворювання, поява нових розладів, найчастіше посттравматичного стресового розладу та негативні наслідки внаслідок змін поведінки, наприклад, догляду за дитиною та вживання психоактивних речовин. Доведено, що негативні перинатальні наслідки виникають саме за наявності стресових розладів та менш виражені, наприклад, при депресії.

Під час війни в Україні українці піддалися дії надмірного стресу. Особливо це помітно серед вразливих верств населення, таких як вагітні. Така категорія осіб перебуває в полі дії медичних працівників акушерського профілю, яким часто бракує часу на належну оцінку психічних розладів та скерування пацієнток до спеціалістів психіатричного профілю. Іншою проблемою є стигма — упереджене ставлення до спеціалістів у сфері охорони здоров'я.

Наразі досить обмежені дані психоемоційних розладів у вагітних та породіль. У цьому огляді літератури наведено дані світової літератури та описано особливості організації допомоги у сфері охорони здоров'я в Україні під час війни.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: психоемоційні порушення, вагітні, породилі, перинатальні ускладнення, акушерські ускладнення, гестаційні ускладнення, несприятливі поведінкові зміни, загострення психічного розладу, стресовий розлад.

Psychoemotional disorders in pregnant women and women in childbirth. Analytical review and practical aspects of the problem in Ukraine

G.I. Ischenko

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

Psychoemotional disorders during pregnancy significantly affect the health of the mother and fetus.

Purpose — to provide an analytical review of available sources on the impact of psycho-emotional stress disorders in pregnant women on the health of the mother and fetus to improve the provision of medical care to this population category.

Among the negative consequences, the consequences in the mental and medical spheres should be divided. In the medical field, gestational complications are noted, for example, premature birth, obstetric complications, the most common of which are preeclampsia, eclampsia, anemia, gestational diabetes, placenta previa, vaginal bleeding, and consequences for the fetus, most often low weight and developmental delay in cardiovascular, nervous system, organs of vision.

Among the psycho-emotional effects on the mental sphere, groups are divided: exacerbation of an existing disease, the appearance of new disorders, most often post-traumatic stress disorder, and negative consequences due to changes in behavior, for example, child care and the use of psychoactive substances. It has been proven that negative perinatal consequences occur precisely in the presence of stress disorders, and are less pronounced, for example, in depression.

During the war in Ukraine, Ukrainians were exposed to excessive stress. This is especially noticeable among vulnerable sections of the population, such as pregnant women. This category of persons is in the field of action of obstetrician medical workers, who often lack time to properly assess mental disorders and refer patients to psychiatric specialists. Another problem is stigma — a prejudiced attitude towards specialists in the field of health care.

Currently, there is quite limited data on psychoemotional disorders in pregnant women and women in labor. This literature review provides data from world literature and describes the peculiarities of the organization of assistance in the field of health care in Ukraine during the war.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: psychoemotional disorders, pregnant women, perinatal complications, obstetric complications, gestational complications, adverse behavioral changes, exacerbation of mental disorders, stress disorder.

Вступ

Вагітність і пологи пов'язані зі значними психоемоційними змінами в організмі жінки. Часто вони проявляються емоційною вразливістю та переживанням стресу, проте вони є захисним механізмом психіки, аби впоратися з новими викликами в житті жінки.

Сьогодні серед інших психотравмувальних факторів в Україні відмічається війна, масштаб і жорстокість якої є нечуваною для ХХІ століття. Реакція на стрес є досить суттєвою та впливає не лише на психічний, але й на загальний стан здоров'я. Жорстокість війни в Україні є надстресом, з яким не стикався сучасний світ.

Тому реакція людей є невивченою, а реакція осіб із вразливих верств населення, наприклад, жінок, очевидно, є специфічною.

Мета дослідження — навести аналітичний огляд наявних джерел щодо впливу психоемоційних стресових порушень у вагітних жінок на здоров'я матері та плода для вдосконалення надання медичної допомоги даній категорії населення.

Наслідки стресу поділено на групи: психоемоційної сфери та перинатальні (рис.).

Перинатальні несприятливі наслідки поділено на три складові категорії: гестаційні наслідки (наприклад, прееклампсія), акушерські наслідки (наприклад, передчасні пологи) і наслідки для плода (наприклад, слабкий ріст плода).

Гестаційні ускладнення. Стрес, який переживає жінка, відображається на тому, як вона харчується, відпочиває та проявляє активність. У разі перезбудження нервової системи відбувається надмірна стимуляція симпатoadrenalової системи [15,35]. Насамперед стрес під час вагітності відображається на термінах виношування. У жінок, які відмічали надмірний стрес під час вагітності, частіше відбувалися передчасні пологи.

Передчасне народження в жінок, які пережили стрес, траплялося, за різними дослідженнями, з частотою від 4,1% до 23% [29–31].

За наявності кількох стресових факторів, ризик передчасного народження зростає пропорційно. Високий відсоток тривожності (24%) відмічається в жінок, які народжують дитину без партнера. Серед ускладнень у них — передчасні пологи, маленька дитина для гестаційного віку, відшарування плаценти, гіпертензивні розлади під час вагітності. Факт лікування тривожності не зменшує ризиків ускладнень, проте такі жінки рідше потребують лікування у відділеннях інтенсивного догляду [25].

Жінки з психоемоційними порушеннями частіше виявляють бажання народити шляхом кесаревого розтину, попри відсутність клінічних показів до такого методу розродження [8,12,13].

У постнатальний період жінки з психоемоційними розладами частіше піддаються несприятливим ситуаціям, більше схильні до вищих показників післяпологових кровотеч, частіше в них спостерігаються післяпологові інфекції та гострий пієлонефрит [10].

Акушерські ускладнення. Ускладненнями при психоемоційних розладах є гіпертен-

зія, токсемія, прееклампсія, еклампсія, анемія, гестаційний діабет, передлежання плаценти, вагінальна кровотеча [9,10].

Фокусом уваги окремих досліджень є вимушено переселені жінки. Зазначається, що в них імовірніше буде багатоплідність, ніж серед мігрантів [1]. Повідомляється, що жінки-переселенці мають такі ж ризики, які і інші жінки щодо прееклампсії [3,4,6], гестаційного діабету та кровотеч [1]. Проте у вимушено переселених жінок частіше обмежені дані щодо допологового обстеження [5], у т.ч. відсутність ультразвукового скринінгу [4]. Відсутність допологового догляду відмічається у 20% жінок, яким довелося змінити місце проживання [3]. Жінки-біженки також частіше народжують до прибуття в лікарню [1]. Тому відсутність належної медичної допомоги може стати причиною ускладнень.

Ускладнення зі сторони плода. Психоемоційні порушення впливають на здоров'я як матері, так і плода. Переживання посттравматичного стресу під час вагітності пов'язане з низькою вагою при народженні [26]. При передчасному народженні відмічаються відповідні проблеми. До того ж існують певні наслідки цього в майбутньому, що проявляються довгостроковими проблемами зі здоров'ям, такими як порушення зору, слуху, мовлення, нейромоторики, когнітивні та поведінкові порушення, серцево-судинні захворювання [22,23]. Іноді порушення не помітні в неонатальному періоді, але проявляються в більш пізньому періоді



Рис. Розподіл несприятливих наслідків стресу

затримкою розвитку, метаболічним синдромом і серцево-судинними захворюваннями [24].

Одним із варіантів в оцінюванні ризику передчасного народження пропонується скринінг стресу в другому і третьому триместрах вагітності [7].

У певних дослідженнях виявлено зв'язок із психічним станом і внутрішньоутробною загибеллю плода та низькою вагою при народженні [11].

Іншими наслідками є низькі бали за шкалою Апгар новонародженого, подальша затримка розвитку.

Вчені також зазначають зворотну кореляцію між ускладненнями для плода та соціально-економічним статусом країни. Тобто ускладнення трапляються частіше в країнах із низьким, середнім доходом населення [17].

Слід зазначити, що в післяпологовий період жінки, які страждають на депресію, часто дають гіршу суб'єктивну оцінку самопочуттю дитини. Отже, материнське судження, якщо його прийняти за показник благополуччя новонародженого, може ввести в оману.

Психоемоційні порушення. За статистикою, 10–20% жінок переживають пологи як травматичну подію [27,28]. За оцінками, у 3% жінок розвивається посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) після пологів [29,30]. Ще вищий відсоток розвитку психоемоційних змін у групах ризику (жінки, які піддавалися насильству, страждали на психічні розлади в минулому, мають ускладнення вагітності та патологічні пологи). У них розвиваються психоемоційні порушення у 15,7% випадках [30], а ПТСР — майже у 20% [31].

Також помічена кореляція між часом появи психічних симптомів: чим раніше виникають симптоми депресії в матері під час вагітності, тим несприятливішими будуть наслідки на ріст плода [15].

Найчастішим ускладненням реакції на стрес є розвиток ПТСР. Його причиною можуть стати серйозні аварії, фізичне та сексуальне насильство, жорстоке поводження, насильство, травма, пов'язана з роботою, у тому числі віддалена травма, пов'язана з серйозними проблемами зі здоров'ям або переживаннями, війна та воєнний конфлікт, катування. У період вагітності та пологів це — і ускладнення вагітності, і сам факт пологів, навіть фізіологічних. Основними ознаками ПТСР є повторне переживання, уникнення, заціпеніння або, навпаки, підвищене збудження (у тому числі підвищена настороженість, гнів і дратівливість), негативні зміни в

настрої та мисленні, дисоціація, емоційна дисрегуляція, міжособистісні труднощі або проблеми в стосунках, негативне самосприйняття (відчуття приниження, ганьби або нікчемності тощо) [36].

У післяпологовому періоді як для пацієнтки, так і для партнера та медичного працівника може бути складно відрізнити симптоми ПТСР від фізіологічних характеристик періоду пологів, у тому числі повторювані думки про пологи, проблеми зі сном, труднощі з концентрацією, емоційна дисрегуляція, дратівливість і підвищена пильність. Симптоми ПТСР також можна легко прийняти за післяпологову депресію, оскільки і ПТСР, і депресія можуть включати негативний настрій і когнітивні порушення. На жаль, тема ПТСР серед вагітних жінок ще не вивчена в клінічних дослідженнях. Проте відомо, що поширеність ПТСР, пов'язаного з пологами, вища, коли вагітність або пологи є ускладненими [29]. Однак слід зазначити, що симптоми ПТСР можуть також виникати після фізіологічних пологів, що ускладнює його розпізнавання та виявлення.

Певні дослідники оцінюють перинатальні ускладнення залежно від того, який психічний розлад має жінка. Так, наприклад, межовий розлад особистості пов'язаний із початком гестаційного діабету, передчасним розривом навколоплідних оболонок, хоріоамніоном і венозною тромбоемболією [8].

Цікаво, що перинатальні ускладнення частіше трапляються саме при стресових розладах, ніж при клінічній депресії. Причиною ускладнень після стресу вважають високий рівень кортизолу в організмі жінки, що відповідно впливає на плід [15,35]. Щодо депресії не помічено такого зв'язку із перинатальними ускладненнями. Імовірно, це пов'язано з тим, що патогенез депресії передусім пов'язаний із серотоніновими рецепторами, а не впливом кортизолу. Все ж дослідники зазначають, що докази кореляції між антенатальною депресією та важкими акушерськими захворюваннями дуже обмежені [16].

Часто більшу шкоду за сам психоемоційний розлад мають його наслідки. У жінок із тяжкими психічними розладами найчастішими є вживання тютюну (29,1%), анемія (18,8%) та інфекція (13,7%). Унаслідок психоемоційних проблем зростає відсоток зловживання психоактивними речовинами. Саме вживання психоактивних речовин призводить до несприятли-

вих наслідків, адже суттєва корекція цих порушень на 50% знижує їхній ризик.

Іншою супутньою проблемою психоемоційних проявів є тривожна (уникаюча) поведінка, відповідно, це обмежує отримання медичної допомоги. Наприклад, унаслідок цього жінка може уникати розмов про пологи або скасовувати зустрічі з фахівцем. Імовірно, симптоми уникнення можуть призводити до переривання вагітності або необхідності планового кесаревого розтину. Іншим проявом уникаючої поведінки є проблеми догляду за немовлям зі сторони матері [32].

Діагностика. Інколи складно відрізнити фізіологічні зміни під час вагітності від психоемоційних розладів. Це завдання покладається на медичний персонал пологового відділення, оскільки жінки контактують переважно з ними. Не так часто жінки в таких закладах потрапляють на консультацію хоча б до психологів. Відрізнити фізіологічні зміни під час вагітності від психоемоційних порушень насправді складно за той короткий період, протягом якого жінка перебуває в пологовому відділенні. Крім того, навантаження на медичний персонал є значним, а робота з психоемоційними проблемами потребує багато моральних сил і навичок. Далі диференційна діагностика психоемоційних порушень є дуже складною. Наприклад, депресивний синдром може розвиватися внаслідок тяжкого депресивного розладу, біполярного розладу, органічного депресивного розладу, тривожно-депресивного, соматоформного, шизоафективного розладу. Відповідно різняться і напрями допомоги. По-друге, страхи та упередження жінок щодо звернення до спеціалістів із психічного здоров'я часто стають на перешкоді. Це називається стигматизацією, коли людина має упередження щодо звернення по психіатричну допомогу. Така ситуація створює додаткові перешкоди до надання комплексної допомоги.

Рутинні заходи, спрямовані на психічне здоров'я, є недостатніми. За клінічним протоколом стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність» [21], для оцінювання психоемоційного стану вагітної, виявлення суїцидальних думок під час вагітності проводиться опитування за допомогою Единбурзької шкали післяпологової депресії. Проте вона спрямована саме на виявлення депресивного синдрому. При розладах, пов'язаних зі стресом, депресія часто не виражена, а більше проявляється тривожність, емоційна нестійкість і поведінкові зміни.

Безпечність та ефективність лікування психоемоційних розладів. Методи надання допомоги при психоемоційних розладах поділяються на медикаментозні та немедикаментозні втручання.

Немедикаментозні втручання. Загалом включено тринадцять досліджень, які охоплювали вісім типів втручань (когнітивно-поведінкова терапія, орієнтована на травму; експозиційна терапія, EMDR-терапія; міжособистісна психотерапія; дослідницька терапія; самогіпноз і релаксація; спеціальна програма для осіб із підтримки). У трьох дослідженнях травматична подія стосувалася попередніх пологів. П'ять досліджень повідомляли про акушерські результати. Після запиту додаткової інформації автори п'яти досліджень вказували на відсутність серйозних побічних ефектів. Симптоми ПТСР поліпшилися в десяти дослідженнях. Однак більшість досліджень мали високий ризик упередженості. Описано випадки, коли вагітна жінка з діагнозом ПТСР більше не відповідала критеріям діагнозу після трьох сеансів EMDR-терапії. Вагітність і пологи перебігали без ускладнень.

Інша проблема лікування — його своєчасність і доцільність. Існує низка психотерапевтичних втручань першого вибору, орієнтованих на травму, для лікування симптомів ПТСР. Очевидно, що при ПТСР спогади про травму пов'язані з психологічними та фізіологічними стражданнями, а терапія, орієнтована на травму, передбачає обробку спогадів про травму. Оскільки не можна виключати, що це короткочасне збудження шкідливе для ненародженої дитини, пацієнти та спеціалісти неохоче починають лікування симптомів ПТСР [34], який, імовірно, призводить до відкладення психологічного лікування до пологів. І навпаки, нелікований ПТСР дорівнює тривалому психологічному стресу та підвищеному рівню гормонів стресу (наприклад, кортизолу), що може в подальшому призводити до ускладнень [33]. З цього приводу невідомо, що принесе більше шкоди — лікування вагітної жінки, яка страждає від ПТСР, чи відсутність такого лікування, заснованого на доказах (наприклад, травмофокусовані психологічні втручання, керована самопоміччя, ПТВ, КПТ, EMDR-терапія).

Безпечність та ефективність застосування антидепресантів вагітними жінками. Враховуючи поширеність психічних розладів до зачаття і часте застосування антидепресантів, коротко-

строкові та віддалені ефекти терапевтичного лікування, слід звернути увагу на репродуктивні результати. Що стосується здоров'я матері, то застосування антидепресантів жінкою може погіршувати її статеві функції в репродуктивному періоді. Відповідно до 17-пунктової шкали Гамільтона для оцінювання депресії та переліку самооцінки депресивної симптоматики, чим краща реакція на лікування антидепресантами, тим нижчі показники сексуальних дисфункцій [18].

Вживання антидепресантів матір'ю під час зачаття, у першому триместрі та в будь-який період вагітності вивчалось, щоб виключити їхній можливий вплив на матір і новонародженого.

Переходячи до акушерських ускладнень, у пацієнок, які застосовували препарати з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, спостерігалось передчасне народження, але воно не було значним [19].

Що стосується порушень розвитку плода, то недостатньо даних, які б свідчили, що за-

стосування антидепресантів під час вагітності пов'язане з малою вагою при народженні або малим гестаційним віком. Так само не виявлено впливу застосування матір'ю антидепресантів на затримку психомоторного розвитку та нейроповедінкові стани, такі як аутизм, гіперактивність із дефіцитом уваги [20].

Висновки

Проблема психоемоційних розладів у вагітних жінок є очевидною. Переживання пологів є значним стресом для жінки та призводить до перинатальних ускладнень. В умовах війни усе населення піддається стресу, що не може не проявлятися на вразливих верствах населення, таких як вагітні жінки. Ця тема не вивчена, адже війна в Україні не може бути порівнянна з іншими воєнними конфліктами. Тому така тема потребує детального вивчення з боку дослідників в Україні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Bezsheiko V. (2016). Adaptatsiia Shkali dlia klinichnoi diahnozy PTSR ta opytuvaynuka "Perelik symptomiv PTSR" dlia ukrainskoi populiatsii. *Psykhosomatychna medytsyna ta zahalna praktyka*. 1(1): e010108. [Безшейко В. (2016). Адаптація Шкали для клінічної діагностики ПТСР та опитувальника "Перелік симптомів ПТСР" для української популяції. *Психосоматична медицина та загальна практика*. 1(1): e010108].
- Gibson-Helm M et al. (2015). Maternal health and pregnancy outcomes comparing migranti women born in humanitarian and nonhumanitarian source countries: a retrospective, observational study. *Birth*. 42: 116–124.
- Theodora M, Antsaklis P, Michala L, Lolos M, Kalambalakis A, Koutroumanis P et al. (2019). Perinatal outcomes among immigrants and refugees in comparison with Greek population in a tertiary university hospital in Greece. *J Perinat Med*. 47: eA126–326.
- Liu C, Ahlberg M, Hjern A, Stephansson O. (2019). Perinatal health of refugee and asylum-seeking women in Sweden 2014–17: a register-based cohort study. *Eur J Public Health*. 19: 1048–1055.
- Agbemenu K, Auerbach S, Murshid NS, Shelton J, AmutahOnukagha N. (2019). Reproductive health outcomes in African refugee women: a comparative study. *J Womens Health*. 28: 785–793.
- Khan S, Yao Z, Shah B. (2017). Gestational diabetes care and outcomes for refugee women: a population-based cohort study. *Diabet Med*. 34: 1608–1614.
- Coussons-Read ME, Lobel M, Carey JC, Kreither MO, D'Anna K, Argys L et al. (2012). The occurrence of preterm delivery is linked to pregnancy-specific distress and elevated inflammatory markers across gestation. *Brain Behav Immun*. 26(4): 650–659.
- Pare-Miron V, Czuzoj-Shulman N, Oddy L et al. (2016). Effect of borderline personality disorder on obstetrical and neonatal outcomes. *Womens Health*. 26: 190–195.
- Witt WP, Wisk LE, Cheng ER et al. (2012). Preconception mental health predicts pregnancy complications and adverse birth outcomes: a national population-based study. *Matern Child Health J*. 16: 1525–1541.
- Thornton D, Guendelman S, Hosang N. (2010). Obstetric complications in women with diagnosed mental illness: the relative success of California's county mental health system. *Health Serv Res*. 45: 246–264.
- Hizkiyahu R, Levy A, Sheiner E. (2010). Pregnancy outcome of patients with schizophrenia. *Am J Perinat*. 27: 19–23.
- Wangel AM, Molin J, Moghaddassi M et al. (2011). Prior psychiatric inpatient care and risk of cesarean sections: a registry study. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 32: 189–197.
- Sydsjö G, Möller L, Lilliecreutz C et al. (2015). Psychiatric illness in women requesting caesarean section. *BJOG*. 122: 351–358.
- Lassi ZS, Imam AM, Dean SV et al. (2014). Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health. *Reprod Health*. 11: S5.
- Szegda K, Markenson G, Bertone-Johnson ER et al. (2014). Depression during pregnancy: a risk factor for adverse neonatal outcomes? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 27: 960–967.
- Weobong B, ten Asbroek AH, Soremekun S et al. (2014). Association of antenatal depression with adverse consequences for the mother and newborn in Rural Ghana: findings from the DON population-based cohort study. *PLoS ONE*. 9: e116333.
- Grote NK, Bridge JA, Gavin AR et al. (2010). A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 67: 1012–1024.
- Gelenberg AJ, Dunner DL, Rothschild AJ et al. (2013). Sexual functioning in patients with recurrent major depressive disorder enrolled in the PREVENT study. *J Nerv Ment Dis*. 201: 266–273.
- Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS et al. (2017). Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA*. 317: 1553–1562.
- Prady SL, Hanlon I, Fraser LK et al. (2018). A systematic review of maternal antidepressant use in pregnancy and short-

- and long-term offspring's outcomes. *Arch Womens Ment Health*. 21: 127–140.
21. MOZ Ukrainy. (2022). Standarty medychnoi dopomohy «Normalna vahitnist». Klinichnyi protokol. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 9 serpnia 2022 roku No.1437 [МОЗ України. (2022). Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність». Клінічний протокол. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 9 серпня 2022 року №1437].
 22. Saigal S, Doyle LW. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 371(9608): 261–269.
 23. Van Iersel PAM, Algra AM, Bakker SCM, Jonker AJH, Hadders-Algra M. (2016). Limitations in the Activity of Mobility at Age 6 Years After Difficult Birth at Term: Prospective Cohort Study. *Phys Ther*. 96(8): 1225–1233.
 24. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. (2016). The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol*. 594(4): 807–823.
 25. Gimbel LA, Blue NR, Allshouse AA, Silver RM, Gimbel B, Grobman WA et al. (2022). Pregnancy outcomes and anxiety in nulliparous women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 35: 25.
 26. Cook N, Ayers S, Horsch A. (2018). Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *Journal of affective disorders*. 225: 18–31.
 27. Haagen JF, Moerbeek M, Olde E, van der Hart O, Kleber RJ. (2015). PTSD after childbirth: A predictive ethological model for symptom development. *Journal of affective disorders*. 185: 135–143.
 28. Stramrood CA, Paarlberg KM, Huis In't Veld EM, Berger LW, Vingerhoets AJ, Schultz WC, van Pampus MG. (2011). Posttraumatic stress following childbirth in homelike and hospital settings. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 32(2): 88–97.
 29. Ayers S, Bond R, Bertullies S, Wijma K. (2016). The aetiology of post-traumatic stress following childbirth: a meta-analysis and theoretical framework. *Psychological medicine*. 46(6): 1121–1134.
 30. Grekin R, O'Hara MW. (2014). Prevalence and risk factors of postpartum posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Clinical psychology review*. 34(5): 389–401.
 31. Yildiz PD, Ayers S, Phillips L. (2017). The prevalence of posttraumatic stress disorder in pregnancy and after birth: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 208: 634–645.
 32. Fuglenes D, Aas E, Botten G, Qian P, Kristiansen IS. (2011). Why do some pregnant women prefer cesarean? The influence of parity, delivery experiences, and fear. *American journal of obstetrics and gynecology*. 205(1): 45.e1–45.e459.
 33. Graham AM, Rasmussen JM, Entringer S, Ben Ward E, Rudolph MD, Gilmore JH et al. (2019). Maternal Cortisol Concentrations During Pregnancy and Sex-Specific Associations With Neonatal Amygdala Connectivity and Emerging Internalizing Behaviors. *Biological psychiatry*. 85(2): 172–181.
 34. Forgash C, Leeds A, Stramrood C, Robbins A. (2013). Case Consultation: Traumatized Pregnant Woman. *Journal of EMDR Practice and Research*. 7: 45–49.
 35. Baas MAM, van Pampus MG, Braam L, Stramrood CAI, de Jongh A. (2020). The effects of PTSD treatment during pregnancy: Systematic review and case study. *European Journal of Psychotraumatology*. 11(1): Article 1762310.
 36. Megnin-Viggars O, Mavranezouli I, Greenberg N, Hajioff S, Leach J. (2019). Post-traumatic stress disorder: what does NICE guidance mean for primary care? *Br J Gen Pract*. 69(684): 328–329.

Відомості про авторів:

Іщенко Ганна Іванівна — к.мед.н., н.с. відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71. <http://orcid.org/0000-0003-0700-4517>.
Стаття надійшла до редакції 05.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 577.17:618.39-092:616-053.32-036.8-085.357

Є.В. Петренко, О.О. Пампуха

Мелатонін: роль у патогенезі передчасних пологів та вплив на перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 106-113; doi: 10.15574/PP.2023.96.106

For citation: Petrenko EV, Pampukha OO. (2023). Melatonin: role in the pathogenesis of premature birth and influence on perinatal outcomes in premature babies (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 106-113; doi: 10.15574/PP.2023.96.106.

Наведено огляд літератури щодо фізіологічної ролі та біосинтезу мелатоніну, його ролі в патогенезі передчасних пологів і впливу на перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей. Дослідження усіх можливих ланок патогенезу передчасних пологів залишається актуальним питанням для вчених усього світу, адже, незважаючи на існуючий на сьогодні обсяг інформації, лікарі-акушери-гінекологи та лікарі-неонатологи продовжують щоденну боротьбу з ускладненнями як для жінок, що пережили передчасні пологи, так і для передчасно народжених малюків.

Мета — дослідити основні механізми впливу мелатоніну на перебіг нормальної вагітності та виникнення можливих ускладнень, зокрема, передчасних пологів, прееклампсії, затримки внутрішньоутробного росту плода.

Сучасні дослідники не обмежуються виявленням патогенетичних аспектів передчасних пологів, у яких задіяний мелатонін, тому в огляд також додано основні досягнення сучасної науки в контексті застосування екзогенного мелатоніну в лікуванні таких життєво небезпечних станів для передчасно народжених дітей, як гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, внутрішньошлункові крововиливи, неонатальний сепсис і бронхолегенева дисплазія.

Високий профіль безпечності та позитивні результати експериментальних досліджень використання мелатоніну в передчасно народжених тварин дають змогу припустити можливість застосування мелатоніну в антенатальній нейропротекції та терапії постнатальних ускладнень, таких як гіпоксично-ішемічне ураження мозку, неонатальний сепсис, бронхолегенева дисплазія.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: мелатонін, передчасні пологи, нейропротекція, неонатальний сепсис, бронхолегенева дисплазія.

Melatonin: role in the pathogenesis of premature birth and influence on perinatal outcomes in premature babies (literature review)

E.V. Petrenko, O.O. Pampukha

Dnipro State Medical University, Ukraine

A review of literature on the physiological role and biosynthesis of melatonin, its role in the pathogenesis of premature birth and the impact on perinatal outcomes in premature babies is given. The study of all possible links of the pathogenesis of premature birth remains an urgent issue for scientists all over the world, because despite the amount of information we have today, obstetrician-gynecologists and neonatologists continue the daily struggle with complications for women who have experienced premature birth, as well as for premature babies.

Purpose — to investigate the main mechanisms of melatonin's influence on the course of normal pregnancy and possible complications, such as: premature birth, preeclampsia, fetal growth restriction.

Modern researchers are not limited to identifying the pathogenetic aspects of premature birth in which melatonin is involved, therefore the review also includes the main achievements of modern science in the context of the use of exogenous melatonin in the treatment of such life-threatening conditions for prematurely born children as hypoxic-ischemic damage of brain, intraventricular hemorrhages, neonatal sepsis and bronchopulmonary dysplasia.

The high safety profile and positive results of experimental studies of melatonin in preterm animals suggest the possibility of using melatonin in antenatal neuroprotection and treatment of postnatal complications, such as hypoxic-ischemic brain damage, neonatal sepsis, and bronchopulmonary dysplasia.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: melatonin, premature birth, neuroprotection, neonatal sepsis, bronchopulmonary dysplasia.

Вступ

Передчасні пологи є основною причиною смерті новонароджених і дітей віком до 5 років [3]. Незважаючи на те, що перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей значно поліпшилися з розвитком неонатології, ця когорта новонароджених все ще має вищий ризик коротко- і довгострокових ускладнень [1,4], таких як дитячий церебральний параліч,

аутизм, шизофренія, сліпота та втрата слуху [3]. Тому розроблення заходів профілактики передчасних пологів і нових стратегій лікування недоношених дітей залишається актуальним питанням.

Одним із нових напрямів досліджень є вивчення ролі мелатоніну в перебігу нормальної вагітності та патогенезі передчасних пологів, застосуванні мелатоніну в терапії передчасно

народжених дітей у контексті нейропротекції та поліпшенні інших перинатальних результатів у коротко- і довгостроковій перспективі.

Мета дослідження — узагальнити наукові дані щодо фізіологічної ролі мелатоніну, біосинтезу мелатоніну, його впливу на перебіг вагітності, дефіциту мелатоніну як фактора ризику акушерських ускладнень; визначити перспективи його застосування в контексті профілактики передчасних пологів, нейропротекції передчасно народжених дітей та поліпшення перинатальних наслідків при передчасних пологах.

Фізіологічна роль мелатоніну. Біосинтез мелатоніну

Мелатонін (5-метокси-N-ацетилтриптамін) є нейрогормоном, що походить від амінокислоти триптофану і секретується епіфізом, має сильні антиоксидантні властивості, здатний поглинати вільні радикали та стимулювати кілька антиоксидантних ферментів, у тому числі глутатіон, глутатіонредуктазу, пероксидазу і супероксиддисмутазу [3]. Також мелатонін бере участь у становленні біологічних ритмів, ендокринній регуляції, підтримці сну, формуванні імунної відповіді, має протизапальні та антиапоптичні властивості [1].

Мелатонін реалізує власні функції за допомогою кількох механізмів. По-перше, він зв'язується з рецепторами мелатоніну 1A та 1B, які наявні в супрахіазматичних ядрах мозку та численних периферичних органах, включаючи сітківку, нирки, підшлункову залозу, кору надниркових залоз, імунну систему, матку та плаценту. По-друге, мелатонін може зв'язуватися з рецепторами підроддини RZR/ROR ретиноїдних рецепторів, які регулюють багато процесів, у тому числі імунні реакції, метаболічні шляхи, ембріональний розвиток і циркадні ритми. Нарешті, мелатонін та його метаболіти, включаючи циклічний 3-гідроксимелатонін, можуть поглинати активні форми кисню (наприклад, супероксидний радикал, гідроксильний радикал і перекис водню) і тим самим захищати тканини від окисного пошкодження [13].

Хронобіотична молекула мелатоніну, індоламін, переважно синтезується в епіфізі хребетних у відповідь на фотоперіодичну інформацію, отриману через ретиногіпоталамічний шлях. Також можливий синтез мелатоніну в сітківці ока, кишечнику, яєчниках і мозку [13]. Екстрапінеальний синтез, імовірно, не підпорядковується циркадним ритмам, за винятком сітків-

ки, і переважно працює як локальний антиоксидант [3].

Пінеальний синтез синхронізується супрахіазматичним ядром гіпоталамуса залежно від циклу «світло-темрява» протягом 24 годин. Мелатонін переважно виробляється під час темної фази і максимальної концентрації в плазмі зазвичай досягає за 4–5 годин після настання темряви [1]. Світловий подразник активує меланопсин, що через ретиногіпоталамічний шлях викликає супресію синтезу мелатоніну. Як наслідок, під час денного світлового періоду рівень мелатоніну в плазмі крові низький або навіть не визначений [1].

У мелатоніну з біохімічної точки зору виділяють дві важливі функціональні групи, що визначають специфіку його дії та амфіфільність: 5-метоксигрупа і N-ацетил бічний ланцюг. Зокрема, завдяки своїм амфіфільним характеристикам мелатонін може дифундувати та легко перетинати всі морфологічні бар'єри, такі як плацента або гематоенцефалічний бар'єр [1], і проникати в усі клітини організму, впливаючи на функцію різноманітних тканин.

Біосинтез мелатоніну включає чотири ферментативні процеси з використанням амінокислоти триптофану як вихідного субстрату. З триптофану під дією триптофангідроксилази утворюється 5-гідрокситриптофан. Серотонін, або 5-гідрокситриптамін, є наступним продуктом ферментативних перетворень, що утворюється з 5-гідрокситриптофану під дією 5-гідрокситриптофандекарбоксилази, ацетилюється до N-ацетилсеротоніну під дією арилалкіламіно-N-ацетилтрансферази. Нарешті, метилювання N-ацетилсеротоніну гідроксиіндол-O-метилтрансферазою утворює мелатонін [20].

Ритмічна секреція ендогенного мелатоніну з'являється приблизно у віці 2–3 місяців у доношених новонароджених [6,7], тоді як нічний рівень мелатоніну може нормалізуватися навіть за 48 годин після народження [1]. У недоношених новонароджених спостерігається затримка секреції мелатоніну, яка зберігається до 8–9 місяців [8].

Антенатально мелатонін від матері до плода проникає через плаценту. У разі відсутності материнського мелатоніну поява циркадних ритмів залежить головним чином від неврологічного дозрівання [10].

Після народження неврологічна мережа, відповідальна за секрецію мелатоніну, не зріла,

хоча такі структури, як супрахіазматичні ядра та шишкоподібна залоза добре функціонують антенатально [6].

Під час вагітності пікова концентрація мелатоніну в сироватці крові вночі дещо знижується між I і II триместрами, потім починає збільшуватися після 24 тижнів вагітності, поки не досягне максимальної концентрації наприкінці вагітності [13].

Втрата вагітності в деяких випадках пов'язана з імунологічними порушеннями та окисним стресом. Точний механізм, за допомогою якого плід уникає імунного відторгнення матір'ю, залишається нез'ясованим, однак є все більше доказів, які пов'язують циркадний годинник і мелатонін із вагітністю та синхронним програмуванням імунної системи під час вагітності [15].

Мелатонін ритмічно виробляється клітинами плаценти і пов'язаний з проліферацією лімфоцитів та продукцією цитокінів. Репродуктивні порушення, у тому числі звичне невиношування вагітності та прееклампсія, пов'язані зі змінами в кількості та активності природних кілерів (НК-клітин), регуляторних Т-лімфоцитів, співвідношення Т-хелперів 1 / Т-хелперів 2 і Т-хелперів 17 [5].

Природні кілери матки становлять більшість популяції лімфоцитів під час лютеїнової фази та раннього періоду вагітності. Децидуальні клітини сигналізують про активацію резидентних імунних клітин і залучення макрофагів, моноцитів, нейтрофілів і НК-клітин, лейкоцити також підвищують рівні фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) та інтерлейкіна-6 на додаток до синтезу більшої кількості простагландинів для скорочення матки. Ритм синтезу мелатоніну синхронно корелює зі співвідношенням Т-хелперів 1 / Т-хелперів 2 в підтримці виживання плода, водночас індукуючи попередники Т-лімфоцитів, впливаючи на функцію моноцитів і збільшуючи активність НК-клітин, тоді як підвищення рівня інтерлейкіна-2, інтерлейкіна-6, інтерлейкіна-12 та інтерферону- γ може бути відповідальним за функціональне посилення НК-клітин [5].

Макрофаги є другою підмножиною імунних клітин у децидуалізованих тканинах. Базуючись на вродженому імунитеті, дослідження *in vivo* та *in vitro* показують, що мелатонін сприяє інгібіторній дії на експресію рецепторів CD8 і циклооксигенази-2 у макрофагах, водночас посилюючи прозапальні цитокіни (наприклад,

ФНП- α та інтерлейкін-1). Як мелатонін впливає на імунну толерантність через регуляцію децидуальних макрофагів, ще належить визначити [5].

Низький рівень мелатоніну як фактор ризику передчасних пологів та інших ускладнень вагітності

Змінна робота під час вагітності пов'язана з високим ризиком спонтанних викиднів, передчасних пологів, затримки росту плода і/або малої маси тіла при народженні [7].

Зовсім нещодавно автори одного дослідження [7] дійшли висновку, що нічні робочі зміни та постійний вплив штучного освітлення в нічний час може стати фактором ризику передчасних пологів і відповідно несприятливих наслідків здоров'ю новонароджених. І навпаки, застосування мелатоніну під час вагітності значно збільшує тривалість вагітності та масу тіла дітей при народженні [7].

На сьогодні ефективної терапії для запобігання передчасним пологам і поліпшення перинатальних результатів немає, оскільки точні етіологічні фактори передчасних пологів ще не виявлені. Незважаючи на це, деякі експериментальні дані показують, що інфікування матері та запалення є ключовими факторами передчасних пологів. Приблизно 40% усіх передчасних пологів припадає на випадки внутрішньоутробного інфікування [18]. Бактеріальна інфекція в матці, плаценті і тканинах плода стимулює синтез цитокінів і хемокінів лейкоцитами та іншими клітинами, що призводить до вивільнення простагландинів, оксиду азоту і матриксних металопротеїназ [11]. Повідомляється, що простагландини, оксид азоту та ФНП- α головним чином відповідають за передчасні пологи на кількох моделях гризунів, а також у людини [1].

Високий рівень мелатоніну в плазмі крові на пізніх термінах вагітності сприяє збереженню вагітності шляхом стимулювання вироблення прогестерону та інгібування синтезу ПГ [6].

У мишей мелатонін має захисний вплив при дії ліпополісахаридидами від індукованої смерті плода, затримки внутрішньоутробного росту [8].

Отже, мелатонін може бути перспективним препаратом для ведення передчасних пологів, оскільки він знижує рівні простагландинів, оксиду азоту, інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-6, циклооксигенази-2 і ФНП- α [2].

Мелатонін важливий для нормального розвитку і функціонування плаценти. Ця функція

стає можливою завдяки експресії рецепторів мелатоніну плацентою на ранніх термінах вагітності та синтезу мелатоніну в тканинах плаценти. Мелатонін взаємодіє з рецепторами, щоб зменшити окисне пошкодження плаценти [5]. Така роль мелатоніну у функціонуванні плаценти зумовила необхідність дослідження участі цього нейрогормону в плацента-асоційованих ускладненнях вагітності, таких як преєклампсія та затримка внутрішньоутробного росту плода, які також є незалежними факторами ризику передчасних пологів [11].

Експериментальні дані підтверджують роль мелатоніну в забезпеченні адекватної плацентарної перфузії, запобіганні пошкодженню судин, запаленню та місцевому окислювальному стресу. При преєклампсії знижується експресія мелатонінсинтезуючих ферментів, рівня мелатоніну та рецепторів мелатоніну в плаценті. Мелатонін знижує рівень активних форм у тканинах при преєклампсії, його можна вважати корисним як природний ад'ювант для лікування преєклампсії. Також мелатонін знижує секрецію асоційованої з преєклампсією молекули — розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 [11].

Hobson та співавтори показують, що додавання мелатоніну до основної терапії при ранній преєклампсії подовжує вагітність і знижує дозування антигіпертензивних препаратів, припускаючи, що, імовірно, відбудеться нова та багатообіцяюча зміна підходів терапії преєклампсії [14].

Виявлено, що при затримці росту плода значно знижується концентрація мелатоніну в крові матері, а це призводить до посилення запальної відповіді та підвищення рівня протизапальних цитокінів, що суттєво впливає на перебіг затримки росту плода [2].

У дослідженні «випадок-контроль» [2] вивчали, чи відрізняється рівень мелатоніну, цитокінів і плацентарного фактора росту в пуповинній крові після народження в разі затримки росту плода порівняно з плодами без цього ускладнення вагітності. У дослідженні взяли участь 14 жінок, вагітність яких ускладнилася затримкою росту плода. Контрольну групу становили 13 жінок, які мали неускладнений перебіг вагітності. Зрештою, автори підтвердили, що рівні мелатоніну та плацентарного фактора росту в пуповинній крові вагітних із затримкою росту плода були значно зниженими порівняно з пацієнтками з неускладненою вагітністю. Імовірно, це викликано зміненим синтезом ме-

латоніну плацентою. Необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити цю кореляцію та можливість застосування мелатоніну як нового модулятора функції плаценти.

Автори [1] доводять, що рівень мелатоніну в крові значно знижується при плацентарній недостатності, що проявляється внутрішньоутробною затримкою росту плода. Посилення прозапального імунітету, що проявляється в підвищенні рівнів ФНП- α , інтерлейкіна-1- β та інтерлейкіна-6, підвищення сироваткової концентрації протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-4 та інтерлейкін-10, можна пояснити активацією компенсаторних механізмів, які знижують ризик передчасних пологів.

В іншому дослідженні [3] автори зазначають, що рецептори мелатоніну 1A і 1B значно менше експресуються в плацентарній тканині в тому випадку, якщо вагітність ускладнена плацентарною недостатністю, що проявляється затримкою росту плода.

Науково обґрунтовано патогенетичну роль низького рівня мелатоніну в розвитку гестаційного цукрового діабету та асоційованих із ним ускладнень вагітності та росту плода [17]. При гестаційному діабеті зниження рівня мелатоніну збільшує транспортування глюкози до ембріонів, що може підвищувати окиснення клітин шляхом зменшення поглинання вільних радикалів. Такий окисний стрес може бути прямим наслідком гіперглікемії, що може призводити до різних діабетичних ембріопатій [17].

Нещодавні дослідження [11,17] показують, що поліморфізм гена рецептора мелатоніну 1B може впливати на секрецію інсуліну та сприйняття глюкози підшлунковою залозою, викликаючи гестаційний цукровий діабет. У дослідженні [17] встановлено, що рецептор мелатоніну 1B, імовірно, бере участь у регуляції гомеостазу глюкози під час вагітності, а також доведено, що зниження рівня мелатоніну корелює з підвищеним ризиком глікемічного розладу, а введення мелатоніну, навпаки, знижує ризик глікемічного розладу [17].

Потенціал застосування мелатоніну як нейропротектора в передчасно народжених дітей

Незважаючи на те, що рівень смертності після передчасних пологів неухильно знижується з часом, у недоношених дітей продовжують фіксуватися дуже високі показники порушень нервового розвитку, у тому числі серйозні рухові розлади, такі як дитячий церебральний параліч [23].

Останнім часом захисні можливості мелатоніну та його антиоксидантна дія вивчаються при багатьох нейродегенеративних розладах, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона, паркінсонізм, ішемічний інсульт та інші ураження головного мозку в дорослих [23].

Екзогенний мелатонін може бути профілактичним засобом для плодів із високим ризиком перинатальної гіпоксії, оскільки легко проникає через плаценту. Для підтвердження цієї гіпотези проведено низку експериментальних досліджень на тваринах.

У передчасно народжених овець інфузія низьких доз мелатоніну матері асоціювалася зі швидшим відновленням активності на електроенцефалограмі, віддаленим початком судом, поліпшенням виживання зрілих олігодендроцитів і зниженням активації мікроглії в перивентрикулярній білій речовині [16].

У дослідженні на новонароджених поросятах лікування високими дозами мелатоніну (18 мг/кг) у поєднанні з терапевтичною гіпотермією значно поліпшувало відновлення активності на електроенцефалограмі, покращувало церебральний енергетичний метаболізм, що спостерігалось за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії, і зменшувало загибель TUNEL-позитивних клітин після асфіксії [19]. Введення високих доз мелатоніну (5 мг/кг/годину протягом 6 годин), розчиненого в етанолі, розпочате одразу після гіпоксично-ішемічного ураження мозку постнатально в народжених поросят, значно посилювало нейропротекцію від терапевтичної гіпотермії, як за результатами магнітно-резонансної спектроскопії маркерів анаеробного стресу, так і за даними патологогістологічного дослідження [20]. Коли мелатонін без етанолу, але з допоміжними речовинами, які вважаються безпечними для використання в новонароджених, був введений новонародженим поросяткам через 2 та 26 годин після гіпоксично-ішемічного ураження мозку в поєднанні з гіпотермією протягом від 2 до 26 годин, локалізовані адаптивні захисні ефекти спостерігалися в сенсомоторній корі, але не досліджувалися інші ділянки кори, підкірки або білої речовини [23]. Ці дослідження показують, що комбінація мелатоніну та етанолу має потенціал для ефективного зменшення пошкодження мозку після гіпоксично-ішемічного ураження мозку, як у недоношених, так і в доношених тварин, зокрема свиней. Питання в тому, чи буде ета-

нол коли-небудь розглядатися як прийнятний препарат для випробування в якості нейропротекторної терапії в недоношених дітей.

Показано, що профілактичне лікування матері мелатоніном було корисним на мишачій моделі зі зменшенням частоти передчасних пологів і уражень головного мозку, які спостерігалися, коли вагітні миші отримували мелатонін перед індукцією запалення за допомогою ліпополісахариду [12]. Попереднє лікування мелатоніном було пов'язане зі зниженням прозапальних цитокінів у матці та плаценті, а також зі значним зниженням індукованого ліпополісахаридами фетального нейрозапалення. Мелатонін, який вводили в комбінації з еритропоетином, запобігав постгеморагічній гідроцефалії недоношених щурів [10]. У цьому дослідженні пренатальний хоріоамніоніт був викликаний на 18-ту добу розвитку ембріона транзиторною оклюзією маткової артерії на 60 хвилин з наступною інтраамніотичною ін'єкцією ліпополісахариду. У першу добу після пологів внутрішньоплуночкові крововиливи індукували шляхом ін'єкції лізованих еритроцитів у бічні плуночки. Новонароджені щури отримували 6 доз еритропоетину і 9 доз мелатоніну (20 мг/кг). Комбіноване лікування еритропоетином і мелатоніном запобігало розвитку багатьох ознак постгеморагічної гідроцефалії недоношених, включаючи макроцефалію, затримку нейророзвитку та зменшення вентрикуломегалії. Однак у цьому дослідженні еритропоетин і мелатонін не використовувалися як окремі методи лікування, тому відносний внесок мелатоніну визначити неможливо [10].

Дослідження за участю доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією показало, що п'ять ентральних доз мелатоніну (10 мг/кг), які вводили в поєднанні з терапевтичною гіпотермією, зменшували частоту судом та аномалії білої речовини на магнітно-резонансній томографії у віці двох тижнів і поліпшували виживання без неврологічних відхилень за шість місяців після народження [12]. Про подальше спостереження автори не повідомляли.

З доклінічних і клінічних даних очевидно, що мелатонін має безпечний профіль принаймні для коротких схем. Високі дози внутрішньовенного мелатоніну не викликають седації побічних ефектів [16].

Жодне з досліджень на тваринах не показує побічних ефектів мелатоніну, пов'язаних із лікуванням, а також немає жодних повідомлень про серйозні ускладнення за тривалого застосування мелатоніну в лікуванні дітей і дорослих, хоча кількість повідомлень ще недостатня для остаточних висновків [16].

Незважаючи на перспективне клінічне застосування мелатоніну в новонароджених, залишається кілька запитань без відповіді щодо фармакокінетики цього препарату. Крім того, тривають подальші дослідження метаболітів мелатоніну, які необхідні для характеристики їхніх біологічних функцій, користі та потенційного ризику їхнього впливу в новонароджених [20].

Інші потенційні впливи мелатоніну на поліпшення перинатальних результатів

Сепсис є основною причиною захворюваності та смертності в новонароджених, як у передчасно народжених, так і в народжених у термін, із рівнем захворюваності 1–10 випадків на 1000 живонароджених. Рівень смертності досягає 20% у дуже недоношених новонароджених [9]. Відповідно до методичних рекомендацій Міжнародної консенсусної конференції з педіатричного сепсису [9], неонатальний сепсис визначається як клінічний синдром, що характеризується наявністю як інфекції, так і системного синдрому запальної відповіді і викликає серйозні неврологічні ускладнення, а також вторинну гіпоксемію внаслідок септичного шоку, легеневої гіпертензії. Ендогенні концентрації мелатоніну в крові вищі в новонароджених із пізнім початком сепсису [11], його застосування як ад'ювантної терапії в лікуванні сепсису пов'язане з поліпшенням клінічних і лабораторних результатів [11].

Автори [18] опублікували дослідження про сприятливий ефект мелатоніну в лікуванні неонатального сепсису, у 40 новонароджених з основної групи, які отримували мелатонін, відмічалася значне поліпшення клінічного стану та показників сироватки крові порівняно з контрольною групою.

Огляд і метааналіз [9] трьох різних досліджень серед новонароджених, які отримували мелатонін як додаткову терапію при неонатальному сепсисі, показав статистично значуще зниження рівня С-реактивного білка в сироватці у групі дослідження, при добовій ад'ювантній терапії мелатоніном також спостерігалася значне поліпшення клінічного

стану новонароджених порівняно з контрольною групою.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД), хронічне захворювання легень, що потребує дихальної підтримки при народженні, найчастіше з'являється в передчасно народжених дітей у терміні гестації <29 тижнів [22]. У світлі наукових досягнень у галузі неонатології з'явилися нові ефективні перинатальні стратегії для боротьби з БЛД, наприклад, нові препарати сурфактантів, застосування глюкокортикостероїдів та неінвазивної вентиляції легень [21]. Незважаючи на це, БЛД залишається одним із найпоширеніших ускладнень, пов'язаних із недоношеністю [22].

Нещодавно проведене рандомізоване клінічне дослідження за участю 100 недоношених новонароджених, які страждали від важкого респіраторного дистрес-синдрому та перебували на штучній вентиляції легень [24], показало, що в досліджуваній групі, яка отримувала мелатонін, значно скоротилася тривалість перебування новонароджених у кюветі і помітно зменшився розвиток встановлених БЛД порівняно з недоношеними новонародженими контрольної групи [24], що вказало на те, що мелатонін можна застосовувати як допоміжний засіб для профілактики БЛД у недоношених новонароджених.

В іншому клінічному випробуванні автори повідомили, що рівні запальних маркерів, у тому числі інтерлейкін-6, інтерлейкін-8 і ФНП- α , були значно вищими в недоношених новонароджених із респіраторним дистрес-синдромом, тоді як лікування мелатоніном може блокувати ці запальні компоненти і, ймовірно, зменшить тяжкість цього синдрому в недоношених новонароджених [24].

Висновки

Мелатонін відіграє важливу роль у перебігу фізіологічної вагітності завдяки своїм основним властивостям — антиоксидантним, протизапальним, антиапоптичним, участі у становленні біологічних ритмів, ендокринній регуляції, підтримці сну, формуванні імунної відповіді. Також цей нейрогормон бере участь у нормальному функціонуванні плаценти шляхом забезпечення адекватної плацентарної перфузії, запобігання пошкодженню судин, запаленню та місцевому окислювальному стресу.

Порушення синтезу мелатоніну внаслідок змінної роботи вагітних жінок є фактором ри-

зику передчасних пологів, плацента-асоційованих ускладнень вагітності та гестаційного цукрового діабету.

Здатність мелатоніну стимулювати синтез прогестерону, інгібувати вироблення простагландинів, знижувати рівні оксиду азоту, інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-6, циклооксигенази-2 і ФНП- α зумовлюють можливість його використання як лікарського засобу при передчасних пологах.

Високий профіль безпечності та позитивні результати експериментальних досліджень застосування мелатоніну в передчасно народжених тварин дають змогу припустити можливість використання мелатоніну в антенатальній нейропротекції і терапії постнатальних ускладнень, таких як гіпоксично-ішемічне ураження мозку, неонатальний сепсис, БЛД.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Berbets A, Koval H, Barbe A, Albota O, Yuzko O. (2021). Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. The journal of maternal-fetal, neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 34(3): 373–378. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1608432>.
- Berbets AM, Barbe AM, Andriets OA, Andriets AV, Yuzko OM. (2020). Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. Journal of medicine and life. 13(4): 548–553. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0128>.
- Berbets AM, Davydenko IS, Barbe AM, Konkov DH, Albota OM, Yuzko OM. (2021). Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.). 28(1): 197–206. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00285-5>.
- Biran V, Decobert F, Bednarek N, Boizeau P, Benoist JF, Claustrat B et al. (2019). Melatonin Levels in Preterm and Term Infants and Their Mothers. International journal of molecular sciences. 20(9): 2077. <https://doi.org/10.3390/ijms20092077>.
- Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciolo MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. (2019). Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms. International journal of molecular sciences. 21(1): 300. <https://doi.org/10.3390/ijms21010300>.
- Falsaperla R, Lombardo F, Filasco F, Romano C, Saporito MAN, Puglisi F et al. (2020). Oxidative Stress in Preterm Infants: Overview of Current Evidence and Future Prospects. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). 13(7): 145. <https://doi.org/10.3390/ph13070145>.
- Fantasia I, Bussolaro S, Stampalija T, Rolnik DL. (2022). The role of melatonin in pregnancies complicated by placental insufficiency: A systematic review. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 278: 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.08.029>.
- Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. (2019). The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. Pharmacological research. 147: 104337. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104337>.
- Henderson R, Kim S, Lee E. (2018). Use of melatonin as adjunctive therapy in neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. Complementary therapies in medicine. 39: 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.06.002>.
- Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T et al. (2020). A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. The New England journal of medicine. 382(3): 233–243. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907423-23>.
- Laste G, Silva AAD, Gheno BR, Rychcik PM. (2021). Relationship between melatonin and high-risk pregnancy: A review of investigations published between the years 2010 and 2020. Chronobiology international. 38(2): 168–181. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1863975>.
- Lee JY, Song H, Dash O, Park M, Shin NE, McLane MW et al. (2019). Administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model. American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989). 82(3): e13151. <https://doi.org/10.1111/aji.13151>.
- McCarthy R, Jungheim ES, Fay JC, Bates K, Herzog ED, England SK. (2019). Riding the Rhythm of Melatonin Through Pregnancy to Deliver on Time. Frontiers in endocrinology. 10: 616. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00616>.
- Nagasawa Y, Nanami M, Kuragano T, Ishihara M. (2021). Melatonin and gestational hypertension. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 44(11): 1540–1542. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00722-1>.
- Olcese JM. (2020). Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. Frontiers in endocrinology. 11: 85. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00085>.
- Paprocka J, Kijonka M, Rzepka B, Sokół M. (2019). Melatonin in Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Term and Preterm Babies. International journal of endocrinology: 9626715. <https://doi.org/10.1155/2019/9626715>.
- Patel R, Parmar N, Pramanik Palit S, Rathwa N, Ramachandran AV, Begum R. (2022). Diabetes mellitus and melatonin: Where are we? Biochimie. 202: 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.01.001>.
- Poggi C, Dani C. (2018). Sepsis and Oxidative Stress in the Newborn: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Targets. Oxidative medicine and cellular longevity: 9390140. <https://doi.org/10.1155/2018/9390140>.
- Robertson NJ, Lingam I, Meehan C, Martinello KA, Avdic-Belltheus A, Stein L et al. (2020). High-Dose Melatonin and Ethanol Excipient Combined with Therapeutic Hypothermia in a Newborn Piglet Asphyxia Model. Scientific reports. 10(1): 3898. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60858-x>.
- Robertson NJ, Martinello K, Lingam I, Avdic-Belltheus A, Meehan C, Alonso-Alconada D et al. (2019). Melatonin

- as an adjunct to therapeutic hypothermia in a piglet model of neonatal encephalopathy: A translational study. *Neurobiology of disease*. 121: 240–251. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.10.004>.
21. Sampah MES, Hackam DJ. (2020). Dysregulated Mucosal Immunity and Associated Pathogeneses in Preterm Neonates. *Frontiers in immunology*. 11: 899. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00899>.
22. Vine T, Brown GM, Frey BN. (2022). Melatonin use during pregnancy and lactation: A scoping review of human studies. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*. 44(3): 342–348. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2021-2156>.
23. Yates N, Gunn AJ, Bennet L, Dhillon SK, Davidson JO. (2021). Preventing Brain Injury in the Preterm Infant-Current Controversies and Potential Therapies. *International journal of molecular sciences*. 22(4): 1671. <https://doi.org/10.3390/ijms22041671>.
24. Yong W, Ma H, Na M, Gao T, Zhang Y, Hao L et al. (2021). Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. *Biomedicine and pharmacotherapy = Biomedecine and pharmacotherapie*. 144: 112001. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112001>.

Відомості про авторів:

Петренко Євген Вікторович — асистент каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-4679-3347>.

Пампуха Олександра Олександрівна — лікар-акушер-гінеколог КП «Дніпропетровська обласна лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР. Адреса: м. Дніпро, пл. Соборна, 14. <https://orcid.org/0000-0002-7721-4109>.

Стаття надійшла до редакції 26.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 616.34-007.274-053.1-08+576.362-092.4

**О.К. Слєпов¹, Н.Я. Скрипченко²,
О.П. Пономаренко¹, М.Ю. Мигур¹, К.Л. Знак¹**

Перспективи внутрішньоутробного лікування запальних змін евентрованих органів при гастрошизисі у плодів (огляд літератури)

¹Центр неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 114-119; doi: 10.15574/PP.2023.96.114

For citation: Slipev OK, Skripchenko NY, Ponomarenko OP, Migur Mlu, Znak KL. (2023). Prospects of intrauterine treatment of inflammatory changes of enteric organs in gastroschisis in fetuses, in experimental conditions (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 114-119; doi: 10.15574/PP.2023.96.114.

Гастрошизис (ГШ) — одна з найтяжчих вад новонароджених дітей, яка характеризується природженою евентрацією органів черевної порожнини за межі передньої черевної стінки в амніотичну рідину, через наскрізний дефект передньої черевної стінки. Дефект прилягає до нормальної, незміненої пуповини, як правило, справа від пупка, пупкове кільце розщеплене, евентровані органи не прикриті ембріональними оболонками або їхніми залишками. Частота ГШ становить 0,31–4,72 на 10 000 пологів. Хоча з розвитком сучасних хірургічних підходів за останні 15 років смертність новонароджених дітей із ГШ динамічно зменшується, проте ця патологія залишається суттєвою проблемою в неонатальній та дитячій хірургії, оскільки потребує проведення раннього оперативного втручання, асоційована зі значним ризиком інвалідизації дітей, унаслідок розвитку синдрому короткої кишки, злукової хвороби черевної порожнини та рецидивних епізодів злукової кишкової непрохідності тощо.

Мета — проаналізувати за даними літератури перспективи використання клітинних технологій для внутрішньоутробного лікування запальних змін евентрованих органів при ГШ у плодів в умовах експерименту.

Основною причиною незадовільних результатів лікування ГШ є патологічні зміни евентрованих органів та їхні наслідки. Тому одним із напрямків зниження рівня смертності при ГШ є внутрішньоутробне лікування та профілактика запальних змін евентрованих органів у плодів. Сучасна регенеративна медицина пропонує декілька новітніх підходів для лікування вад розвитку у плода, у тому числі із застосуванням клітинних технологій. Ствоурові клітини є одним з альтернативних терапевтичних засобів, здатних пригнічувати запальні процеси в тканинах, активувати ендогенні репаративні механізми та разом із впровадженням профілактичних заходів зменшувати показники перинатальної смертності та інвалідизації.

Наявність вітчизняних клітинних препаратів, розроблення технологій їхньої трансплантації та методів розродження вагітних жінок із ГШ у плода, з доведеною клінічною ефективністю, дасть змогу значно поліпшити показники комплексного лікування пацієнтів із природженими вадами розвитку, що має суттєве соціальне та економічне значення. У зв'язку з цим дослідження регенеративного потенціалу та оцінювання перспектив використання в акушерстві та перинатальній медицині препаратів стовбурових клітин становить значний науковий і практичний інтерес.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гастрошизис, плід, інтестинальні ураження, мезенхімальні стовбурові клітини, експериментальна клітинна терапія на тваринних моделях.

Prospects of intrauterine treatment of inflammatory changes of enteric organs in gastroschisis in fetuses, in experimental conditions (literature review)

O.K. Slipev¹, N.Y. Skripchenko², O.P. Ponomarenko¹, M.Iu. Migur¹, K.L. Znak¹

¹Neonatal Surgery Center for Congenital Malformations and their Rehabilitation of the Sl «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Sl «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Gastroschisis (GS) — is one of the most severe defects of newborns, which is characterized by congenital eventration of the abdominal organs outside the anterior abdominal wall into the amniotic fluid, due to a through defect of the anterior abdominal wall. The defect is adjacent to the normal, unaltered umbilical cord, usually to the right of the umbilicus, the umbilical ring is split, the eventrated organs are not covered by embryonic membranes or their remains. The frequency of gastroschisis is 0.31–4.72 per 10,000 births. Although, with the development of modern surgical approaches over the past 15 years, the mortality of newborns with gastroschisis dynamically decreasing, however, this pathology remains a significant problem in neonatal and pediatric surgery, as it requires early surgery, associated with a significant risk of disability in children due to short bowel syndrome, abdominal cancer and recurrent esophageal disease, adhesive intestinal obstruction, etc.

Purpose — to analyze, according to the literature, the prospects for the use of cellular technologies for the in utero treatment of inflammatory changes in the enteric organs in fetal GS in experimental conditions.

The main reason for the unsatisfactory results of GS treatment is the pathological changes of the eventrated organs and their consequences. Therefore one of the ways to reduce mortality in GS is intrauterine treatment and the prevention of inflammatory changes of the eventrated organs in the fetuses. Modern regenerative medicine offers several new approaches for the treatment of fetal malformations, including the use of cell technology. Stem cells, from various sources, are one of the alternative therapies that can inhibit inflammatory processes in tissues, activate endogenous reparative mechanisms, and, ultimately, together with the implementation of preventive measures, reduce perinatal mortality and disability.

The availability of domestic cell drugs, the development of technologies for their transplantation, and methods of delivery of pregnant women with GS in the fetus, with proven clinical efficacy, will significantly improve the comprehensive treatment of patients with congenital malformations, which is significant social and economic importance. Therefore, the study of regenerative potential and assessment of the prospects for the use of stem cells in obstetrics and perinatal medicine from various sources is of great scientific and practical interest.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: gastroschisis, fetus, intestinal lesions, mesenchymal stem cells, experimental cell therapy in animal models.

Вступ

Негативні результати лікування та ускладнення при гастрошизисі (ГШ) переважно пов'язані з ураженням евентровано-го кишечника. Це відбувається внаслідок тривалого внутрішньоутробного впливу на евентровані органи амніотичної рідини, меконія та інших продуктів життєдіяльності плода [11]. Це призводить до запалення, потовщення кишкової стінки, її набряку та ущільнення і часто до утворення фібринозних нашарувань [27]. Функціональними наслідками таких патологічних проявів у неонатальному періоді зазвичай є відсутність перистальтичної активності кишечника та дуже повільне досягнення ентеральної автономії новонародженою дитиною [2,33]. При цьому інтенсивність клінічних проявів корелює з інтенсивністю структурного ураження [33]. З метою зменшення ураження кишечника та поліпшення його роботи при ГШ запропоновано ряд пренатальних стратегій. На сьогодні вони включають заміну амніотичної рідини, розведення навколоплідних вод та, в експерименті на тваринних моделях, внутрішньоутробне введення стероїдів, індукований діурез плода і навіть внутрішньоутробну хірургічну корекцію дефекту передньої черевної стінки [3,15,36,41]. Постнатальна тактика передбачає хірургічне втручання одразу після народження дитини – «хірургія перших хвилин», для попередження розвитку інфекції та ішемічних ускладнень евентрованих петель кишечника [34]. Нами за цією методикою вперше у світі станом на тепер прооперовано 95 новонароджених дітей із ГШ.

У доповнення до відомих на сьогодні хірургічних методів лікування ГШ розглядають біотехнологічні підходи із застосуванням тканинних трансплантатів аутологічного або аlogenного походження [35,39,40]. Водночас особливий інтерес дослідників і клініцистів привертають стовбурові та прогеніторні клітини, здатні не лише зменшувати запалення, але й заселяти пошкоджені ділянки кишечника [10,12].

Мета дослідження – проаналізувати за даними літератури перспективи використання клітинних технологій для внутрішньоутробного лікування запальних змін евентрованих органів при ГШ у плодів в умовах експерименту.

Шляхи отримання клітинних препаратів

За останні роки показано, що майже усі тканини дорослого організму містять клітини, здатні диференціюватися. Це можуть бути як тканинно-специфічні прогенітори, так і стовбу-

рові клітини, що мігрують з інших джерел [26]. Плюрипотентні стовбурові клітини здатні давати початок тканинам усіх трьох зародкових листків. Їх отримано з внутрішньої клітинної маси бластоцитів доімплантаційних ембріонів і шляхом перепрограмування соматичних диференційованих клітин (iPS-cells) [42]. Проте, як і для матеріалу фетального походження, існує ряд етичних, юридичних і біологічних обмежень для використання цих клітин [16].

Популяції клітин мезенхімального походження, що володіють мультипотентними властивостями та можуть диференціюватися за остеогенним, адипогенним і хондрогенним напрямом, виділено в окремий тип, який отримав назву мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК) [8]. Їх виявлено в периферичній та кордовій крові, кістковому мозку та жировій тканині, пуповині та плаценті тощо [30]. ММСК здатні не лише безпосередньо диференціювати в спеціалізовані клітини мезенхімального походження, але й продукувати багато біологічно активних речовин, які мають імуномодуляторні та протизапальні ефекти, стимулювати ангіогенез та виступати індукторами хемотаксису для ендогенних прогеніторів [1]. Завдяки високому проліферативному потенціалу *in vitro*, паракринним ефектам та здатності відновлювати пошкоджені тканини *in vivo*, ММСК розглядаються як найбільш перспективний інструмент для клітинної терапії різної патології, зокрема, і природжених вад розвитку [7,9,13,17,19,20,28,38].

Необхідною умовою підтвердження безпеки та ефективності різних типів стовбурових клітин, у тому числі ММСК, є проведення доклінічних досліджень на лабораторних тваринах [25]. Паралельно з дослідженнями на людях експерименти на тваринах із моделюванням природжених вад розвитку відіграють вирішальне значення для детальної характеристики стовбурових клітин, демонстрації їхніх біологічних ефектів та прогнозування майбутніх терапевтичних результатів.

У разі наявності протипоказань до забору аутологічного матеріалу та необхідності більш раннього початку клітинної терапії виникає об'єктивна потреба в готовому до застосування клітинному препараті, який не потребує багато часу для нарощування. Плацентарні стовбурові клітини викликають усе більший інтерес для різних клінічних застосувань, завдяки своєму мультипотентному потенціалу, безпеч-

ності та доступності [24]. Оскільки такий біоматеріал отримують після пологів, без шкоди для здоров'я новонародженого та породіллі, це також знімає ряд етичних обмежень клітинної терапії. Результати численних досліджень показують, що стовбурові клітини плаценти є кандидатами для лікування багатьох захворювань, оскільки можуть бути виділені від здорових донорів, у достатніх кількостях, легко культивовані та кріоконсервовані для тривалого зберігання і подальшого застосування, за потреби [18].

Терапевтичні ефекти клітинної терапії

Важливим є проявлення ММСК плаценти виражених імуносупресивних властивостей, що особливо актуально в аспекті алогенної трансплантації. Показано, що клітини плаценти пригнічують як мітоген-індуковану, так і алогенну проліферацію CD4 та CD8 популяцій лімфоцитів значно сильніше за ММСК кісткового мозку. Обидва типи клітин продукують індоламін-2,3-диоксигеназу, але лише плацентарні є позитивними на внутрішньоклітинний HLA-G антиген, який відповідає за імунологічну толерантність під час вагітності. Висловлено припущення, що збільшення кількості регуляторних Т-клітин з імуносупресивним ефектом також обумовлено продукуванням ряду цитокінів, ростових факторів і поверхневих молекул – IL-10, TGF- β та PD-L1 [6].

Терапевтичні ефекти стовбурових клітин із плаценти досліджені при пошкодженнях м'яких тканин, ішемічній хворобі серця, аутоімунних розладах і хронічних ураженнях легенів або печінки, зокрема, у педіатричних пацієнтів, при синдромі відторгнення трансплантата (graft-versus-host disease) і терапії діабету I типу [29]. Одним із нових перспективних напрямів їх застосування є внутрішньоутробна клітинна терапія природжених вад розвитку плода, зокрема, ГШ та менінгоцеле. Більшість досліджень у цьому напрямку перебувають у клінічній фазі на тваринних моделях, тому актуальною проблемою залишається якісне транслявання отриманих результатів у клініку [37].

Трансамніотична клітинна терапія (TRASCET) і міграція клітин

Трансамніотична клітинна терапія (transamniotic stem cell therapy – TRASCET) базується на ідеї, що введення донорських клітин на ранній стадії розвитку плода може викликати формування химеризму без ризику відторгнення донорських клітин в умо-

вах ще не сформованої імунної системи [10]. Внутрішньоутробну трансплантацію стовбурових клітин в ембріони вивчали протягом багатьох років, переважно в аспекті корекції дефектів кровотворення. Після успішних трансплантацій гемопоетичних клітин, для відновлення гемопоезу у тварин, багато дослідницьких груп намагалися повторити подібні успіхи для міогенної тканини. Для цих досліджень використано кілька типів клітин. К. Liechty та співавт. показали успішне приживлення ММСК людини після внутрішньоутробної трансплантації в овець. При цьому клітини людини виявляли в багатьох органах, у тому числі в скелетній мускулатурі та серцевій тканині [21]. Т. Mackenzie та співавт. також трансплантували мічені клітини кісткового мозку та фетальної печінки, які були виділені з трансгенних lacZ мишей, – у мишачі ембріони, на 14-ту добу розвитку, та виявляли донорські клітини на 4-му тижні після народження. Підтвердивши гемапоетичний химеризм, вони також виявляли міогенні клітини донора в діафрагмі, серцевих і скелетних м'язах химерних мишей, але не змогли підтвердити експресію дистрофіну через низький рівень приживлення трансплантата [22,23].

На моделі ГШ у щурів показано, що після внутрішньоутробної трансплантації ММСК з амніотичної рідини відмічалось зменшення як загальної товщини стінки кишечника, так і окремо його серозної, м'язової і слизової оболонок. При цьому в самій кишковій стінці мічені трансплантовані клітини практично не виявлялися, що свідчить про паракринні ефекти трансплантата [11]. Аналогічні результати отримано цими дослідниками на кролях [12]. Раніше доведено, що при інтраамніотичному введенні донорські ММСК з амніотичної рідини здатні до хомінгу в кістковий мозок та плаценту плода [31,32]. С. Graham та співавт. (2017) показано, що трансплантовані інтраамніотично ММСК здатні заселяти не лише плаценту, але й пошкоджені тканини матері [14]. На моделі ГШ у щурів підтверджено наявність донорських клітин як у плаценті, так і в кишечнику. Дуже важливо, що осередки хомінгу трансплантата в кишечнику локалізувалися виключно в ділянках, що піддавалися впливу навколоплідних вод [4]. При цьому в тканинах кишечника ідентифікували клітини обох типів, а також зафіксували зменшення сегментарної та загальної товщини його стінки [5].

Ефективність застосування мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин на моделі гастрошизису в плодів щурів

Ефективність клітинної терапії запальних змін евентрованих органів залежить від багатьох наведених факторів, у тому числі від походження ММСК у препараті. Тому А. Chaplin та співавт. (2020) (Boston Children's Hospital and Harvard Medical School Boston, США) досліджено доклінічну ефективність внутрішньоутробної трансплантації ММСК на тваринній моделі ГШ [5]. Амніотичну рідину та плаценту отримували в стерильних умовах шляхом лапаротомії, від сингенних щурів Lewis, на 2-гу добу їхньої вагітності. З плаценти видаляли материнську децидуальну оболонку, тканину подрібнювали та інкубували в суміші ферментів: 0,1% колагенази, II типу, та 4,0 U/л диспази, II типу. Отриману суспензію фільтрували через клітинний фільтр, центрифугували, а осад ресуспендували в 6 мл повного середовища Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM). Після нарощування клітини фенотипували методом проточної цитометрії для підтвердження експресії мезенхімальних маркерів CD29, CD44, CD45, CD90, CD73. Клітини помічали зеленим флуоресцентним білком (GFP). Експресію GFP підтверджували за допомогою системи аналізу зображень EVOS® FL.

Експериментальних щурів утримували в індивідуальних клітках, у стандартних умовах віварію, із дотриманням світлового режиму 12:12, на звичайному раціоні. На 18-ту добу вагітності під анестезією ізофлураном у стерильних умовах проводили нижню серединну лапаротомію та оголювали матку. Під стереомікроскопом накладали кисетний шов на міометрій, створювали евентрацію петель кишечника. Плід повертали в порожнину амніона, а розріз матки закривали шляхом затягування кисетного шва. У кожній вагітній самки ГШ моделювали в 5 плодів, загалом прооперували 126 плодів.

Оперовані плоди поділили на чотири групи: контрольну, без додаткових маніпуляцій (n=28); із внутрішньоамніотичним введенням фізіологічного розчину хлориду натрію (n=33); із введенням 2×10^6 клітин/мл ММСК, з амніотичної рідини (n=32); або з плаценти (n=33). Усі ін'єкції вводили в амніотичну порожнину через вентральний доступ, уникаючи плаценти та пуповини. Після внутрішньоутробної операції матку повертали до живота і розріз закривали. Самки виходили з наркозу без додаткових

маніпуляцій та отримували післяопераційну аналгезію.

Евтаназію проводили в камері з діоксидом вуглецю на 21,5 добу вагітності. Висікали матки, розкривали навколоплідні оболонки та виділяли плоди. В усіх плодів з ГШ, що вижили, висікали евентрований кишечник і проводили його гістологічне дослідження. Кількісний гістоморфологічний аналіз включав: вимірювання загальної товщини стінки кишки, а також товщини її окремих шарів — слизового, м'язового і серозного. Виявлення мічених донорських клітин проводили на фіксованих зрізах за допомогою імуногістохімічного дослідження, на GFP, використовуючи мишаче моноклональне анти-GFP-антитіло (*Abcam*).

Для статистичних розрахунків порівнювали загальну та індивідуальну товщину кожного шару кишкової стінки між декількома петлями кишечника з усіх чотирьох груп за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA). Аналіз відповідності показав, що розміри вибірки чотирьох груп забезпечували 80% збігів, для виявлення середньої різниці в 50 пікселів або більше щодо товщини стінок різних шарів, на основі ANOVA. Відмінності між групами вважали достовірними при $P < 0,05$.

За результатами дослідження, загальна виживаність плодів після створення ГШ становила 32% (40 із 126). При цьому вони були поділені таким чином: трансплантація ММСК амніотичної рідини — 10, трансплантація ММСК плаценти — 11, введення фізіологічного розчину — 10, контрольна група — 9 плодів. Евентровані органи завжди включали кишечник. Усього було 396 петель кишечника, серед яких: 144 — з групи ММСК амніотичної рідини; 111 — з групи трансплантації ММСК з плаценти; інші — з двох перших груп. Виявлено статистично значуще зменшення сегментарної та загальної товщини стінки кишечника як у групах трансплантації ММСК амніотичної рідини, так і в групах ММСК плаценти порівняно з контрольною групою ($P < 0,001$ – $0,003$, у кількох парних порівняннях) та з групою введення фізіологічного розчину ($P < 0,001$ – $0,011$).

За результатами порівняння обох груп з клітинною терапією, сегментарна та загальна товщина стінок у групі з трансплантацією ММСК амніотичної рідини була значно вищою, ніж у групі ММСК плаценти ($p = 0,031$, $P < 0,001$). Не виявлено суттєвих відмінностей ні в сегментарній, ні в загальній товщині стінки між групами

Коефіцієнти варіації сегментарної та загальної товщини стінки кишечника у тварин експериментальних груп, % [5]

Шар стінки кишечника	Контрольна група	Введення фізіологічного розчину NaCl	Трансплантація ММСК плаценти	Трансплантація ММСК амніотичної рідини
Слизова оболонка	32	35	28	22
М'язова оболонка	32	32	34	28
Серозна оболонка	119	110	153	86
Загальна товщина	55	57	43	25

фізіологічного розчину та контролю ($p=0,068$ до $P=1$). Була значно меншою мінливість сегментарної та загальної товщини стінки в групі трансплантації ММСК амніотичної рідини порівняно з іншими групами. Крім того, відмічено більшу мінливість товщини серозного шару в усіх групах порівняння (табл.).

За допомогою імуногістохімічного дослідження по всій серозній оболонці та кишковому епітелію були ідентифіковані скупчення мічених GFP донорських клітин.

За даними попередніх досліджень цих авторів, трансамніотична клітинна терапія не дала змоги повністю відновити нормальний стан кишечника. Слід зазначити, що в цій моделі внутрішньоамніотичні ін'єкції повинні виконуватися одночасно з хірургічним створенням дефекту, що, звісно, не відповідає перспективному клінічному застосуванню, коли виникнення дефекту передуює втручанням. Отже, доцільно припустити, що якщо TRASCET проводити після того, як пошкодження кишечника вже сформоване, то порівняння між двома типами клітин може дати інші результати. Досить невелика кількість досліджень, у яких порівнюють ММСК з різних джерел, дає змогу припустити, що, незважаючи на деякі спільні

властивості, ці клітини насправді можуть діяти по-різному. Наприклад, імовірно, що наявність ГШ може негативно впливати на здатність аутологічних ММСК амніотичної рідини реалізувати описані захисні ефекти, тому ММСК плаценти можуть мати суттєву перевагу.

Висновки

На основі експериментальних досліджень, проведених на моделях дефектів передньої черевної стінки плода в різних видів лабораторних тварин, показано безпечність і високий регенеративний потенціал внутрішньоутробної трансплантації ММСК плаценти.

Терапевтичні ефекти ММСК визначаються насамперед продукуванням ними численних ростових факторів і цитокінів, які пригнічують запалення евентрованого кишечника та стимулюють його ендогенну репарацію.

Результати проведених доклінічних досліджень є досить обнадійливими і дають змогу припустити, що застосування ММСК плаценти може виступати новою пріоритетною стратегією в комплексному лікуванні природжених вад розвитку плода.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Andrzejewska A et al. (2019, Jul). Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem Cells*. 37(7): 855–864. doi: 10.1002/stem.3016.
- Baerg J et al. (2003). Gastroschisis: A sixteen-year review. *J Pediatr Surg*. 38(5): 771–774. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2003.50164.
- Bittencourt D et al. (2006). Impact of corticosteroid of intestinal injury in a gastroschisis rat model: a morphometric analysis. *J Pediatr Surg*. 41(3): 547–553.
- Chalphin A et al. (2020). Donor mesenchymal stem cell kinetics after transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a rodent model of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 55(3): 482–485. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.11.005>.
- Chalphin A et al. (2020). A comparison between placental and amniotic mesenchymal stem cells in transamniotic stem cell therapy for experimental gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 55: 49–53.
- Chang C et al. (2006). Placenta-derived multipotent cells exhibit immunosuppressive properties that are enhanced in the presence of interferon-gamma. *Stem Cells*. 24: 2466–2467. doi: 10.1634/stemcells.2006-0071.
- Chen Y et al. (2017). Fetal surgical repair with placenta-derived mesenchymal stromal cell engineered patch in a rodent model of myelomeningocele. *J Pediatr Surg*. S0022-3468(17)30662-0. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.10.040>.
- Dominici M et al. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 8(4): 315–317.
- Eklad-Nordberg A et al. (2020). Prenatal stem cell therapy for inherited diseases: Past, present, and future treatment strategies. *Stem Cells Transl Med*. 9: 148–157. doi: 10.1002/sctm.19-0107.
- Fauza D. (2018). Transamniotic stem cell therapy: a novel strategy for the prenatal management of congenital anomalies. *Pediatr Res*. 83(1–2): 241–248. doi: 10.1038/pr.2017.228.
- Feng C et al. (2016). Transamniotic stem cell therapy (TRASCET) mitigates bowel damage in a model of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 51(1): 56–61. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.011.
- Feng C et al. (2017). Transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a leporine model of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 52: 30–34.

13. Galganski L et al. (2019, Oct 21). In Utero Treatment of Myelomeningocele with Placental Mesenchymal Stromal Cells – Selection of an Optimal Cell Line in Preparation for Clinical Trials. *J Pediatr Surg.* S0022-3468(19)30681-5.
14. Graham C et al. (2017). Donor mesenchymal stem cells home to maternal wounds after transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a rodent model. *J Pediatr Surg.* 52: 1006–1009.
15. Hakguder G et al. (2011). Induction of fetal diuresis with intraamniotic furosemide injection reduces intestinal damage in a rat model of gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg.* 21(3): 183–187.
16. Hyun I. (2010, Jan 4). The bioethics of stem cell research and therapy. *J Clin Invest.* 120(1): 71–75. doi: 10.1172/JCI40435.
17. Kabagambe S et al. (2017). Placental Mesenchymal Stromal Cells Seeded on Clinical Grade Extracellular Matrix Improve Ambulation in Ovine Myelomeningocele. *Journal of Pediatric Surgery.* 53; 1: 178–182. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.032.
18. Lankford L et al. (2017). Manufacture and preparation of human placenta-derived mesenchymal stromal cells for local tissue delivery. *Cytotherapy.* 19(6): 680–688. https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.03.003.
19. Lankford L et al. (2019). Stem cell-based in utero therapies for spina bifida: implications for neural regeneration. *Neural Regen Res.* 14(2): 260–261. doi:10.4103/1673-5374.244786.
20. Li X et al. (2016). Application potential of bone marrow mesenchymal stem cell (BMSCs) based tissue-engineering for spinal cord defect repair in rat fetuses with spina bifida aperta. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 27(4): 77.
21. Liechty K et al. (2000). Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nature. Medicine.* 6(11): 1282–1286.
22. Mackenzie T et al. (2002). Engraftment of bone marrow and fetal liver cells after in utero transplantation in MDX mice. *Journal of Pediatric Surgery.* 37(7): 1058–1064.
23. Mackenzie T, Flake A. (2001). Multilineage differentiation of human MSC after in utero transplantation. *Cytotherapy.* 3(5): 403–405.
24. Malek A, Bersinger N. (2011). Human placental stem cells: biomedical potential and clinical relevance. *J Stem Cells.* 6(2): 75–92.
25. Mastroli I et al. (2019). Challenges in Clinical Development of Mesenchymal Stromal/Stem Cells: Concise Review. *Stem Cells Transl Med.* 8(11): 1135–1148. doi: 10.1002/sctm.19-0044.
26. Montagnani S et al. (2016). Adult Stem Cells in Tissue Maintenance and Regeneration. *Stem Cells Int.* 2016: 7362879. doi: 10.1155/2016/7362879.
27. Nichol P et al. (2004). Meconium staining of amniotic fluid correlates with intestinal peel formation in gastroschisis. *Pediatric Surgery International.* 20(3): 211–214. doi: 10.1007/s00383-003-1050-1.
28. Nitkin C, Bonfield T. (2017). Concise Review: Mesenchymal Stem Cell Therapy for Pediatric Disease: Perspectives on Success and Potential Improvements. *Stem Cell Transl Med.* 6: 539–565. http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2015-0427.
29. Oliveira M, Barreto-Filho J. (2015, May 26). Placental-derived differentiation and challenges. *World J Stem Cells.* 7(4): 769–775. doi: 10.4252/wjsc.v7.i4.769.
30. Pittenger M et al. (2019, Dec 2). Mesenchymal cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med.* 4: 22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6.
31. Shieh H et al. (2018). Fetal bone marrow homing of donor mesenchymal stem cell therapy (TRASCET), *J Pediatr Surg.* 53: 174–177.
32. Shieh H. et al. (2019). Transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a rabbit model of spina bifida. *J. Pediatr Surg.* 54: 293–296.
33. Sliepov O, Migur M, Ponomarenko O et al. (2018). The Impact of Everted Organs Status on the Clinical Course and Prognosis of Simple Gastroschisis. *Sovremennaya pediatriya.* 1(89): 97–102. [Слепов ОК, Мигур МЮ, Пономаренко ОП та ін. (2018). Вплив стану евертованих органів при неускладненому гастрошизисі на клінічний перебіг і прогноз цієї вади. *Современная педиатрия.* 1(89): 97–102]. doi: 10.15574/SP.2018.89.97.
34. Sliepov OK, Grasyukova NI, Veselsky VL. (2014). The results of «first minutes surgery» in the treatment of gastroschisis. *Peritanologiya i Pediatriya.* 4(60): 18–23. doi: 10.15574/PP.2014.60.18.
35. Sliepov OK, Migur MY, Ponomarenko OP. (2021). Method of plastics of anterior abdominal wall defect with free umbilical cord autograft in newborns with gastroschisis. Patent for the invention No. 124601, 13.10.2021, Bü. No.41.
36. Till H et al. (2003). Intrauterine repair of gastroschisis in fetal rabbits. *Fetal Diagn Ther.* 18(5): 297–300.
37. Vanover M et al. (2017). Potential clinical applications of placental stem cells for use in fetal therapy of birth defects. *Placenta.* 59: 107–112. doi: 10.1016/j.placenta.2017.05.010.
38. Vanover M et al. (2019). High Density Placental Mesenchymal Stromal Cells Provide Neuronal Preservation and Improve Motor Function Following In Utero Treatment of Ovine Myelomeningocele. *J Pediatr Surg.* 54(1): 75–79. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.032.
39. Velarde F et al. (2020). Use of Human Umbilical Cord and Its Byproducts in Tissue Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol.* 8: 117. doi: 10.3389/fbioe.2020.00117.
40. Werbeck R, Koltai J. (2011, Oct). Umbilical cord as temporary coverage in gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg.* 21(5): 292–295. doi: 10.1055/s-0031-1277222.
41. Yu J et al. (2003). Effects of prenatal dexamethasone on the intestine of rats with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 38(7): 1032–1035.
42. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M et al. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 10: 68. https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5.

Відомості про авторів:

Слепов Олександр Костянтинович — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф., керівник Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-6976-1209.

Скрипченко Наталя Яківна — д.мед.н., проф., керівниця відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0003-2849-8499.

Пonomarenko Олександр Петрович — к.мед.н., зав. відділення торакоабдомінальної хірургії Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-4406-9419.

Мигур Михайло Юрійович — к.мед.н., н.с. відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-9513-5965.

Знак Костянтин Леонідович — мол.н.с. відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-8370-4390.
Стаття надійшла до редакції 29.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

Г.М. Лісовська

Сучасні підходи до вакцинації в дітей з різними варіантами первинних та вторинних імунодефіцитів (огляд літератури)

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 120-127; doi: 10.15574/PP.2023.96.120

For citation: Lesovskaya AN. (2023). Modern approaches to vaccination in children with different types of primary and secondary immunodeficiencies (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 120-127; doi: 10.15574/PP.2023.96.120.

Хронічні захворювання та імуносупресія підвищують ризик інфекцій, яким можна запобігти шляхом вакцинації, частоту ускладнень і смертність від інфекційних захворювань. Безпечна вакцинація та досягнення адекватної серологічної відповіді на щеплення є вирішальними аспектами ведення таких пацієнтів.

Мета — проаналізувати дані вітчизняної та зарубіжної медичної літератури щодо сучасних підходів до вакцинації дітей з різними первинними і вторинними імунодефіцитними захворюваннями.

Більшість дітей з первинним імунодефіцитом, у яких зберігається вироблення антитіл, можуть демонструвати імунну відповідь на вакцинацію, але з часом ця відповідь може швидко втрачатися. Обмеження щодо вакцинації дітей з первинним імунодефіцитом пов'язані з використанням живих вакцин в умовах, коли клітинна імунна система порушена.

Пацієнти з первинним дефіцитом антитіл лікуються препаратами імуноглобулінів і залежать від наявності в них специфічних антитіл на захисному рівні проти інфекційних збудників, у тому числі інфекцій, яким можна запобігти шляхом вакцинації. Кілька досліджень доводять ефективність лікування внутрішньовенними імуноглобулінами в зменшенні кількості та тяжкості інфекцій у пацієнтів із гуморальним дефіцитом.

Більшість дітей з ревматичними захворюваннями, вакцинованих згідно з Календарем профілактичних щеплень до початку імуносупресивної терапії, мають захисний рівень антитіл від вакцинокованих інфекцій. Усі неживі вакцини можна вводити без обмежень, але їх потрібно вводити за два тижні до імуносупресивної терапії, щоб підвищити імуногенність. Дітям, які отримують високі дози імуносупресивної терапії, слід уникати введення живих атенуйованих вакцин.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, первинні імунодефіцити, дефіцит антитіл, імуносупресивна терапія, інфекційні хвороби.

Modern approaches to vaccination in children with different types of primary and secondary immunodeficiencies (literature review)

A.N. Lesovskaya

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

Chronic disease and immunosuppression increase the risk of vaccine-preventable infections, complications, and mortality from infectious diseases. Safe vaccination and achieving an adequate serological response to vaccination are crucial aspects of the management of such patients.

Purpose — to analyze data from domestic and foreign medical literature regarding modern approaches to vaccination of children with various primary and secondary immunodeficiency diseases.

The majority of children with primary immunodeficiency who have preserved antibody production can demonstrate an immune response to vaccination, but this response can be rapidly lost over time. Limitations to vaccinating children with primary immunodeficiency are related to the use of live vaccines in conditions where the cellular immune system is compromised.

Patients with primary antibody deficiency are treated with immunoglobulin preparations and depend on the presence of specific antibodies at a protective level against infectious pathogens, including vaccine-preventable infections. Several studies have shown the effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment in reducing the number and severity of infections in patients with humoral deficiency.

The majority of children with rheumatic diseases vaccinated according to the Schedule of Routine Immunisations before starting immunosuppressive therapy have protective antibody levels against vaccine-preventable infections. All non-live vaccines can be administered without restrictions, but should be administered two weeks before immunosuppressive therapy to increase immunogenicity. Children receiving high doses of immunosuppressive therapy should avoid receiving live attenuated vaccines.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: children, primary immunodeficiencies, antibody deficiency, immunosuppressive therapy, infectious diseases.

Вступ

Ефективність вакцинації в осіб з ослабленим імунітетом залежить від характеру порушення імунної системи та ступеня імуносупресії [42].

У межах імунодефіциту розрізняють первинний (ПІД) і вторинний імунодефіцит. ПІД вирізняється характером порушення функції імунної системи та ступенем імуносупресії, що

визначає сприйнятливості до інфекцій, реакцію на імунізацію і ризик ускладнень після вакцинації живою вакциною [43]. Сучасна тенденція в лікуванні ревматичних захворювань полягає в більш ранньому призначенні імуносупресивних препаратів і біологічної терапії, що робить цю категорію пацієнтів більш вразливою до інфекцій.

Захист від інфекційних захворювань, яким можна запобігти шляхом вакцинації, у па-

цієнтів з ослабленим імунітетом є актуальним в Україні; як свідчить спалах кору у 2017–2019 рр. та регулярні спалахи поліомієліту, популяційний імунітет проти інфекційних захворювань, яким можна запобігти шляхом вакцинації, є недостатнім. Останніми роками в Україні реєструються поодинокі випадки дифтерії та правця [12].

На сьогодні існує необхідність вивчення захисного рівня специфічних антитіл проти вакцинованих інфекцій в імуноскомпрометованих осіб, оскільки в Україні практично немає даних щодо стану захищеності пацієнтів із ПІД від вакцинованих інфекцій. Проведені дослідження у світі показують різний рівень імунного захисту від інфекційних збудників дітей, які отримують імуносупресивну терапію.

Мета дослідження — проаналізувати дані вітчизняної та зарубіжної медичної літератури щодо сучасних підходів до вакцинації дітей з різними первинними та вторинними імунодефіцитними захворюваннями.

Клініко-імунологічні особливості дітей з первинними імунодефіцитами

Первинні імунодефіцити — це група вроджених порушень, спричинених генетичними дефектами розвитку імунної системи, що призводять до різноманітних клінічних проявів. Вроджені імунодефіцитні стани можна поділити на чотири основні категорії відповідно до характеру порушення імунної системи: порушення утворення антитіл, дефіцит із переважним ураженням клітинної імунної системи, комбінований імунодефіцит, порушення фагоцитозу і порушення системи комплементу. До найпоширеніших ПІД належить первинна гіпогаммаглобулінемія. Первинні дефіцити антитілоутворення характеризуються порушенням вироблення антитіл до антигенів, що призводить до інфекцій. До первинних порушень вироблення антитіл належать загальний варіабельний імунодефіцит, селективний дефіцит імуноглобуліну G (IgG), імунодефіцит із підвищеним рівнем IgM, селективний дефіцит IgA, транзиторна гіпогаммаглобулінемія, агаммаглобулінемія з відсутністю В-лімфоцитів (хвороба Брутона), а також дефіцит специфічних антитіл при нормальній концентрації імуноглобулінів [8].

Історія ПІД у дітей зазвичай включає респіраторні інфекції, такі як отит, синусит, бронхіт, пневмонія, плеврит [10]. Спостерігаються сепсис, остеомієліт, менінгіт, мастоїдит

та інфекційні ураження шлунково-кишкового тракту, шкіри та слизових оболонок [50]. В анамнезі цих дітей — хірургічне лікування гнійного середнього отиту та синуситу. Часто виникають пневмонії, розвиваються бронхоектази [10].

Клінічні прояви в дітей з дефіцитами антитілоутворення переважно розвиваються на другому півріччі життя, після зникнення материнських антитіл. Найчастіше інфекції викликаються інкапсульованими мікроорганізмами (стрептококами, стафілококами, пневмококами, *Haemophilus influenzae*) і деякими вірусами (аденовірусом, ротавірусом, ентеровірусом, парвовірусом В19). Клінічні прояви в пацієнтів із загальними варіабельними імунодефіцитами можуть виникати в будь-якому віці, але найчастіше — у віці від 25 до 30 років. Інфекції при хронічній гранулематозній хворобі в дітей переважно спричиняються каталазопозитивними мікроорганізмами (*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia sepacia*, *Aspergillus*, *Nocardia*) і рідше — каталазонегативними мікроорганізмами (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*). *Staphylococcus aureus* є збудником більшості легеневих інфекцій у дітей з хронічною гранулематозною хворобою [37].

Перші клінічні прояви в дітей з комбінованими імунодефіцитами з'являються у віці від 3 до 6 місяців. Спостерігаються інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, спричинені умовно-патогенними, патогенними та опортуністичними збудниками; хронічна діарея, дисемінована БЦЖ-інфекція, гепатит, пневмоцистна пневмонія, шкірно-слизовий кандидоз, затримка фізичного розвитку [38]. Збудниками тяжких інфекцій у дітей з комбінованими імунодефіцитами є бактерії, віруси (цитомегаловірус, вірус герпесу, вірус Епштейна–Барра), найпростіші та гриби. При дефіциті компонентів комплементу інфекція спричиняється бактеріями *Neisseria* і типовими гноєрідними бактеріями [4]. У дітей з аномаліями фагоцитарної системи інфекції викликаються такими збудниками, як гриби (*Aspergillus*, *Candida albicans*), стафілококи та грамнегативні бактерії [37].

Деякі клінічні прояви характерні для певних форм імунодефіциту, наприклад, атаксія і телеангіектазія в дітей із синдромом Луї–Бара [41], пташині риси обличчя і мікроцефалія при синдромі Ніймегена, альбінізм при синдромі Чедіака–Хігасі [14], фатальний ентеровірусний менінгоенцефаліт у хворих на хворобу

Брутона, криптоспориоз у хворих із синдромом гіперімунноглобулінемії М [9], хворі на синдром Віскотта–Олдрича мають прояви геморагічного синдрому [20]. Запідозрити синдром Ді–Джорджі можна за такими клінічними проявами: вроджені вади серця, гіпоплазія або аплазія тимуса і паразитоподібних залоз, аномалії піднебіння [5]. Пацієнти із синдромом Джоба мають грубі риси обличчя та можуть мати аномалії середньої лінії обличчя, такі як заяча губа та вовча паща [41].

Серед аутоімунних захворювань ПІД — артрит [22], нефрит, гепатит, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, склерозуючий холангіт, аутоімунна анемія [29], нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія [22] і системний червоний вовчак. Аутоімунні захворювання часто спостерігаються в дітей із загальними варіабельними імунodefіцитами (аутоімунною анемією та гепатитом, первинним біліарним цирозом) [24], синдромом Віскотта–Олдрича [30], синдромом порушення переключення антитіл — гіпергаммаглобулінемією М (аутоімунною ретинопатією та аутоімунним склерозуючим холангітом) [17,46], синдромом Ніймегена [18], синдромом Луї–Барра [32], хронічною гранулематозною хворобою [29], аутоімунним лімфопроліферативним синдромом [7], Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом [48].

Багато імунodefіцитних захворювань проявляються симптомами на шкірі та слизових оболонках, що може призводити до підозри на конкретну форму ПІД [6]. Шкірні та слизові прояви в пацієнтів із нейтропенією та дисфункцією гранулоцитів включають пародонтит та афтозний стоматит; при Т-клітинному дефіциті спостерігається поширений кандидоз слизових оболонок і шкіри [27]. Алергічні захворювання (екзема) є важливим клінічним проявом у дітей із синдромом Віскотта–Олдрича [21], хронічною гранулематозною хворобою, селективним дефіцитом IgA, транзиторною гіпогаммаглобулінемією та синдромом гіперімунноглобулінемії Е [29]. У пацієнтів із синдромом Омена ураження шкіри може бути першим клінічним проявом. Ураження шкіри при синдромі Омена проявляється у вигляді генералізованої еритродермії та десквамації шкіри [27].

Пацієнти з дефектами Т-клітинного імунітету та фагоцитозу схильні до грибкових інфекцій. Грибкові інфекції найчастіше трапляються в пацієнтів із комбінованими імунodefіцитами, хронічною гранулематозною хворобою,

вродженою тяжкою нейтропенією, синдромом гіперімунноглобулінемії Е та аутоімунним поліендокринним синдромом 1-го типу [33].

Зниження абсолютної кількості лімфоцитів <2500 клітин в 1 мкл може свідчити про вроджений імунodefіцит у дитини раннього віку, тоді як лейкоцитоз 20×10^9 Од/л за відсутності вогнищ інфекції може вказувати на дефіцит адгезії лейкоцитів.

У пацієнтів зі спадковою гіпогаммаглобулінемією спостерігається зниження кількості В-клітин (CD19+ або CD20+) <2%, відсутність IgA, IgM, IgE та ізогемаглютинінів, зниження рівня сироваткового IgG <2 г/л, відсутність імунної відповіді на вакцинацію полісахаридними та білковими антигенами.

У пацієнтів із дефектними утвореннями антитіл трапляються як загальні зміни імунного статусу (зниження рівня імунoglobulinів у сироватці крові), так і окремі специфічні для захворювання розлади. Наприклад, при синдромі гіперімунноглобулінемії М рівні IgM підвищуються до двох стандартних відхилень від вікової норми або рівні IgM є нормальними з низькими рівнями імунoglobulinів інших класів, підвищеною або нормальною кількістю В-клітин. У разі дефіциту підкласів IgG рівень загального IgG у сироватці крові реєструється в межах норми. Діти із загальними варіабельними імунodefіцитами мають ослаблений Т-клітинний імунітет, зниження рівня двох із трьох основних класів імунoglobulinів (IgA, IgM та IgG) на два стандартні відхилення (2 сигми) від вікової норми, знижену відповідь на імунізацію білковими та полісахаридними антигенами та нормальну або знижену кількість В-клітин [48].

Імунологічні порушення в пацієнтів із комбінованими імунodefіцитами включають відсутність або зменшення кількості Т-лімфоцитів, порушення вироблення антитіл до вакцинних антигенів і зниження рівня імунoglobulinів у сироватці крові. Однак Т-лімфоцити можуть виявлятися при деяких комбінованих імунodefіцитних захворюваннях, таких як синдром Омена [36]. Залежно від оцінювання субпопуляцій лімфоцитів тяжкий комбінований імунodefіцит можна поділити на кілька груп: Т-В+NK+, Т-В-NK+, Т-В+NK- і Т-В-NK-. Наприклад, імунний фенотип Т-В+NK- характеризується дефіцитом сигнальних молекул цитокінів [7].

У пацієнтів із підозрою на Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром або синдром

Віскотта–Олдрича знижена цитотоксичність натуральних кілерів.

В Україні над розробленням клінічних критеріїв ПІД у дітей працювали Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко та А.В. Бондаренко [3].

Клініко-імунологічні особливості дітей зі вторинними імунодефіцитами

Вторинні імунодефіцитні захворювання — це набуті стани, пов'язані з втратою або дефіцитом компонентів імунної системи, спричинені прогресуванням певних захворювань або їх лікуванням.

Застосування імуносупресивних препаратів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату, мікофенолату мофетилу) може призводити до розвитку вторинного дефіциту антитіл (гіпогаммаглобулінемії). Вторинна гіпогаммаглобулінемія також може бути спричинена прогресуванням онкогематологічних захворювань крові (хронічного лімфоцитарного лейкозу, лімфоми, множинної мієломи), променевою терапією, трансплантацією солідних органів і гіпогаммаглобулінемією, пов'язаною з втратою білка (гломерулонефритом із нефротичним синдромом, ексудативною ентеропатією) [39].

Дефіцит антитіл визначається як зниження рівня IgG удвічі більше від стандартного відхилення (абсолютна гіпогаммаглобулінемія) або відсутність специфічних антитіл при сироватковому IgG у межах норми (функціональна гіпогаммаглобулінемія) [40]. У пацієнтів із вторинними дефіцитами антитіл рівень IgG становить <4 г/л [31].

Діти з вторинними гіпогаммаглобулінеміями схильні до ризику розвитку бактеріальних інфекцій, спричинених інкапсульованими мікроорганізмами, такими як стрептококи та гемофільна паличка. Незважаючи на значний рівень гіпогаммаглобулінемії, пацієнти з вторинним дефіцитом антитіл можуть мати безсимптомний перебіг, але наражаються на ризик потенційно небезпечних для життя інфекцій [40].

Одним із найпоширеніших препаратів, що викликають гіпогаммаглобулінемію, є ритуксимаб (моноклональне антитіло проти антигену CD20), який широко використовується для лікування аутоімунних і злоякісних захворювань. Імунологічні порушення в дітей, які отримують ритуксимаб, включають зниження рівня В-клітин, IgM, IgA та IgG. При гематологічних порушеннях частота транзиторної або

стійкої гіпогаммаглобулінемії після лікування ритуксимабом становить 15–40% [11].

Слід завжди перевіряти рівень імуноглобулінів перед введенням ритуксимабу та контролювати його протягом щонайменше 6 місяців після введення останньої дози. Пацієнтам, які скаржаться на рецидивні інфекції та пов'язані з ними низькі рівні імуноглобулінів, слід призначати замісну терапію імуноглобулінами [11].

Високі дози і тривале застосування кортикостероїдів також можуть спричинити гіпогаммаглобулінемію. Пацієнти, які застосовують >12,5 мг преднізолону щодня протягом одного року, схильні до гіпогаммаглобулінемії [31,40].

Пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, мають рецидивні легеневі інфекції, часто ускладнені бронхоектазами [31].

Сучасні підходи до вакцинації дітей із різними формами первинних та вторинних імунодефіцитів

У людей з ослабленим імунітетом імунна відповідь на щеплення може бути неадекватною.

Діти з ПІД зі збереженим виробленням антитіл можуть демонструвати імунну відповідь на вакцинацію, але з часом імунна відповідь може швидко зникнути. Обмеження щодо вакцинації дітей з ПІД пов'язані з використанням живих вакцин в умовах ослабленої клітинної імунної системи. Недоліком живих вакцин з ослабленим збудником є те, що вакцинація пацієнтів із неадекватним клітинним імунітетом живими вакцинами може пригнічувати клональну проліферацію Т- і В-лімфоцитів, що призводить до неможливості елімінувати репліковані атенуйовані штами вакцинного вірусу, що може спричинити серйозні захворювання та побічні реакції, пов'язані з вакциною [44].

Пацієнти з первинними дефіцитами антитіл лікуються внутрішньовенною імуноглобуліно-терапією, яка базується на наявності захисних рівнів специфічних антитіл проти інфекційних агентів, у тому числі інфекцій, яким можна запобігти шляхом вакцинації; пацієнти з комбінованою дисфункцією В- і Т-клітин також потребують трансфузійної терапії імуноглобулінами [25], що суттєво впливає на якість життя та виживання цих пацієнтів із моменту впровадження внутрішньовенної імуноглобулінової терапії.

Якщо атенуйовані живі вакцини вводяться безпосередньо перед або за 1–4 тижні після внутрішньовенної інфузії імуноглобуліну, імунна відповідь на вакцину може бути зни-

жена, оскільки препарат внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) пригнічує реплікацію атенуйованих живих вірусів. Живі вакцини слід вводити за 2 тижні до або за 3–11 місяців після введення імуноглобуліну. Якщо ВВІГ вводиться протягом 14 днів після введення живої вакцини, то за 3–11 місяців слід перевіряти наявність вакциноспецифічних антитіл і, за потреби, вводити вакцину повторно [15].

М. Farset та співавт. у 2010 р. досліджували концентрацію антитіл проти кору, правця та дифтерії в препаратах ВВІГ різних виробників. Не виявлено суттєвих відмінностей у концентраціях антитіл у препаратах ВВІГ різних виробників щодо інфекційних захворювань, яким можна запобігти за допомогою вакцинації. Однак існують відмінності в концентрації антитіл проти правця, дифтерії та кору в різних серіях препаратів ВВІГ одного виробника [13].

Кілька досліджень показують ефективність лікування ВВІГ у зменшенні кількості та тяжкості інфекцій у пацієнтів із гуморальними дефіцитами [26,34]. Ефективна доза ВВІГ у пацієнтів із дефіцитами антитіл визначається здатністю ВВІГ контролювати інфекції [28]. Не існує єдиної думки щодо ідеальної дози ВВІГ або ідеального рівня загального IgG, який пацієнти можуть підтримувати в разі регулярного застосування ВВІГ. Наразі рекомендується окремо аналізувати дозування ВВІГ і загальний цільовий рівень IgG у сироватці крові. Однак у деяких пацієнтів з адекватним загальним рівнем IgG все одно розвиваються інфекції, викликані збудниками, які теоретично повинні бути захищені ВВІГ. Нещодавні дослідження свідчать, що деякі пацієнти можуть не мати достатнього рівня специфічних антитіл до різних патогенів, навіть якщо загальний рівень IgG підтримується на адекватному рівні [26].

У дослідженні F. Nobre та співавт. (2014) виявлено кореляцію між сироватковим загальним IgG і специфічними антитілами проти кору, правця, дифтерії та вітряної віспи; у дослідженні Nobre та співавт. зафіксовано достовірну кореляцію між загальним IgG у сироватці крові та специфічними антитілами до дифтерії та вітряної віспи, але не встановлено кореляції між рівнем IgG та антитілами до антигенів правця та кору [28].

У дітей з ревматичними захворюваннями імуносупресивна терапія може пригнічувати імунну відповідь і викликати втрату імун-

ної пам'яті після попередньої вакцинації [23]. Пацієнти з гломерулонефритом із нефротичним синдромом також є вразливою групою до вакцинокерованої інфекції, оскільки поствакцинальний імунітет може бути порушений імуносупресивною терапією, а втрата специфічних антитіл часто спостерігається при протеїнурії. Хронічні захворювання та імуносупресія підвищують ризик інфекцій, яким можна запобігти шляхом вакцинації, частоту ускладнень і смертність від цих інфекцій [47]. Досягнення безпечної вакцинації та адекватної серологічної відповіді є важливим для ведення таких пацієнтів [45].

Усі неживі вакцини можна вводити без обмежень, але за 2 тижні до лікування імуносупресивними препаратами, щоб підвищити імуногенність. Дітям, які отримують високі дози імуносупресивної терапії, слід уникати отримання ослаблених живих вакцин [16,19,49]. Отже, забезпечити захисний імунітет проти кору в дітей з ослабленим імунітетом дуже складно.

Ретроспективне дослідження, проведене робочою групою з вакцинації Європейського товариства дитячих ревматологів (PReS), не виявило серйозних побічних реакцій, випадків інфікування вакцинним вірусом або погіршення перебігу основного захворювання в дітей з аутоімунним захворюванням, які отримували низькі дози csDMARDs та які щеплені бустерною дозою вакцини MMR [15,49].

Європейське товариство дитячої ревматології (PReS) опублікувало рекомендації щодо застосування атенуйованих живих вакцин у дітей з ревматичними захворюваннями у 2011 р. [16] та оновило їх у 2015 р. [19]. За даними PReS, проти кору, краснухи, епідемічного паротиту атенуйовані живі вакцини можна безпечно вводити дітям із ревматичними захворюваннями без імуносупресії, відповідно до національних рекомендацій [16,19,49]. Як тільки виникає підозра на імуноопосередковане захворювання, слід систематично проводити скринінг на кір за допомогою анамнезу щеплень і серологічних тестів [2,49]. Якщо серологічні маркери кору нижчі за пороговий рівень, який вважається захисним, серонегативні пацієнти повинні бути вакциновані до початку імуносупресивної терапії. Вакцину слід вводити двічі з інтервалом щонайменше один місяць, останню дозу — за місяць до початку імуносупресивної терапії [2,15,16,49]. Якщо можливо, слід підтвердити наявність вакциноспецифічних антитіл за мі-

сяць після вакцинації, особливо після первинної імунізації або в дітей, які отримували високі дози імуносупресивної терапії та bDMRDs, оскільки деяким дітям можуть знадобитися додаткові дози вакцини [16,19,49]. Перед вакцинацією атенуйованими живими вакцинами ці пацієнти можуть також пройти імунологічні тести, такі як загальний підрахунок лімфоцитів, імунофенотипування лімфоцитів із використанням підрахунку CD4 і CD8 та тести стимуляції Т-клітин [1,2,49].

Рекомендується зачекати з введенням живої вакцини щонайменше 4 тижні після припинення застосування високих доз глюкокортикостероїдів і щонайменше 3 місяці після csDMARD і bDMRD, щоб вивести імуносупресивні препарати з організму [49].

Вакцинація проти кору може розглядатися в клінічно стабільних пацієнтів, які отримують низькі дози глюкокортикостероїдів і метотрексату ≤ 15 мг/м²/тиждень [16,19]. За наявності імуносупресії рекомендується спочатку провести вакцинацію неживою вакциною (бажано новим антигеном, наприклад, проти гепатиту А), оцінити відповідь антитіл за місяць після вакцинації і виміряти кількість клітин CD4/CD8; якщо відповідь антитіл, у тому числі кількість Т-лімфоцитів, є сприятливою, можна розглянути питання про вакцинацію ослабленою живою вакциною [2].

Протягом 6–9 місяців після лікування моноклональними антитілами проти антигену CD20, такими як ритуксимаб, імунна відповідь на вакцинацію серйозно порушується через гіпогаммаглобулінемію і тривале виснаження В-клітин. Однак препарати, які виснажують В-клітини, не впливають на довгоживучі плазматичні клітини. Тому слід проводити пер-

винну імунізацію перед введенням моноклональних антитіл проти CD20. Вторинну імунізацію неживою вакциною можна проводити за 6 місяців після завершення лікування моноклональними антитілами проти CD20, а вторинну імунізацію ослабленою живою вакциною – за 12 місяців [35].

Висновки

Отже, більшість дітей з ПІД, у яких зберігається вироблення антитіл, можуть демонструвати імунну відповідь на вакцинацію, але з часом ця відповідь може швидко втрачатися. Обмеження щодо вакцинації дітей з ПІД пов'язані з використанням живих вакцин в умовах, коли клітинна імунна система порушена.

Пацієнти з первинними дефіцитами антитіл лікуються препаратами імуноглобулінів і залежать від наявності в них специфічних антитіл на захисному рівні проти інфекційних збудників, у тому числі інфекцій, яким можна запобігти шляхом вакцинації. Кілька досліджень доводять ефективність лікування ВВІГ у зменшенні кількості та тяжкості інфекцій у пацієнтів із гуморальним дефіцитом.

Більшість дітей з ревматичними захворюваннями, вакцинованих згідно з Календарем профілактичних щеплень до початку імуносупресивної терапії, мають захисний рівень антитіл від вакцинокерованих інфекцій. Усі неживі вакцини можна вводити без обмежень, але за два тижні до імуносупресивної терапії, щоб підвищити імуногенність. Дітям, які отримують високі дози імуносупресивної терапії, слід уникати введення живих атенуйованих вакцин.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Albert D, Dunham J, Khan S et al. (2008). Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythaematosus. *Ann Rheum Dis.* 67: 1724–1731.
2. Au K, Reed G, Curtis JR et al. (2011). High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 70: 785–791.
3. Beglaryan SA, Chernyshova LI. (2018). Approaches to the development of clinical criteria for cases suspicious for primary immunodeficiency (literature review). *Sovremennaya pediatriya.* 8(96): 92–98. [Бегларян СА, Чернишова ЛІ. (2018). Підходи до розробки клінічних критеріїв випадків, підозрілих щодо первинного імунодефіциту (огляд літератури). *Современная педиатрия.* 8(96): 92–98].
4. Bergbreiter A, Salzer U. (2009). Common variable immunodeficiency: a multifaceted and puzzling disorder. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 5(2): 167–180.
5. Bernatowska E, Wolska-Kusnierz B, Pac M et al. (2007). Risk of BCG infection in primary immunodeficiency children. Proposal of diagnostic, prophylactic and herapeutic guidelines for disseminated BCG based on experience in the Department of Immunology. *Children's Memorial Health Institute in Warsaw between 1980–2006. Centr. Eur. J. Immunol.* 32(4): 221–225.
6. Bondarenko AV. (2015). Diagnostics of primary immunodeficiencies. *Family medicine.* 4(60): 154–160.

- [Бондаренко АВ. (2015). Діагностика первинних імунodefіцитів. Сімейна медицина. 4(60): 154–160].
7. Chen N, Zhang ZY, Liu DW et al. (2015). The clinical features of autoimmunity in 53 patients with Wiskott–Aldrich syndrome in China: a single-center study. *Eur. J. Pediatr.* 174(10): 1311–1318.
 8. Chernyshova LI, Volokha AP, Kostyuchenko LV. (2013). *Pediatric immunology: a textbook*. Kyiv: VSV Medicine: 720. [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ. (2013). *Дитяча імунологія: підручник*. Київ: ВСВ Медицина: 720].
 9. Chernyshova LI. (2006). Primary immunodeficiencies in children. *Art of healing*. 2: 16–21. [Чернишова ЛІ. (2006). Первинні імунodefіцити у дітей. *Мистецтво лікування*. 2: 16–21].
 10. Chernyshova LI. (2007). Problems and achievements of pediatric clinical immunology in Ukraine in 2006. *Perinatology and pediatrics*. 3(31): 5–6. [Чернишова ЛІ. (2007). Проблеми і досягнення дитячої клінічної імунології в Україні у 2006 році. *Перинатологія і педіатрія*. 3(31): 5–6].
 11. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. (2014, Dec 08). Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Frontiers in Immunology*. 5(626): 1–6.
 12. Dmytruk VI, Zaslavska HO. (2017). Імунопрофілактика інфекційних захворювань у дітей: досягнення та проблеми. *Antyvaktsynalnyy rukh yak faktor pereshkody v provedenni imunizatsiinaselennia. Aktualna infektolohiia*. 5 (4): 166–171. [Дмитрук ВІ, Заславська ГО. (2017). Імунопрофілактика інфекційних захворювань у дітей: досягнення та проблеми. *Антивакцинальний рух як фактор перешкоди в проведенні імунізації населення. Актуальна інфектологія*. 5 (4): 166–171].
 13. Farcet MR, Planitzer CB, Stein O, Modrof J, Kreil TR. (2010). Hepatitis A virus antibodies in immunoglobulin preparations. *J Allergy Clin Immunol.* 125(1): 198–202.
 14. Firinu D, Massida O, Lorrain MM et al. (2011). Successful Treatment of Chronic Mucocutaneous Candidiasis Caused by Azole-Resistant *Candida albicans* with Posaconazole. *Clinical and Developmental Immunology*. Article ID 283239. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/283239>.
 15. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon–Levin N, van Assen S, Bijl M et al. (2020). 2019 Update of EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Ann RheumDis.* 79(1): 39–52
 16. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J et al. (2014). Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- α antagonists. *J Transl Med.* 12: 77.
 17. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP et al. (2009). Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Curr. Opin. R.* 21(1): 78–84. doi: 10.1097/BOR.0b013e32831cb939.
 18. Guo LI, Chen BO, Xu B et al. (2015). X-linked hyper-IgM syndrome with eosinophilia in a male child: A case report. *Exp. Ther. Med.* 9(4): 1328–1330.
 19. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT et al. (2013). Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol.* 40: 1875–1880.
 20. Hellerud BC, Aase A, Herstad TK et al. (2010). Critical roles of complement and antibodies in host defense mechanisms against *Neisseria meningitidis* as revealed by human complement genetic deficiencies. *Infect Immun.* 78(2): 802–809.
 21. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Ksmpe O. (2019). Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Intern. Med.* 265: 514–529.
 22. Kobrynski LJ, Sullivan KE. (2007). Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet.* 370 (9596): 1443–1452.
 23. Kostik MM, Lubimova NA, Fridman IV et al. (2021). The vaccine coverage and vaccine immunity status and risk factors of non protective levels of antibodies against vaccines in children with juvenile idiopathic arthritis: cross-sectional Russian tertiary Centre study. *Pediatric Rheumatology*. 19(1): 108. doi: 10.1186/s12969-021-00594-2.
 24. Kostyuchenko LV, Romanashyn YaYu. (2010). Autoimmune phenomena in children with primary immunodeficiencies. *Pediatrics, obstetrics and gynecology: science and practice journal.* 72 (5): 41–44. [Костюченко ЛВ, Романашин ЯЮ. (2010). Автоімунні феномени у дітей з первинними імунodefіцитами. *Педіатрія, акушерство та гінекологія: наук.-практ. журн.* 72 (5): 41–44].
 25. Lee PP, Woodbine L, Gilmour KC, Bibi S, Cale CM, Amrolia PJ et al. (2013). The many faces of Artemis-deficient combined immunodeficiency: Two patients with DCLRE1C mutations and a systematic literature review of genotype-phenotype correlation. *Clin. Immunol.* 149: 464–474.
 26. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez–Granados E, Misbah S, Chapel H. (2010). Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* 125(6): 1354–1360.
 27. Melony A, Willcox N, Meager A et al. (2012). Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J. Clin. Endocr. Metab.* 97: 1114–1124.
 28. Nobre FA, Gonzalez IG, Simao RM et al. (2014). Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study. *BMC Immunology.* 15: 26.
 29. Omelchenko LI, Oshlyanska OA. (2011). Immunopathological mechanisms of development of rheumatic diseases in children as a basis for choosing treatment tactics. *Nowadays Pediatrics*. 1: 135–141. [Омельченко ЛІ, Ошлянська ОА. (2011). Імунопатологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей як підстава вибору лікувальної тактики. *Соврем. педіатрія*. 1: 135–141].
 30. Oshlyanska OA, Omelchenko LI, Chernyshov VP, Galazyuk LV. (2008). The role of a nonspecific cellular immune response in the formation of autoimmunity. *Perinatology and pediatrics*. 3: 83–85. [Ошлянська ОА, Омельченко ЛІ, Чернишов ВП, Галазюк ЛВ. (2008). Роль неспецифічної клітинної імунної відповіді у формуванні аутоімунітету. *Перинатологія і педіатрія*. 3: 83–85].
 31. Patel SY, Carbone J, Jolles S. (2019, Feb 08). The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology*. 10(33): 1–15.

32. Pochynok TV, Omelchenko LI. (2004). Selective Ig A deficiency and chronic fatigue syndrome. *Perinatologiya i pediatriya*. 1: 33–35. [Починок ТВ, Омельченко ЛІ. (2004). Селективний Ig A дефіцит та синдром хронічної втоми. *Перинатологія та педіатрія*. 1: 33–35].
33. Puel A, Doffinger R, Natividad A. (2010). Autoantibodies against IL-17A, IL-17F and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Exp. Med.* 207(2): 291–297.
34. Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C et al. (2011). IPINet Investigators. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol.* 31(3): 315–322.
35. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, Bokarewa MI, Brisslert M. (2009). Short- and Long-Term Effects of Anti-CD20 Treatment on B Cell Ontogeny in BoneMarrow of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther.* 11(4): R123. doi: 10.1186/ar2789.
36. Romanyshin Yu, Kostyuchenko LV, Vygovska LS. (2011). X-linked lymphoproliferative syndrome. *Sovremennaya pediatriya*. 2: 179–182. [Романишин Ю, Костюченко ЛВ, Вигівська ЛС. (2011). Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром. *Соврем. педіатрія*. 2: 179–182].
37. Shah I, Rahangdale A, Bhatnagar S. (2013). Liver Abscesses and Hyper IgM Syndrome. *J. Family Med. Prim. Care.* 2(2): 206–208.
38. Soler-Palacin P, Margareto C, Llobet P et al. (2007). Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 35(3): 83–89.
39. Srivastava S, Wood P. (2016). Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clin Med.* 16: 571–576. doi: 10.7861/clinmedicine.16–6–571.
40. Srivastava S, Wood P. (2016, Dec). Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clinical Medicine.* 16(6): 571–576.
41. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM et al. (2011). Clinical Features That Identify Children with Primary Immunodeficiency Diseases. *Pediatrics.* 127: 800–816.
42. Voloha AP. (2019). Vaktsynatsiya detey s hronicheskimi zabolevaniyami. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa.* 7(4): 644–660. [Волоха АП. (2019). Вакцинація дітей з хроніческими захворюваннями. *Педіатрія. Восточная Европа.* 7(4): 644–660].
43. Volokha AP, Voiarchuk OR, Bondarenko AV. (2020). Vaktsynatsiia ditei z pervynnymy imunodefitsytamy. *Metodychni rekomendatsii.* Kyiv: Znannia. [Волоха АП, Боярчук ОР, Бондаренко АВ. (2020). Вакцинація дітей з первинними імунodefіцитами. *Методичні рекомендації.* Київ: Знання].
44. Volokha AP, Chernyshova LI. (2010). Rol imunizatsii v zakhystivid infektsii osib z pervynnymy imunodefitsytamy. *Sovremennaya pediatriya.* 2: 140–145. [Волоха АП, Чернишова ЛІ. (2010). Роль імунізації в захисті від інфекцій осіб з первинними імунodefіцитами. *Современная педіатрія.* 2: 140–145].
45. Volokha AP, Chernyshova LI. (2010). Rol imunizatsii v zakhysti vid infektsii osib z pervynnymy imunodefitsytamy. *Sovremennaya pediatriya.* 2: 140–145. [Волоха АП, Чернишова ЛІ. (2010). Роль імунізації в захисті від інфекцій осіб з первинними імунodefіцитами. *Современная педіатрія.* 2: 140–145].
46. Volokha AP, Chernyshova LY, Berezhnoi VV. (2005). Juvenile rheumatoid arthritis in a patient with hereditary hypogammaglobulinemia. *Sovremennaya pediatriya.* 4(9): 180–184. [Волоха АП, Чернишова ЛІ, Бережної ВВ. (2005). Ювенильний ревматоїдний артрит у пацієнта с наследственной гипогаммаглобулинемией. *Современная педіатрія.* 4(9): 180–184].
47. Volokha AP. (2019). Vaccination of children with chronic diseases. *Pediatrics. Eastern Europe.* 7(4): 644–660. [Волоха АП. (2019). Вакцинація дітей с хроніческими захворюваннями. *Педіатрія. Восточная Европа.* 7(4):644–660].
48. Wang LL, Zhou W, Zhao W et al. (2014). Clinical features and genetic analysis of 20 Chinese patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *J. Immunol. Res.* 2014: 683160. Epub 2014 Aug 20. doi: 10.1155/2014/683160.
49. Weaver A, Troum O, Hooper M et al. (2013). Rheumatoid arthritis disease activity and disability affect the risk of serious infection events in radius 1. *J Rheumatol.* 40: 1275–1281.
50. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J et al. (2006). Recognizing primary immune deficiency in clinical practice. *Clin. Vaccine Immunol.* 13(3): 329–332.

Відомості про авторів:

Лісовська Ганна Миколаївна — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П.Л. Шуплика.

Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +38 (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0001-9220-4403>.

Стаття надійшла до редакції 06.10.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 616-002-031.13-06:616.98:578.834.114]-053.2

**С.О. Никитюк, П.М. Кучма, В.В. Кіто,
С.С. Левенець, Т.В. Гаріян, Ю.Б. Якимчук**

Мультисистемний запальний синдром MIS-C у дітей після перенесеної інфекції COVID-19

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 128-135; doi: 10.15574/PP.2023.96.128

For citation: Nykytyuk SO, Kuchma PM, Kito VV, Levenets SS, Hariyan TV, Yakymchuk YuB. (2023). Multisystem inflammatory syndrome MIS-C in children after COVID-19 infection. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 128-135; doi: 10.15574/PP.2023.96.128.

Останніми роками зростає кількість зареєстрованих випадків мультисистемного запального синдрому (MIS-C — Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) у дітей після перенесеної інфекції COVID-19. Цей синдром проявляється зазвичай за 4–8 тижнів після захворювання. Слід навчитися вчасно його діагностувати та попереджувати можливі ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та інших систем, звертати увагу на профілактику дітей від інфікування COVID-19 шляхом вакцинації.

Мета — проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо особливостей діагностики, перебігу та лікування MIS-C у дітей після перенесеної інфекції COVID-19 для розширення знань лікарів із цієї патології шляхом висвітлення клінічного випадку.

Наведено **клінічний випадок** MIS-C у дитини після перенесеної інфекції COVID-19. Проаналізовано літературні дані PubMed, Medscape, CDC, Mayo Clinic. Особливістю наведеного випадку було віддалене ураження серцево-судинної, дихальної систем, ураження шкіри, розвиток залізодефіцитної анемії. Під час перебування в лікарні стан дівчинки був тяжким за рахунок астеничного, анемічного синдрому, ураження серцево-судинної системи.

Висновки. Клінічне спостереження підтверджує складність алгоритму діагностики ускладнень інфекції COVID-19 у дітей, особливо при малосимптомному перебігу. Отже, слід формувати настороженість у педіатрів до розвитку MIS-C у дітей після перенесеної інфекції COVID-19 та підвищувати рівень знань про правильний діагностичний алгоритм у таких випадках.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дитина, COVID-19, перикардит, екзантема, мультисистемний запальний синдром.

Multisystem inflammatory syndrome MIS-C in children after COVID-19 infection

S.O. Nykytyuk, P.M. Kuchma, V.V. Kito, S.S. Levenets, T.V. Hariyan, Yu.B. Yakymchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

In recent years, the number of reported cases of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C — Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) in children after COVID-19 infection has been increasing. This syndrome usually manifests itself 4–8 weeks after the disease. It is necessary to learn how to diagnose it in time and prevent possible complications from the gastrointestinal tract, cardiovascular and other systems, and to pay attention to the prevention of children from COVID-19 infection through vaccination.

Purpose — to analyze the information from the current professional literature on the peculiarities of diagnosis, course and treatment of MIS-C in children after COVID-19 infection to expand the knowledge of doctors about this pathology by presenting clinical case.

We present a **clinical case** of MIS-C in a child after COVID-19 infection. The literature data from PubMed, Medscape, CDC, Mayo Clinic were analyzed. The peculiarity of the presented case is the long-term damage to the cardiovascular and respiratory systems, skin lesions, and the development of iron deficiency anemia. During her hospital stay, the girl's condition was severe due to asthenic, anemic syndrome, and cardiovascular damage.

Conclusions. The presented clinical observation confirms the complexity of the algorithm for diagnosing complications of COVID infection in children, especially in their asymptomatic course. Thus, pediatricians should be alert to the development of multisystem inflammatory syndrome MIS-C in children after COVID-19 infection and increase the level of knowledge about the correct diagnostic algorithm in such cases. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent of the child's parents was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: child, COVID-19, pericarditis, exanthema, multisystem inflammatory syndrome.

Вступ

Коронавіруси є важливими патогенами людини та тварин. Наприкінці 2019 року новий коронавірус визначений причиною низки випадків пневмонії в Ухані — місті в провінції Хубей у Китаї. Він швидко поширився, унаслідок чого в Китаї почалася епідемія, яка охопила й інші країни світу [24].

Діти становлять близько 19% усіх зареєстрованих випадків COVID-19 від початку пандемії [9]. Діти мають таку саму ймовірність захворіти на COVID-19, як і дорослі, однак менш схильні

до серйозних ускладнень. У 50% дітей і підлітків COVID-19 може перебігати без симптомів. Однак зустрічаються випадки, що потребують госпіталізації.

Мультисистемний запальний синдром (MIS-C — Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) у дітей — це серйозний стан, який зазвичай трапляється за 2–6 тижнів після інфекції SARS-CoV-2, при якій деякі органи, такі як серце, легені, кровоносні судини, нирки, органи травної системи, мозок, шкіра або очі, стають тригерами запального процесу.

Докази вказують на те, що багато з цих дітей були інфіковані вірусом COVID-19, про що свідчать позитивні результати тесту на антитіла. MIS-C спричинений надмірною імунною відповіддю, пов'язаною з COVID-19.

Можливі ознаки та симптоми MIS-C [17,20]:

- лихоманка, яка триває протягом 24 годин або довше;
- блювання;
- діарея;
- біль у шлунку;
- шкірний висип;
- прискорене серцебиття;
- прискорене дихання;
- почервоніння очей;
- почервоніння або набряк губ і язика;
- відчуття надзвичайної втоми;
- почервоніння або набряк рук або ніг;
- головний біль, запаморочення;
- збільшені лімфатичні вузли;
- «Червоні прапорці» MIS-C:
- неможливість прокинутися або неспання;
- утруднене дихання;
- бліда шкіра з сіруватим відтінком;
- сильний біль у животі.

Вакцинація двома дозами Pfizer-BioNTech запобігає MIS-C у дітей віком від 12 до 18 років. Усі критично хворі пацієнти з MIS-C, які потребували життєзабезпечення, були невакцинованими [19]. MIS-C може швидко погіршуватися. Діти, у яких розвивається цей стан, повинні якомога швидше пройти обстеження в педіатра або ж госпіталізуватися, часто до відділення інтенсивної терапії.

За даними Американської академії педіатрії, у США близько 9% усіх випадків захворювання на коронавірусну інфекцію становлять діти [7,24]. В Україні ці показники відповідають світовим даним. Частота госпіталізації дітей набагато нижча, ніж дорослих. Однак якщо дитина вже госпіталізована, то потреба в переведенні до інтенсивної терапії виникає так само часто, як і в дорослих пацієнтів.

Сучасні наукові дослідження щодо порушень здоров'я людей, постраждалих від COVID-19, є суперечливими [3], оскільки ці порушення можуть співіснувати самостійно або в сукупності. У деяких випадках можливе ураження шкіри, яке зазвичай зникає самостійно за місяць [3,17]. Нещодавно описаний MIS-C у новонароджених і дітей раннього віку, що супроводжується різними симптомами [1,3,4,17]. У дітей COVID-19 може проявлятися через симптоми,

схожі на застуду та грип, і мати ускладнений перебіг на тлі супутньої патології. До таких захворювань належать ожиріння, цукровий діабет, астма, вроджені вади серця, а також стани, що впливають на нервову систему або обмін речовин.

Симптоми та стани, які можуть виникнути в дітей після коронавірусної інфекції

Проблеми з диханням. Оскільки COVID-19 найчастіше уражує легені, то затяжні респіраторні симптоми – не рідкість. Вони можуть включати біль у грудях, кашель та інші проблеми з диханням під час фізичних вправ. Деякі з цих симптомів можуть тривати протягом 3 місяців або довше. Дітям від 6 років із тривалими симптомами можуть знадобитися тести для оцінки функції легенів. Дітям із проблемами дихання, особливо під час фізичних навантажень, можуть знадобитися обстеження серцевої діяльності, виконання лабораторних тестів, щоб виключити ускладнення, такі як тромбоемболія в судинах [19].

Проблеми із серцево-судинною системою. Міокардит – запалення серцевого м'яза, яке може розвинутися після COVID-19. Дослідження пацієнтів, які нещодавно одужали від COVID-19, показало, що 60% із них мали міокардит незалежно від того, наскільки тяжкими були їхні симптоми COVID під час інфекції. Симптоми міокардиту можуть включати біль у грудях, задишку, нерегулярне серцебиття і втому [10]. Діти та підлітки, які мають помірні або тяжкі симптоми протягом останніх 6 місяців, потребують ретельного обстеження, у тому числі обстеження серцевої діяльності, виконання лабораторних тестів, перш ніж повернутися до школи або спортивних занять.

Нюх та смак. Близько 25% дітей та підлітків віком від 10 до 19 років, які перенесли COVID-19, відчувають зміни нюху та смаку. Це може негативно позначитися на їхніх харчових звичках і настрої. Це також може перешкодити їм помічати небезпечні запахи. Ці симптоми зазвичай минають за кілька тижнів. У разі тривалих змін фахівці можуть порекомендувати детальніше обстеження для виявлення порушення нюху та смаку [19,24].

Питання нейророзвитку. Гостре захворювання COVID-19 може уражувати нервову систему і в окремих випадках призводити до інсульту або енцефаліту (набряку мозку). Діти, які перехворіли на COVID-19, можуть відчувати легкі зміни в увазі, мовленні, шкіль-

ній роботі, русі та настрої. Тому необхідне спостереження фахівця з нейророзвитку, логопеда, фізичного або ерготерапевта.

Розумова перевтома. «Мозковий туман» — неясне або «нечітке» мислення, порушення концентрації або пам'яті — є частою скаргою серед дітей, які перехворіли на COVID-19.

Фізична втома. Після зараження SARS-CoV-2 діти та підлітки можуть швидше стомлюватися та мати меншу фізичну витривалість, навіть якщо в них не було серцевих або легеневих уражень [1,6]. Зазвичай це поліпшується з часом. Педіатр може поради́ти поступове збільшення фізичної активності. Якщо це не покращує симптомів, він може порекомендувати візит до фізіотерапевта або іншого фахівця.

Головний біль є поширеним симптомом під час та після інфекції SARS-CoV-2 і за певних показань потребує дообстеження та лікування.

Психічне та поведінкове здоров'я. COVID-19 в анамнезі може впливати на психічне здоров'я дитини. У дітей з психічними/поведінковими захворюваннями події, пов'язані з COVID-19 (госпіталізація, ізоляція, відсутність шкільних занять), також можуть погіршувати симптоми.

Симптоми COVID-19 у дітей є досить варіабельними та залежать від стадії захворювання, попереднього стану здоров'я, наявності фонових захворювань та інших індивідуальних особливостей. Клінічна картина може включати лихоманку, кашель, задишку, слабкість. Результати дослідження показали, що 4,4% дітей, які перенесли COVID-19, зовсім не мали симптомів, 55,3% мали легкий перебіг у вигляді ринофарингіту [19].

MIS-C у новонароджених. Також у наукових джерелах наявна інформація про випадки MIS-C у новонароджених дітей [4,17,20]. Першим випадком була недоношена новонароджена дівчинка з внутрішньоутробною затримкою росту (31 тиждень; маса тіла при народженні — 1200 г), у якої розвинувся респіраторний дистрес-синдром, гіпотонія, легенева кровотеча і коагулопатія. У матері був симптоматичний COVID-19 протягом другого триместру. У новонародженої були підвищені запальні маркери: С-реактивний протеїн (СРП) — 39 мг/л; феритин — 235 нг/мл; D-димер — 1090 нг/мл; лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — 394 МО/л; N-кінцевий про-бета-натрійуретичний пептид (NT-pro-BNP) — 24 258 пг/мл; негатив-

ний SARS-CoV-2 за результатами тесту шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР); негативний COVID-19 імуноглобулін класу G (IgM); підвищений рівень IgG до SARS-CoV-2 — 25.

Дитину підключено до апарату штучної вентиляції легень, призначено внутрішньовенний імуноглобулін, метилпреднізолон і препарати крові, а потім еноксапарин, аспірин.

MIS-C у дітей раннього віку. У дітей віком до 2 років спостерігається вищий ризик тяжкого перебігу COVID-19 порівняно зі старшою віковою групою. Це може бути пов'язано з незрілістю їхньої імунної системи та анатомо-фізіологічними особливостями дихальної системи (зокрема, меншим діаметром просвіту дихальних шляхів). За даними різних досліджень, лише 2–5% новонароджених від породілей, хворих на COVID-19, мають позитивні тести на SARS-CoV-2 після пологів [3,4,15,17].

MIS-C у дітей шкільного віку. У наукових дослідженнях [19] наведено випадок госпіталізації 8-річного хлопчика з гострим початком та гарячкою, болем у животі та блюванням. За результатами обстеження виявлено кон'юнктивальну гіперемію, пастозність обличчя та еритематозний макулярний висип на долонях і підшвах ніг, а також гепатомегалію. У крові — збільшення кількості лейкоцитів, зниження кількості тромбоцитів і гематокриту, а також підвищення рівня запальних маркерів. Тест методом зворотної транскрипції ПЛР для SARS-CoV-2 позитивний, а за даними серологічних досліджень, підвищений рівень IgG для COVID-19. Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини візуалізовано мінімальну кількість асцитичної рідини з гепатомегалією.

Цей випадок показує важливість визначення точного діагнозу в дітей з подібними симптомами, особливо під час пандемії COVID-19, коли можлива коінфекція з іншими хворобами, які мають схожі клінічні прояви. Як наслідок перенесеного COVID-19, у дітей можливий розвиток тромбозу вен печінки [2,25]. За допомогою імуноглобулінотерапії стан хворого відновився, а серцеві показники та показники запалення повернулися до норми на тлі лікування. Цей випадок наголошує на необхідності уважного визначення діагнозу, особливо під час пандемії COVID-19.

Деякі експерти стверджують, що діти можуть не так масово уражатися COVID-19 че-

рез поширення серед дитячого населення інших коронавірусів, що викликають респіраторні інфекції, тому, імовірно, дитяча імунна система може деякою мірою забезпечувати захист від SARS-CoV-2. За даними деяких досліджень, у дітей виявлено вищі рівні цитокінів, пов'язаних із вродженою імунною відповіддю. Це може свідчити, що більш міцний вроджений імунітет захищає від розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому [6,7].

Мета дослідження — проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо особливостей діагностики, перебігу та лікування MIS-C у дітей після перенесеної інфекції COVID-19 для розширення знань лікарів із цієї патології шляхом висвітлення клінічного випадку.

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

Клінічний випадок

Дівчинка А.П., віком 2 роки, госпіталізована до КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» з попереднім діагнозом «Дефіцитна анемія. Синдром екзантеми».

На момент госпіталізації — скарги на втому, дрібний плямисто-папульозний висип на тулубі.

За півтора місяця до цього епізоду перебувала на стаціонарному лікуванні в діагностичному відділенні з діагнозом «Мультисистемний запальний синдром, асоційований з COVID-19 (двобічна пневмонія, гострий перикардит, гастроентерит, екзантема, вестибуліт)», встановленим за 3 тижні після захворювання COVID-19. На момент виписки зі стаціонару спостерігалось поліпшення загального стану дитини. Проте через 2 тижні рідні дитини відмітили загальну слабкість, періодичний субфебрилітет, блідість шкірних покривів, вираженість яких наростала. У зв'язку з чим дитину повторно госпіталізували.

Анамнез життя: дитина народилася від I вагітності I пологів природним шляхом, вагітність перебігала з токсикозом у першому триместрі. Маса тіла при народженні — 3040 г, виписана з пологового будинку на 3-тю добу. **Післяпологовий та неонатальний період** без особливостей, на грудному вигодовуванні перебувала до 1 року. Маса тіла у віці 1 рік — 10,5 кг. Відсутні дані щодо проведених профілак-

тичних щеплень. **Перенесені захворювання:** гострі респіраторні інфекції, COVID-19, MIS-C. **Перенесені дитячі інфекційні хвороби:** кір, вітряна віспа, краснуха, скарлатина, кашлюк, паротит не відмічалися. **Трансфузійний анамнез** заперечують. **Алергологічний анамнез** не обтяжений. **Спадковий анамнез:** туберкульоз, рак шлунка в дідуся по маминій лінії. У бабусі — анемія нез'ясованого генезу.

Об'єктивний статус: на момент госпіталізації загальний стан дитини середнього ступеня тяжкості. За результатами огляду: свідомість ясна, дитина контактна адекватна. Маса тіла на момент госпіталізації — 11 кг, зріст — 90 см. Менінгеальні ознаки від'ємні, зіниці D=S. Шкірні покриви блідого кольору, дрібний рожевий плямисто-папульозний висип на тулубі (рис. 1), руках і ногах (рис. 2); гемангіома зліва на чолі, сірість носо-губного трикутника, свербіж відсутній. Еластичність і тургор шкіри збережені. Видимі слизові оболонки бліді, чисті. Задня стінка глотки рожева, чиста, піднебінні мигдалики не збільшені. Язик обкладений білою осугою на корені. Склери бліді. Кон'юнктива блідо-рожева. Щитоподібна залоза не збільшена. Периферичні лімфатичні вузли розмірами до 0,5 см, доступні до пальпації передньо- і задньошийні. Еластичні, не щільні, не болючі, не спаяні між собою та навколишніми тканинами, шкіра над ними не змінена. Дихання через ніс вільне. Грудна клітка симетрична, циліндричної форми. Допоміжна дихальна мускулатура в акті дихання участі не бере. Над легеньми — перкуторно ясний легеневий звук. Аускультативно — везикулярне дихання з обох боків. Частота дихання — 28/хв. Частота серцево-судинних скорочень — 128 уд. Сатурація (SpO₂) — 99%. Температура тіла — 36,7°C. Межі відносної серцевої тупості — у межах вікової норми. Діяльність серця ритмічна, тони звучні, систолічний шум на верхівці серця. Пастозність повік. Живіт симетричний, при пальпації м'який, не болючий, не здутий. Симптом Ортнера справа та зліва негативний. Симптоми подразнення очеревини від'ємні. Печінка на 1 см виступає з-під краю правої реберної дуги. Поверхня еластична, край заокруглений, при пальпації не болючий. Селезінка пальпується на рівні лівої реберної дуги, еластична. Нирки не пальпуються. Симптом Пастернацького від'ємний. Сечопуск не болючий, вільний (у памперс). Діурез достатній, не стимульова-



Рис. 1. Дрібний плямисто-папульозний висип



Рис. 2. Плямисто-папульозні елементи висипу на нижніх кінцівках при MIS-C у дитини

Таблиця 1

Результати загального аналізу крові

Гемоглобін, г/л	Еритроцити, 10 ¹² /л	Середня концентрація гемоглобіну, пг	Середній об'єм еритроцита, фл	Колірний показник	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Сегментоядерні, %	Паличкоядерні, %	Моноцити, %	Лімфоцити, %	Базофіли, %	Еозинофіли, %	ШОЕ, мм/год
90	3,74	24,2	76,4	0,9	8,67	8	4	8	75	–	5	48
93	3,70	25,3	77,3	0,9	7,5	17	3	5	70	1	4	34

ний. Випорожнення 1–2 рази на добу, без патологічних змін.

Враховуючи скарги, анамнез захворювання, анамнез життя та об'єктивний статус, встановлено попередній діагноз «Мультисистемний запальний синдром, асоційований з COVID-19. Дефіцитна анемія (клінічно)».

План обстеження

- Загальний аналіз крові.
- Загальний аналіз сечі.
- Біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), білірубін (фракції), загальний білок, глюкоза, СРП, феритин, калій (К), натрій (Na), кальцій (Ca), ЛДГ, креатинінфосфокіназа-МВ (КФК-МВ), прокальцитонін.
- Коагулограма.
- Визначення антинуклеарних антитіл.
- ПЛР на вірус Епштейна–Барра та цитомегаловірус.
- Аналіз крові на гепатити В, С.

- Осмотична резистентність еритроцитів.
- Кал на яйця глистів.
- Дослідження кісткового мозку.

Результати лабораторних та інструментальних методів обстеження

Загальний аналіз крові: підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), зсув формули вправо, залізодефіцитна анемія середнього ступеня (табл. 1).

У біохімічному аналізі крові (табл. 2) – підвищення рівнів феритину, прокальцитоніну, СРП і КФК-МВ, що свідчить про запальний процес у міокарді.

Загальний аналіз сечі – без патологічних змін. У калі яйця глистів не виявлено.

Осмотична резистентність еритроцитів: min. – 0,42%, max. – 0,36%.

IgM (SARS-CoV-2) – 1,812 г/л – позитивний. IgG (SARS-CoV-2) – 9,555 г/л – позитивний. НВsAg – негативний, анти-НCV – негативний.

ДНК до цитомегаловірусу та вірусу Епштейн–Барра не виявлено.

Таблиця 2

Результати біохімічного аналізу крові

Сечовина, ммоль/л	Креатинін	Загальний білірубін, мкмоль/л	Білірубін прямий, мкмоль/л	Білірубін непряний, мкмоль/л	АЛТ, од/л	АСТ, од/л	Глюкоза, ммоль/л	Загальний білок, г/л	СРП, мг/л	ЛДГ, од/л	Залізо, мкмоль/л	Феритин, мкг/л	К, ммоль/л	Na, ммоль/л	Ca, ммоль/л	Прокальцитонін, нг/мл	КФК-МВ, од/л
1,5	18,2	10,6	3,5	7,1	23,7	44,2	5,01	70,2	12,2	233,1	18,9	567	4,72	138,4	2,54	0,21	32

За результатами ехокардіографії серця виявлено відкрите овальне вікно — 2,8 мм. Ознаки перикардиту, рідина в перикарді відсутня. Скоротливість міокарда збережена, фракція викиду — 73%. За даними комп'ютерної томографії виявлено потовщення перикарда. Інфільтративних змін легень не виявлено.

За результатами електрокардіографії виявлено синусову тахікардію, порушення внутрішньошлуночкової провідності по лівій ніжці пучка Гіса, гіпоксія міокарда.

Коагулограма: Д-димер — 0,86 мкг — підвищений. Протромбіновий час — 13,8 с — подовжений. Міжнародне нормалізоване відношення — 1,18 — норма. Активований частковий тромбoplastиновий час — 25,8 с — норма, тромбіновий час — 16,2 с — норма. Фібриноген — 5,86 г/л — підвищений.

Антинуклеарні антитіла — менше 1:100 — негативний результат.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і лімфатичних вузлів: печінка збільшена, середньозерниста, звичайної гомогенності; жовчний міхур не збільшений, перегин у ділянці шийки; підшлункова залоза не збільшена; селезінка не збільшена.

У лівій підщелепній ділянці — пакет збільшених лімфатичних вузлів: D_{\max} — 12,4 мм. Бокова поверхня шиї, зліва — D_{\max} — 8,2 мм. Бокова поверхня шиї, справа — D_{\max} — 8,7 мм. У правій підщелепній ділянці D_{\max} — 14,1 мм. Лімфовузли овальної форми, однорідної структури, горизонтальної орієнтації, васкуляризація не підсилена.

Встановлено основний клінічний діагноз «Мультисистемний запальний синдром MIS-C, перикардит, синдром екзантеми»; супутній — «Дефіцитна анемія середнього ступеня тяжкості».

Пацієнтці проведено таке лікування: глюкокортикостероїди, антикоагулянтна терапія,

симптоматична терапія. Дитину виписано для подальшого амбулаторного спостереження в задовільному стані. Оскільки на цей час довгострокові наслідки хвороби не відомі, тому необхідне динамічне спостереження та подальші дослідження.

Дискусія

За даними сучасних наукових досліджень, симптоми інфікування COVID-19, що викликається вірусом SARS-CoV-2, у більшості випадків слабо виражені або навіть взагалі відсутні [11,15]. Клінічними проявами в таких випадках є незначні симптоми з боку верхніх дихальних шляхів. Але останні наукові дописи наводять випадки пацієнтів із досить рідкісним серйозним запальним синдромом, пов'язаним з інфекцією COVID-19 під назвою MIS-C. За своїми проявами, зокрема, щодо ураження серцево-судинної системи MIS-C нагадує прояви хвороби Кавасакі. Хоча на цей момент патофізіологія синдрому MIS-C не відома, але є повідомлення про аномальну затримку імунної відповіді на інфекцію COVID-19 у дітей з цією патологією [22]. Вважають, що синдром MIS-C розвивається в дітей приблизно за 3–5 тижнів після інфікування COVID-19, так як наведено в клінічному випадку (медіанний вік розвитку MIS-C становить 9 років). Тому особливо цікавим є випадок виникнення синдрому MIS-C у дитини віком 2 роки. Оскільки при MIS-C симптоми ураження розвиваються в чотирьох і більше системах органів, він відноситься до мультисистемних захворювань. За даними літератури, найчастіше при MIS-C спостерігаються такі прояви: тривала гіпертермія, біль у животі, блювання як прояв інтоксикаційного синдрому, синдром екзантеми, синдром діареї ураження слизових оболонок (кон'юнктивіт), серцево-судинні прояви, такі як перикардит, міокардит,

Порівняння діагностичних критеріїв MIS-C, запропонованих ВООЗ, із проявами захворювання в наведеному клінічному випадку

Назва прояву	ВООЗ	Клінічний випадок
Вік	0–19 років	2 роки
Лихоманка тривалістю	Не менше 3 діб	Більше 3 діб
Висип на шкірі	Наявний	Наявний
Кон'юнктивіт без гнійних виділень	Наявний	Відсутній
Слизово-шкірні ознаки запалення рук, ніг	Наявні	Наявні
Запалення слизової оболонки ротової порожнини	Наявне	Відсутнє
Гіпотензія або шок	Наявна	Відсутня
Ураження серцево-судинної системи	Перикардит, вальвуліт або коронарні аномалії (за результатами ультразвукових досліджень або підвищеними рівнями кардіоферментів)	Перикардит
Коагулопатія (підвищення рівнів)	Активованій частковий тромбопластиновий час, протромбіновий індекс, D-димер	D-димер
Шлунково-кишкові симптоми	Діарея, блювання, біль у животі	Діарея, блювання, біль у животі
Підвищені рівні маркерів запалення	СРП, ШОЕ або прокальцитонін	СРП, ШОЕ
Виявлення іншої інфекції, яка пояснювала б запалення (наприклад, сепсис або синдром токсичного шоку)	Відсутнє	Відсутнє
Докази інфікування вірусом SARS-CoV-2	ПЛР, серологічний або позитивний тест на антиген або ж контакт із пацієнтом із COVID-19	IgM (SARS-CoV-2) г/л — позитивний

або зміни в коронарних артеріях, серцева недостатність, шок.

У дівчинки, клінічний випадок якої наведено в цій статті, MIS-C діагностовано на основі таких проявів: двобічна пневмонія, гострий перикардит, гастроентерит, екзантема, вестибуліт, що підтверджує мультисистемність цієї патології. Діагностичні лабораторні дослідження при MIS-C включають загальні маркери запалення: значне підвищення рівнів СРП та інтерлейкіна 6, а також кардіоферментів, таких як тропонін (TnI, TnT) і натрій-уретичний пептид (BNP/проBNP) [12,13,16,20].

Часто спостерігаються тромбоцитопенія та лімфоцитопенія. У наведеному клінічному випадку в пацієнтки виявлено підвищення ШОЕ, зсув лейкоцитарної формули праворуч, нейтропенія; незначне підвищення D-димера, СРП і феритину (розцінені нами як прояв запальної реакції). Проведено порівняння діагностичних критеріїв MIS-C запропонованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), з проявами захворювання в наведеної нами дитини (табл. 3).

Провівши порівняльний аналіз клінічних симптомів у дитини з критеріями MIS-C, запропонованими ВООЗ [5], виявлено 6 проявів, що дало змогу встановити це захворювання. Особливістю наведеного випадку MIS-C,

який почався за 1,5 місяця після перенесеного COVID-19, був малосимптомний перебіг без виражених клінічних проявів порушень серцево-судинної системи, без вираженої інтоксикації, з ознаками розладу кровообігу I ступеня, без порушень сатурації, з гострим перебігом (до 3 місяців) із перикардитом. Синдром екзантеми, який передусім турбував рідних дитини, розцінений як обов'язковий прояв системності уражень при MIS-C. Діагностувати ураження серцево-судинної системи в наведеному випадку вдалося завдяки даним допоміжних інструментальних методів: порушення внутрішньшлункової провідності по лівій ніжці пучка Гіса (за даними електрокардіографії), ознаки перикардиту (за даними ехокардіографії та комп'ютерної томографії).

Висновки

Презентоване клінічне спостереження підтверджує складність алгоритму діагностики ускладнень COVID-інфекції в дітей, особливо при малосимптомному перебігу.

Слід формувати настороженість у педіатрів до розвитку MIS-C після перенесеної COVID-19 і підвищувати рівень знань про правильний діагностичний алгоритм у таких випадках.

У дітей із коронавірусною інфекцією може розвиватися MIS-C, асоційований з COVID-19,

який можна запідозрити в дитини за наявності характерних симптомів, лабораторних змін у вигляді лейкопенії, підвищення рівнів СРП і прокальцитоніну, специфічних знахідок за ре-

зультатами ехокардіографії та комп'ютерної томографії органів грудної клітки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Anderson EM, Diorio C, Goodwin EC, McNERNEY KO, Weirick ME, Gouma S et al. (2020). SARS-CoV-2 antibody responses in children with MIS-C and mild and severe COVID-19. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 10 (5): 669–673. doi: 10.1093/jpids/piaa161.
- Boyarchuk OR, Nykytyuk SO, Borys ZYa, Levenets SS, Shylo OR. (2022). Hepatic vein thrombosis in a child with COVID-19: clinical case. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 3 (123): 94–99.
- Diggikar S, Nanjegowda R, Kumar A, Kumar V, Kulkarni S, Venkatagiri P. (2022). Neonatal multisystem inflammatory syndrome secondary to SARS-CoV-2 infection. *J Paediatr Child Health.* 58: 900–902. doi: 10.1111/jpc.15696.
- Divekar AA, Patamasucon P, Benjamin JS. (2021). Presumptive neonatal multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Am J Perinatol.* 38: 632–636. doi: 10.1055/s-0041-1726318.
- EBM Guidelines. (2021, Sep 13). Клінічні настанови на засадах доказової медицини. Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), пов'язаний з інфекцією COVID-19. [EBM Guidelines. (2021, вер 13). Клінічні настанови на засадах доказової медицини. Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), пов'язаний з інфекцією COVID-19]. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/multisystemnyj-zapalnyj-syndrom-u-ditej-mis-c-covid-19.pdf>.
- Gupta S, Malhotra N, Gupta N et al. (2020). The curious case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children. *J. Pediatr.* 222: 258–259. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.04.062.
- Harapan H, Ryan M, Yohan B et al. (2021, Mar). Covid-19 and dengue: doublepunches for dengue- endemic countries in Asia. *Rev Med Virol.* 31 (2): e2161. Epub 2020 Sep 18. doi: 10.1002/rmv.2161. PMID: 32946149; PMCID: PMC7536968.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG et al. (2021, Apr). American College of Rheumatology Clinical Guidance for pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in COVID-19. Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 73 (4): e13–e29. Epub 2021 Feb 15. doi: 10.1002/art.41616. PMID: 33277976; PMCID: PMC8559788.
- Lu R, Zhao X, Li J et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 395: 565.
- Lumley SF et al. (2022). Changes in paediatric respiratory infections at a UK teaching hospital 2016–2021; impact of the SARS-CoV-2 pandemic. *J. Infect.* 84; 1: 40–47. doi: 10.1016/j.jinf.2021.10.022.
- Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS et al. (2020). SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 71 (9): 2469–2479.
- Nykytyuk S, Klymnyuk S, Levenets S. (2019). Laboratory diagnostics of Lyme borreliosis in children with ticks bites in Ternopil region. *Georgian medical news.* 11: 32–36.
- Nykytyuk SO, Klymnyuk SI, Levenets SS, Vorontsova TO. (2022). C-reactive protein as a biochemical criterion of a general inflammatory syndrome in Lyme disease in children. *Aktualni pyttannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii.* 1: 52–56.
- Nykytyuk SO, Klymnyuk SI, Levenets SS. (2021). Lyme arthritis in children. Features of diagnostics. *Modern Scientific Researches.* 15: 10–12.
- Page MJ et al. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 372: n160. doi: 10.1136/bmj.n160.
- Patel JM. (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Current Allergy and Asthma Reports.* 22: 53–60.
- Pawar R, Gavade V, Patil N et al. (2021). Neonatal multisystem inflammatory syndrome (MIS-N) associated with prenatal maternal SARS-CoV-2: a case series. *Children.* 8: 572. doi: 10.3390/children8070572.
- Sananez I et al. (2021). A poor and delayed anti-SARS-CoV2 IgG response is associated to severe COVID-19 in children. *E Bio Medicine.* 72: 103615.
- Stephenson T, Shafran R, Ladhani SN. (2022). Long COVID in children and adolescents. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 5; 5: 461–467. doi: 10.1097/QCO.0000000000000854.
- Takia L, Suresh KA, Nallasamy K, Bansal A, Muralidharan J. (2021). Management Protocol for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Journal of Tropical Pediatrics.* 67 (3): fmb071. doi: 10.1093/tropej/fmb071. PMID: 34414434.
- Vari SG, Shevchuk O, Boychuk A et al. (2023). Common mechanisms of placental dysfunction in preeclampsia, gestational diabetes, and COVID-19 in pregnant women. *Ukrainian Biochemical Journal.* 95 (3): 5–11.
- Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Mocerri P et al. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 39: 3037–3049. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054.
- Whitworth HB, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M et al. (2021). Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood.* 138 (2): 190–198. doi: 10.1182/blood.202010218.
- World Health Organization. (2020). Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. URL: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
- Zhang Q, Bastard P, Boyarchuk O. (2022). COVID Human Genetic Effort. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature.* 3: 587–598.

Відомості про авторів:

Никитюк Світлана Олексіївна - к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб та дитячої хірургії Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. +38 (0352) 26-90-61. <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>.

Кучма Павло Миколайович - студент 6-го курсу Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

Кіто Вікторія Вікторівна - студентка 6-го курсу Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

Левенець Софія Василівна - к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб та дитячої хірургії Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-2400-8328>.

Гаріян Тетяна Вікторівна - к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб та дитячої хірургії Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1 <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>. garijantv@tdmu.edu.ua.

Якимчук Юлія Богданівна - к. мед. н., доц. каф. терапії та сімейної медицини Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1 <https://orcid.org/0000-0002-3905-1310>.

Стаття надійшла до редакції 12.08.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 616.831-006.2-053.1

**В.В. Біла^{1,2}, Д.О. Говсьєєв³, В.М. Тишкевич¹, С.М. Вапельник⁴,
С.В. Глебова–Ободовська¹, О.С. Загородня³**

Клінічне спостереження тератоми головного мозку новонародженого

¹КНП «Перинатальний центр м. Києва», Україна

²Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁴КНП «Київський міський пологовий будинок № 5», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 136-139; doi: 10.15574/PP.2023.96.136

For citation: Bila VV, Govsieiev DO, Tyshkevich VM, Vapelnik SM, Hliebova-Obodovska SV, Zahorodnya OS. (2023). Clinical observation of teratoma of the brain of a newborn. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 136-139; doi: 10.15574/PP.2023.96.136.

Вродженою пухлиною головного мозку називають пухлину, виявлену до народження або протягом перших двох місяців життя. Частота вроджених пухлин головного мозку є надзвичайно низькою — 0,34 на 1 млн новонароджених і становить не більше 1,5% усіх новоутворень центральної нервової системи в дітей, проте швидкий ріст пухлини та деструкція нормальної тканини головного мозку надають їм фатального прогнозу.

Мета — на підставі клінічного спостереження тератоми головного мозку плода розширити знання щодо можливостей антенатальної діагностики та особливостей ведення раннього неонатального періоду цієї вродженої вади розвитку.

Наведено огляд літературних джерел про поширеність патології, гістологічну структуру (тератоми, нейроепітеліальні та мезенхімальні пухлини), особливості клінічного перебігу, що відрізняють їх від пухлин дитячого віку — переважно супратентріальна локалізація, відсутність обмеження росту через рухливість кісток черепа, а також прогностичні та тактичні ведення вагітності та пологів. Ультразвукове дослідження є основним методом діагностики пухлин мозку, які візуалізуються у формі солідного чи кістозного кальцинованого або ні утворення, так само можливі або ні прояви гіперваскуляризації. Описано також особливості структури та розвитку тератоми, яка містить у собі клітини всіх трьох зародкових шарів і має властивості швидкого деструктивного росту. Гідроцефалія, що супроводжує вроджені пухлини головного мозку, може бути спричиненою як перетисканням вентрикулярної системи, так і внутрішньочерепними крововиливами. Завдяки сучасним діагностичним можливостям більшість випадків виявляють у терміни можливого переривання вагітності, у разі пологів із такою патологією в 60% випадків вдаються до кесаревого розтину.

Наведений клінічний випадок показує можливості антенатальної діагностики пухлини головного мозку та навіть чіткого встановлення глибини ураження при відсутності варіантів лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків пацієнта.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: тератома головного мозку, новонароджений, вроджені пухлини, центральна нервова система.

Clinical observation of teratoma of the brain of a newborn

V.V. Bila^{1,2}, D.O. Govsieiev³, V.M. Tyshkevich¹, S.M. Vapelnik⁴, S.V. Hliebova–Obodovska¹, O.S. Zahorodnya³

¹KNP «Perinatal Center of Kyiv», Ukraine

²Institute of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴Municipal Non-Profit Enterprise Kyiv City Maternity Hospital No. 5, Ukraine

A congenital brain tumor is a tumor detected before birth or during the first two months of life. The frequency of congenital brain tumors is extremely low — 0.34 per 1 million newborns, and no more than 1.5% of all neoplasms of the central nervous system in children, but the rapid growth of the tumor and the destruction of normal brain tissue give them a fatal prognosis.

Purpose — to expand knowledge on the possibilities of antenatal diagnosis and the features of the management of the early neonatal period of congenital malformations based on the clinical observation of fetal brain teratoma.

An overview of literature sources is provided on the prevalence of pathology, histological structure (teratomas, neuroepithelial and mesenchymal tumors), features of the clinical course that distinguish them from childhood tumors — mainly supratentorial localization, lack of growth restriction due to the mobility of the bones of the skull, prognosis and tactics of pregnancy and childbirth. Ultrasound examination is the main method of diagnosis of brain tumors, which are visualized in the form of a solid or cystic calcified formation or not, and manifestations of hypervascularization can also be absent or present. The features of the structure and development of the teratoma, which contains cells of all 3 germ layers and has properties of rapid destructive growth, are also described. Hydrocephalus accompanying congenital brain tumors can be caused both by compression of the ventricular system and intracranial hemorrhages. Thanks to modern diagnostic capabilities, most cases are detected in terms of possible termination of pregnancy, in the case of childbirth with such a pathology, in 60% of cases, a cesarean section is used.

The given clinical case shows the possibilities of antenatal diagnosis of a brain tumor and even clearly establishing the depth of the lesion, at the same time as the lack of treatment options.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: teratoma of the newborn brain, congenital tumors of the central nervous system.

Вступ

Вроджені пухлини головного мозку є надзвичайно рідкісним явищем, їхня частота становить 0,34 на 1 млн новонароджених і 0,5–0,15% усіх новоутворень центральної нервової системи (ЦНС) у дітей [2]. Істинну частоту вроджених пухлин головного мозку

оцінити складно, оскільки більшість плодів гинуть внутрішньоутробно [7]. У 1980 р. N. Hoff та співавт. вперше виявили пухлину головного мозку 28-тижневого плода за результатами ультразвукового дослідження (УЗД) [5], відтоді описи окремих спостережень оприлюднюються в різних країнах світу.

Вродженою пухлиною головного мозку є пухлина, діагностована до народження або протягом перших двох місяців життя [3].

Мета дослідження — на підставі клінічного спостереження тератоми головного мозку плода розширити знання щодо можливостей антенатальної діагностики та особливостей ведення раннього неонатального періоду цієї вродженої вади розвитку.

Клінічний випадок

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків пацієнта.

Дитина К., хлопчик, народився в Перинатальному центрі м. Києва 19.06.2023 о 09:58, із масою тіла при народженні 3840 г, зростом 54 см, окружністю голови 48 см, обводом грудної клітки 29 см, 6–7 балів за шкалою Апгар, із гестаційним віком (ГВ) 35 тижнів 4 доби, від I вагітності I пологів.

З анамнезу матері. Вагітність перша, головне передлежання. Полігідроамніон. Вроджена вада розвитку (ВВР) ЦНС (гігантська пухлина головного мозку: зляквісна тератома?). Обтяжений перебіг вагітності (коронавірусна інфекція у 12 тижнів вагітності). Обтяжений гінекологічний анамнез (ендометріоз). Обтяжений соматичний анамнез (дискінезія жовчовивідних шляхів). До 34 тижнів вагітність перебігала без особливостей та без ускладнень. На 34-му тижні на УЗД виявлено багатоводдя, множинні поренцефалічні кісти головного мозку в плода. З метою дообстеження проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) плода і підтверджено новоутворення головного мозку, ускладнене обструктивною гідроцефалією. З метою контролю зляквісності процесу визначено онкомаркери матері та виявлено наростання титрів альфа-фетопроतेїну (АФП) >1660000 МО/мл; хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) — 14,3 Од/л, що підтверджувало зляквісність новоутворення. У зв'язку з тим, що пологи перші і виявлено зляквісного характеру ВВР ЦНС у плода, пацієнтку вирішено розродити шляхом кесаревого розтину в терміні 35 тижнів.

Стан дитини на момент народження тяжкий за рахунок пренатально діагностованої ВВР ЦНС. Частота серцевих скорочено — понад 100 уд./хв, крик після тактильної стимуляції слабкий, шкірні покриви з акроціано-

зом. Дихання самостійне, без додаткової подачі кисню, пуерильне, симетричне з обох боків. Тони серця гучні, ритмічні. На 5-й хвилині SpO₂ — 89–92%. Суттєве збільшення окружності голови, розходження кісток мозкового черепа до 1,5 см, мозкова частина черепа переважає над лицьовою, виражена венозна сітка. Велике тім'ячко — 9×9 см; мале тім'ячко — 3×3 см, напружені при пальпації. В умовах транспортного кувеза на самостійному диханні дитину переведено до відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН).

Діагноз на момент госпіталізації — «ВВР ЦНС (пренатально діагностована): Новоутворення головного мозку. Гідроцефалія. Інша недоношеність, ГВ — 35 тижнів 4 доби».

За час перебування у ВАІТН стан дитини був тяжким, стабільним, за рахунок пренатально діагностованої ВВР ЦНС. Після госпіталізації до ВАІТН дитину покладено на реанімаційний стіл, проведено катетеризацію периферичної вени, інфузійну терапію для парентерального харчування. У першу добу життя відмічено збільшення окружності голови з 48 см до 51 см, проведено нейросонографію (НСГ) і підтверджено гідроцефалію та новоутворення головного мозку з порушенням архітекτονіки мозку. Дитину консультовано неврологом і нейрохірургом Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ».

За клінічними даними та даними УЗД і пренатальної МРТ (ознаки вродженої гідроцефалії, гігантське новоутворення головного мозку), а також з урахуванням наявності онкомаркерів у крові матері (АФП — >1660000 МО/мл; ХГЛ — 14,3 Од/л) узгоджено тактику щодо обсягу надання медичної допомоги, рекомендовано провести забір крові для подальшого обстеження дитини на онкомаркери (АФП, ХГЛ) для визначення зляквісності пухлини ЦНС.

Проведено перинатальний консилиум із батьками щодо стану дитини, отримано згоду на проведення паліативної допомоги.

У лабораторних показниках крові дані відповідають віковій нормі. За час спостереження дихання самостійне, пуерильне. Шкірні покриви рожеві, чисті. Серцеві тони гучні, ритмічні. Гемодинаміка стабільна. Живіт м'який, доступний для пальпації. Ентеральне годування через зонд. Випорожнення самостійні, сечовипускання вільне.

На 3-тю добу життя, враховуючи стан, для надання паліативної допомоги дитину на само-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

стійному диханні переведено до КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2» з масою тіла 3700 г. Діагноз на момент переведення — «Пухлина головного мозку, не уточнена. Інша вроджена гідроцефалія».

Виконано НСГ і виявлено витончення паренхіми головного мозку, збіднений малюнок судин, у проєкції задньої черепної ямки — утворення розмірами 2×7,6×14 см.

За час перебування у відділенні дитині призначено інфузійну терапію та анальгетики, на 6-ту добу життя відмічено зупинку серця (реанімаційні заходи не проводилися) та зареєстровано біологічну смерть. Тривалість життя становила 5 днів 15 годин 22 хвилини.

За результатами патолого-анатомічного дослідження виявлено пухлину з недиференційованих клітин із високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, округлими, овальними та полігональними ядрами. Клітини пухлини подекуди формують периваскулярні псевдорозетки та поодинокі розетки типу Гомера–Райта. Висока мітотична активність. Значні вогнища ішемічного некрозу, у якому міститься безліч кровоносних судин. Чисельні вогнища некрозу з формуванням псевдопалісадів. Гломерулоїдна проліферація ендотелію не визначається. В окремих ділянках тканини мозку — дифузний ріст аж до субпіальних ділянок.

Діагноз — «Ембріональна пухлина центральної нервової системи: Атипова тератоїдна/рабдоїдна пухлина».

З клінічної точки зору, вроджені пухлини нервової системи новонародженого відрізняються від пухлин дітей та дорослих. Насамперед ця відмінність полягає в гістологічній структурі. Вроджені пухлини мозку переважно представлені тератомами, рідше — нейроепітеліальними пухлинами (папілома хоріального сплетення, медулобластома, астроцитома), мезенхімальними пухлинами (краніофарингіома) та іншими (ліпома мозолистого тіла, туберозний склероз) [7].

Причини вроджених пухлин, як і пухлин мозку дітей та дорослих, мало відомі, передусім через незначну частоту. Вплив таких екзогенних факторів на вагітну, як лікарські засоби, віруси, іонізуючі промені, вважається таким, що стимулює появу пухлинних клітин [4]. Порушення розвитку тканини в процесі дозрівання плода також є потенційною причиною неогенезу.

Ультразвукове дослідження є основним методом діагностики пухлин мозку, які візуалізу-

ються у формі солідного або кістозного кальцинованого чи ні утворення, так само можливі чи ні прояви гіперваскуляризації. Роль МРТ у діагностиці вроджених пухлин є обмеженою і застосовується для оцінювання нормальної структури мозку, чіткої локалізації пухлини та диференціювання з крововиливом [2]. Для цього використовуються T1 та T2-режими та їхні зважені варіанти. Супутніми проявами є макрокранія і локальний набряк черепа, вторинна гідроцефалія, внутрішньочерепні крововиливи, а також вади розвитку інших органів і систем — епіглотія, вади серця, асоційоване з ними багатоводдя. Безпосереднім фактором гідроцефалії може бути як стискання вентрикулярної системи, так і внутрішньочерепна кровотеча з пухлини. На відміну від дітей та дорослих, у плодів переважає супратенторіальна (тобто вище рівня намету мозочка) локалізація (70%) [10].

Оскільки череп плода може істотно розширюватися, пухлина може досягати значних розмірів, спричиняючи диспропорцію розмірів таза і голівки, а також мертвонародження. У багатьох випадках для вагінального розродження слід застосовувати плодоруйнівну операцію, а в 60% випадків — кесарів розтин [10]. Великі розміри пухлини не дають змоги ні за допомогою УЗД, ні за допомогою МРТ оцінити ураження мозкових структур, а відтак — і можливості хірургічного лікування. У разі виявлення антенально пухлини головного мозку недоцільно виконувати каріотипування плода, але слід проводити поглиблене диференційне дослідження для відхилення інших вад розвитку. Крім того, пухлину головного мозку слід диференціювати з кістою павутинного простору, аневризмою Галенового судинного кола, поренцефалією, шизенцефалією, перивентрикулярною лейкомаляцією та субдуральною гематомою.

Прогноз пухлин головного мозку є переважно несприятливим, але залежить від терміну встановлення діагнозу та гістологічної структури. Н. Isaacs та співавт. (2002) на підставі вивчення 250 випадків пухлин головного мозку констатують, що астроцитоми, гліоми та папіломи судинного сплетення мають кращий прогноз для виживання, ніж тератоми, з якими виживають, за даними вказаного дослідження, не більше 10% плодів.

Тератома — найбільш поширена пухлина головного мозку в антенатальному періоді (62% усіх випадків). Гістологічно тератома є до-

броякісною пухлиною, що містить у собі зрілі елементи всіх трьох зародкових шарів — ектодерми, ендодерми та мезодерми. Таке її гістологічне походження визначає переважну локалізацію пухлини, близьку до середньої лінії тіла. Найчастіше тератома є локалізованою в попереково-клубовій зоні, шиї та ротоглотці. Більш рідким розташуванням є головний мозок, перикард, середостіння, черевна порожнина та яєчка [9]. Розвиток тератоми не є асоційованим із генетичними аномаліями, тому каріотипування плодів із такою пухлиною не доцільне [1]. У тератомі головного мозку наявні також незрілі нейрогліальні елементи. Від першого опису вродженої тератоми головного мозку (у 1980 р.) у літературі наведено близько 100 спостережень вродженої тератоми [8]. Діагноз тератоми з'являється в другому або третьому триместрі вагітності, у дуже рідкісних випадках її виявляють раніше. За результатами УЗД, тератома має вигляд солідного утворення неправильної форми, часом із кістозною компонентою або кальцинатами, що руйнує нормальну структуру мозку. У разі застосування ефекту доплера візуалізують інтенсивний дифузний кровоплин у ній. Для визначення меж ураження вдаються до МРТ, яка візуалізує тератому

як утворення гіподенсного або гіперденсного характеру. У динаміці спостереження утворення швидко збільшується в розмірах, спричиняючи гідроцефалію та полігідромніон [6].

Тактика ведення вагітності залежить від терміну встановлення діагнозу. У сучасних умовах більшість таких пухлин виявляють у терміни, коли можливе легальне переривання вагітності. У разі, коли це неможливо, у тактиці ведення пологів розглядають доцільність абдомінального розродження для усунення материнського травматизму. За даними С. Simonini та співавт. (2020), які проаналізували 79 випадків фетальних тератом, в абсолютній більшості випадків констатовано передчасне розродження — у 72,7% до 37 тижнів та у 29,1% до 32 тижнів [10].

Перша лінія лікування — оперативне (за можливості), наступна — хіміотерапія. У лікуванні пухлин головного мозку новонароджених не застосовують променеви методів.

Наведене клінічне спостереження показує можливість антенатальної діагностики пухлини головного мозку та навіть чіткого встановлення глибини ураження при відсутності варіантів лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Arisoy R, Erdogdu E, Kumru P et al. (2016). Prenatal diagnosis and outcomes of fetal teratomas: fetal Teratoma. *J Clin Ultrasound*. 44(2): 118–125.
2. Cavalheiro S, Moron AF, Hisaba W, Dastoli P, Silva NS. (2003). Fetal brain tumors. *Childs Nerv Syst*. 19: 529–536.
3. Cornejo P, Feygin T, Vaughn J. (2020). Imaging of fetal brain tumors. *Pediatr Radiol*. 50: 1959–1973.
4. Court WM, Doll R, Hill RB. (1960). Incidence of leukaemia after exposure to diagnostic radiation in utero. *Br Med J*. 2: 1539–1545.
5. Hoff NR, Mackay IM. (1980). Prenatal ultrasound diagnosis of intracranial teratoma. *J Clin Ultrasound*. 8: 247–249.
6. Isaacs Hll. (2002). Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol*. 27: 333–342.
7. Meizner I. (2012). Tumors of the Brain. In: *Ultrasonography of the prenatal brain.*, editor. 3rd ed. McGrawHill. New York: 393–406.
8. Milani HJ, Araujo JE, Cavalheiro S, Oliveira PS, Hisaba WJ, Barreto EQ et al. (2015). Fetal brain tumors: Prenatal diagnosis by ultrasound and magnetic resonance imaging. *World J Radiol*. 28; 7(1): 17–21.
9. Peiro JL, Crombleholme TM. (2019). Error traps in fetal surgery. *Semin Pediatr Surg*. 28(3): 143–150.
10. Simonini C, Strizek B, Berg C, Gembruch U, Mueller A, Heydweiller A, Geipel A. (2020). Fetal teratomas — A retrospective observational single-center study. *Prenatal diagnosis*. 4(3): 301–307.

Відомості про авторів:

Біла Вікторія Володимирівна — к.мед.н., доц., директор КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел. +38(044) 522-87-36. Зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. Лобановського, 2; тел. +38(044) 270-31-74. <https://orcid.org/0000-0002-3139-2313>.

Говсеєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел. +38(044) 522-87-36. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Тишкевич Валерія Миколаївна — зав. відділення реанімації новонароджених КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел. +38(044) 522-87-36. <https://orcid.org/0000-0001-7202-2442>.

Вапельник Сергій Миколайович — лікар патологоанатом дитячий КНП «Пологовий будинок №5 м. Києва». Адреса: м. Київ, просп. Лобановського, 2; тел. +38(044) 270-31-74. <https://orcid.org/0009-0001-9648-4593>.

Глебова-Ободовська Світлана Василівна — лікар-ординатор відділення реанімації новонароджених КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел. +38(044) 522-87-36. <https://orcid.org/0009-0005-6846-3110>.

Загородня Олександра Сергіївна — д.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел. +38(044) 522-87-36. <https://orcid.org/0000-0003-0424-8380>.

Стаття надійшла до редакції 07.08.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 616.993.1-036.22-073-053.6

С.О. Крамарьов

Лайм-кардит у підлітка (клінічний випадок)

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 140-144; doi: 10.15574/PP.2023.96.140

For citation: Kramarov SO. (2023). Lyme carditis in an adolescent (clinical case). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 140-144; doi: 10.15574/PP.2023.96.140.

Останніми роками зростає кількість зареєстрованих випадків Лайм-кардиту.

Мета — на прикладі клінічного випадку підвищити настороженість клініцистів різних галузей медицини щодо Лайм-кардиту та поліпшити обізнаність про його клінічні прояви.

Проведено емпіричне, описове дослідження клінічного випадку Лайм-перикардиту в дитини з ендемічної зони. Також проаналізовано літературні дані PubMed, Medscape, CDC.

Клінічний випадок. Описано клінічний випадок підлітка з проявами перикардиту як ускладненням інфекції Лайма з проявами неліквованої мігруючої еритеми за кілька місяців після укусу кліща. Призначення нестероїдних протизапальних препаратів не принесло полегшення.

Висновки. Настороженість щодо Лайм-кардиту має важливе значення в діагностуванні інфекційних нозологій. Лайм-кардит слід розглядати в диференційній діагностиці в пацієнтів з ознаками ішемії міокарда та дітей з брадикардією, які проживають в ендемічних районах. Для диференційної діагностики необхідне двоетапне серологічне дослідження крові, особливо застосування скринінгових тестів на антитіла до *Borrelia* методом імуноферментного аналізу з подальшим підтвердженням за допомогою Вестерн-блот-аналізу. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Згоду пацієнта отримано.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дитина, хвороба Лайма, кардит, двоетапне лабораторне дослідження.

Lyme carditis in an adolescent (clinical case)

S.O. Kramarov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In recent years, the number of registered cases of Lyme carditis has been increasing.

Purpose — to increase the vigilance of clinicians in various fields of medicine regarding Lyme carditis and awareness of its clinical manifestations on the example of the following clinical case.

An empirical, descriptive study of a clinical case of Lyme pericarditis in a child from an endemic area was conducted. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the bioethical commission of the hospital. Patient consent was obtained. An analysis of the literature data of PubMed, Medscape, CDC was also carried out.

Clinical case. The paper describes a clinical case of a teenager with manifestations of pericarditis as a complication of Lyme infection with manifestations of untreated erythema migrans several months after a tick bite. The appointment of non-steroidal anti-inflammatory drugs did not bring relief.

Conclusions. Alertness to Lyme carditis is important in the diagnosis of infectious nosologies. Lyme carditis should be considered in the differential diagnosis in patients with signs of myocardial ischemia in children with bradycardia living in endemic areas. For differential diagnosis, a two-step serological blood test is required, especially the use of screening tests for antibodies to *Borrelia* by ELISA with further confirmation by Western blot analysis.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: child, Lyme disease, carditis, two-stage laboratory test.

Вступ

У практиці дитячих інфекційних хвороб одне з провідних місць посідає питання диференційної діагностики. Насамперед це стосується групи особливо небезпечних захворювань, що можуть призводити до інвалідності або смертельних ускладнень. Одним із таких захворювань є Лайм-бореліоз [10].

Хвороба Лайма, або кліщовий бореліоз — природно осередкове захворювання, спричинене бореліями. Зараженість кліщів у різних природних осередках варіює в широкому діапазоні (від 5–10% до 70–90%). Поширення Лайм-бореліозу в Україні переважно пов'язане з ареалом *I. ricinus* — основного переносника *Borrelia burgdorferi*. Другорядними переносниками та-

кож можуть бути *I. hexagonus*, *I. redikorzevi*, *H. punctata* та *D. marginatus*. [4].

Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України повідомляє про стрімке зростання рівня захворюваності на бореліоз. Зокрема, щорічно реєструється 3–5 тис. випадків хвороби Лайма. У 2019 р. зафіксовано 4 482 випадки хвороби Лайма, серед яких 492 — у дітей віком до 17 років, проти 1 675 випадків у 2012 р. та 979 випадків у 2009 р. [4,13,14].

За даними Центру з контролю та профілактики захворювань у США (CDC), щороку в цій країні реєструється близько 476 000 випадків хвороби Лайма. В Європі частота захворюваності на Лайм-бореліоз сягає 85 000 випадків на рік [3,20].

Це мультисистемне захворювання, що проявляється широким спектром патологічних станів, передусім ураженням нервової та серцево-судинної систем. Від 1% до 5% пацієнтів із хворобою Лайма мають ураження серця, що маніфестує порушенням провідної системи, ендокардитом, клапанними вадами серця, міокардитом і перикардитом. У 90% пацієнтів із Лайм-кардитом розвиваються порушення серцевої провідності, а у 60% є ознаки периміокардиту [16].

Лайм-кардит є рідкісним проявом дисемінованої хвороби Лайма, частота захворюваності в нелікованих дорослих у Європі сягає 0,3–4%, у США — 1–10%. Захворювання виникає частіше з червня по грудень через поведінкові особливості переносника, резервуара та хазяїна, а симптоми з'являються від кількох днів до 7 місяців після укусу кліща або появи мігруючої еритеми. Проте лише 40% пацієнтів згадують про наявність ураження шкіри. Ураження серця може бути ізольованим, але частіше супроводжується шкірними (мігруюча еритема), суглобовими (артрит) або неврологічними (нейробореліоз) проявами [6,17,21].

У дітей Лайм-кардит є надзвичайно рідкісним станом. Це підтверджено в проспективному когортному дослідженні, проведеному в штаті Коннектикуті (США), у якому це захворювання вважається ендемічним. Середній вік пацієнтів становив 7 років. Серед 201 пацієнта Лайм-кардит був основним проявом лише в 0,5% дітей [7].

Розвиток Лайм-кардиту значною мірою опосередкований безпосередньою інвазією збудника в тканину міокарда і подальшим запуском прозапальних змін. *Borrelia spp.* модулює експресію білків, у тому числі адгезини зовнішньої поверхні та білки-інгібітори комплементу, викликаючи загальні прояви Лайм-кардиту — атріовентрикулярну блокаду (AVB), аритмію, міокардит, перикардит, ендокардит та дилатційну кардіоміопатію [7]. Спірохети прилипають до позаклітинного матриксу під час дисемінованої інфекції, зв'язуючи декорин через специфічні декоринзв'язувальні білки (Dbp), зокрема Dbp A [18].

Лайм-кардит найчастіше проявляється AVB високого ступеня, що може потребувати тимчасової кардіостимуляції в поєднанні з ранньою внутрішньовенною антибіотикотерапією. Інші прояви хвороби Лайма варіюють від безсимптомних електрокардіографічних змін до більш тяжких станів, таких як ендокардит, міокардит,

перикардит, міоперикардит, панкардит і дилатційна кардіоміопатія [1,19].

Мета дослідження — на прикладі наведеного клінічного випадку підвищити настороженість клініцистів різних галузей медицини щодо Лайм-кардиту та поліпшити обізнаність про його клінічні прояви, що може становити значний науковий і практичний інтерес.

Проведено емпіричне, описове дослідження клінічного випадку Лайм-перикардиту в дитини з ендемічної зони. Також проаналізовано літературні дані PubMed, Medscape, CDC.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Згоду пацієнта отримано.

Клінічний випадок

Хлопчик віком 16 років звернувся до педіатра зі скаргами на в'ялість, **відчуття важкості та болю в ділянці серця**. З епідеміологічного анамнезу відомо, що два місяці тому його вкусив кліщ, за тиждень на стегні з'явилося почервоніння у вигляді кільця розміром 70,0×10,0 мм, не болюче, без свербежу. Дитина перебувала з батьками за кордоном і до лікаря не зверталася, превентивне лікування не отримувала. Після повернення в Україну одразу після огляду хлопчика запідозрено діагноз хвороби Лайма та призначено доксациклін 4 мг/кг. Пізніше дитину направлено до кардіолога зі скаргами на відчуття серцебиття та загальну слабкість, **відчуття важкості та болю в ділянці серця**.

Об'єктивно виявлено, що шкіра блідо-рожева, чиста, обличчя одутлувате. Психічний і фізичний розвиток відповідає віку. Загальний стан хлопчика середньої тяжкості, температура тіла — 37,3°C. Частота серцевих скорочень (ЧСС) — 66 на 1 хв, тони серця ослаблені, аритмія, аускультативно визначається систолічний шум у V точці. Ліва межа відносної серцевої тупості по *lin. medioclavicularis*. Частота дихання — 22 на 1 хв, везикулярне. Артеріальний тиск — 90/70 мм рт. ст., SpO₂ — 99%.

Проведено лабораторні обстеження: 1) загальний аналіз крові; 2) біохімічний аналіз крові; 3) двоетапне серологічне дослідження крові на наявність антитіл до *B. Burgdorferi* — імуноферментний аналіз (ІФА) та імуноблот (табл. 1); 4) аналіз на тропонін I та креатинфосфокіназу МВ (серцеву) фракцію; 5) ехокардіографію серця (табл. 2), електрокардіографію (ЕКГ).

Результати лабораторних досліджень. Загальний аналіз крові — лейкоцитоз —

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



Рис. Показники ЕКГ дитини на момент госпіталізації

13,1×10⁹/л, сегментоядерні лейкоцити – 70%, лімфоцити – 20%, гемоглобін – 110 г/л, швидкість осідання еритроцитів – 5 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4 ммоль/л, загальний білок – 60 г/л, С-реактивний білок – 40,7 г/л, антистрептолізин-О – 201 МО/мл, креатинфосфокіназа МВ (серцева) фракція – 50 од/л, ревматоїдний фактор – <6,9 МО/мл, сіалова кислота – <2,0 ммоль/л.

ІФА (B. burgdorferi): антитіла імуноглобулінів класу М (IgM) – 0,418 МО/мл, антитіла IgG – 44,755 МО/мл, COVID-19 – IgM, IgG – негативні, HSV 1, 2-го типу IgM, IgG – негативні.

На ЕКГ (рис.) – синусова брадиаритмія, 40–80 на 1 хв, синдром ранньої реполяризації шлуночків.

Ультразвукове дослідження (УЗД) серця: камери серця не розширені; дефекти пере-

городок не виявлені; хід судин правильний; функція і структура клапанів не порушена; скоротливість міокарда добра; кровотік у черевній аорті пульсуючий. Наявність рідини в порожнині перикарда: по передній стінці правого шлуночка – 4,3 мм, по задній стінці лівого шлуночка – 6,6 мм, на верхівці – 7,2 мм.

Медичний висновок: гідроперикард (перикардит).

Діагноз: Лайм-бореліоз, дисемінована форма, Лайм-перикардит.

Обговорення

Висвітлено випадок Лайм-кардиту в підлітка внаслідок ускладнення інфекції Лайма за кілька місяців після укусу кліща.

Лайм-кардит залишається справжнім діагностичним і терапевтичним викликом для

Таблиця 1
Результати імуноблоту до Borrelia spp.

Показник	Результат
Anti-IgM	
p41	ПОЗИТИВНИЙ
VisE (Borrelia burgdorferi)	ПОЗИТИВНИЙ
VisE (Borrelia afzelii)	ПОЗИТИВНИЙ
VisE (Borrelia garinii)	ПОЗИТИВНИЙ
Anti-IgG	
p41	ПОЗИТИВНИЙ
p39	ПОЗИТИВНИЙ
p58	ПОЗИТИВНИЙ
p21	ПОЗИТИВНИЙ
p20	ПОЗИТИВНИЙ
p19	ПОЗИТИВНИЙ
p18	ПОЗИТИВНИЙ
OspC (Borrelia burgdorferi)	ПОЗИТИВНИЙ
IgG	ПОЗИТИВНИЙ

Таблиця 2
Результати ехокардіографії

Характеристика	Результати пацієнта (см)	Референтні значення (см)
R ventricle	1,7	0,3–1,9
L ventricle	4,5	0,6–3,9
Ventricular septum	0,8	0,35–0,8
Posterior wall LV	0,8	0,4–0,8
Aorta	1,9–2,6–2,2	0,7–2,8
Pulmonary artery	2,2	0,7–2,8
Ejection fraction	73%	>55%
L atrium	0,21	0,2–0,4
Tricuspid valve		норма
Mitral valve		норма
Aortic valve		норма
PA valve		норма

клініцистів. Факторами, які можуть ускладнити діагностику, є: атипова клінічна картина, заперечення укусу кліща, відсутність мігруючої еритеми, поява симптомів поза періодом активності кліща та негативні серологічні результати на початковій стадії захворювання [2].

Клінічні прояви Лайм-кардиту неспецифічні, варіюють від безсимптомних форм до порушення провідності у вигляді аритмічних синкопе. Пацієнти можуть відчувати такі симптоми, як задишка, запаморочення, серцебиття або біль у грудях. Ознакам і симптомам ураження серця зазвичай передують ураження шкіри або артралгії [17]. Рідко Лайм-кардит може бути летальним [15].

У двох третинах випадків Лайм-кардит проявляється як AVB [23]. AVB, викликана хворобою Лайма, зазвичай має переривчастий характер і змінюється, переходячи від першого ступеня до третього ступеня (і навпаки) упродовж короткого періоду. AVB першого ступеня відображає тривалу AV-провідність і складається з інтервалу PR понад 200 мілісекунд. AVB другого ступеня спричинена дисфункцією AV-вузла або системи Гіса-Пуркін'є, і її прояв представлений непроведеним зубцем P. AVB другого ступеня можна поділити на два типи: Мобітц типу 1 або і Мобітц типу II. AVB третього ступеня спричинена повною недостатністю AV-вузла або системи Гіса-Пуркін'є; її проявом на ЕКГ є дисоціація передсердь і шлуночків та евакуаційний або шлуночковий ритм [17].

Хворим на Лайм-кардит притаманна брадикардія, яка виникає через швидкі коливання AV-відділу. Це наведено в дослідженні Brittney A Grella та співавторів (2019), які описали випадок Лайм-кардиту в 56-річного чоловіка. На ЕКГ у цього пацієнта зареєстрована синусова брадикардія з ЧСС 49 уд./хв, без підйому сегмента ST, інверсії зубця T та ознак блокади серця. За результатами ІФА, титр антитіл підвищений, а підтверджувальний Вестерн-блот позитивний на IgG і негативний на IgM [9]. Це узгоджується з нашим клінічним випадком, у пацієнта за даними ЕКГ також виявлена синусова брадикардія з ЧСС 49–60 уд./хв.

Надзвичайно важливим аспектом є диференційна діагностика AVB та порушення провідності з іншими захворюваннями, ішемічною етіологією, кардіоміопатіями, інфільтративними процесами та нервово-м'язовими розладами [8].

Менш поширеними проявами ураження серця при хворобі Лайма є перикардит або міокар-

дит [23]. Зазначені стани зазвичай минають самостійно і мають безсимптомний перебіг. Проте іноді можуть спостерігатися біль у грудях, неспецифічні зміни сегмента ST або аномалії зубця T, а також підвищення рівня біомаркерів ураження міокарда, що імітує гострий коронарний синдром. Може спостерігатися перикардіальний випіт, іноді — серцева дисфункція [11,17]. Дані літератури корелюють із нашим дослідженням, у наведеному клінічному випадку виявлений випіт у перикарді на УЗД серця, а пацієнт скаржився на відчуття важкості в ділянці серця.

Діагностичний алгоритм Лайм-кардиту передбачає проведення серологічної діагностики та інструментальних досліджень. Оскільки Лайм-кардит виникає під час ранньої дисемінованої фази, пацієнти зазвичай є серопозитивними на момент обстеження. Пацієнти з негативним результатом навряд чи мають хворобу Лайма, однак, якщо антибіотикотерапія не розпочата, а клінічна підозра зберігається, серологічне дослідження слід повторити приблизно за три тижні [22]. Для підтвердження серопозитивності щодо хвороби Лайма обов'язковою є дворівнева стратегія тестування з використанням традиційного або модифікованого алгоритму. Традиційний метод включає перший аналіз із застосуванням чутливого ІФА, такого як цільноклітинний імуоферментний аналіз або імунофлуоресцентний аналіз. У разі позитивного результату першого тесту проводиться тест-підтвердження за допомогою Вестерн-блот-аналізу, який є більш специфічним. Відповідно до CDC, Вестерн-блот є позитивним, якщо принаймні 2 із 3 смуг присутні на імуоблоті IgM протягом 30 діб після появи симптомів або 5–10 смужок присутні на імуоблоті IgG у будь-який час [17].

Інструментальні методи дослідження включають проведення ЕКГ у 12 відведеннях, 24-годинну ЕКГ за Холтером та ехокардіографію. Ехокардіографія проводиться для оцінювання морфології шлуночків. У випадках міокардиту або перикардиту можуть бути виявлені дифузна гіпокінезія та пригнічення систолічної функції [17].

Електрокардіографія рекомендована пацієнтам із такими симптомами, як задишка, набряки, серцебиття, запаморочення, біль у грудях або синкопе. Пацієнти з подовженням інтервалу PR >300 мілісекунд або іншими аритміями чи ознаками міоперикардиту потребують госпіталізації для безперервного ЕКГ-моніторингу. Госпіталізованим пацієнтам із Лайм-карди-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

том показаний цефтріаксон внутрішньовенно, а потім пероральний антибіотик за наявності ознак клінічного поліпшення. Амбулаторний пацієнт може отримувати антибактеріальний препарат перорально замість внутрішньовенної форми [12].

Висновки

Настороженість щодо Лайм-кардиту має важливе значення в діагностуванні інфекційних нозологій. Лайм-кардит слід розглядати в диференційній діагностиці в пацієнтів з ознаками ішемії міокарда та дітей із брадикардією, які

проживають в ендемічних районах. Для диференційної діагностики необхідне двоетапне серологічне дослідження крові, особливо застосування скринінгових тестів на антитіла до *Borrelia* методом ІФА з подальшим підтвердженням за допомогою Вестерн-блот-аналізу.

Пильність педіатрів і сімейних лікарів щодо розвитку ускладнень Лайм-бореліозу в ендемічних зонах має бути першочерговою.

Фінансування. Роботу проведено за рахунок ресурсів автора проекту.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Adrian Baranchuk's Lab, Rachel Wamboldt. (2023). Into the Future: Determining the True Prevalence of Lyme Carditis. In book: Lyme Carditis. doi: 10.1007/978-3-031-41169-4_16.
- Właut-Jurkowska J, Olszowska M, Kaźnica-Wiatr M, Podolec P. (2015). Borelioza serca [Lyme carditis]. Pol Merkur Lekarski. 39 (230): 111–115. PMID: 26319387.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2022). Lyme Disease. Data and Surveillance. URL: https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Flyme%2Fstats%2Findex.html.
- Chernyshova LI, Volokha AP, Bondarenko AV ta insh. (2021). Infektsiini khvoroby u ditei. Pidruchnyk. 3-ie vyd., pererobl. ta dopovn. K.: VSV «Medytsyna»: 171–172. [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Бондаренко АВ та інш. (2021). Інфекційні хвороби у дітей. Підручник. 3-є вид., переробл. та доповн. К.: ВСВ «Медицина»: 171–172].
- Chou OHI, Hui K, Chou VHC, Baranchuk A (eds.), Tse G. (2023). Etiopathogenesis of Lyme Carditis. In book: Lyme Carditis. doi: 10.1007/978-3-031-41169-4_3.
- Fish AE, Pride YB, Pinto DS. (2008). Lyme carditis. Infect. Dis. Clin. N. Am. 22: 275–288. doi: 10.1016/j.idc.2007.12.008.
- Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL. (1996, Oct 24). Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. N Engl J Med. 335 (17): 1270–1274. doi: 10.1056/NEJM199610243351703.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A et al. (2021). ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur. Heart J. 42: 3427–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364.
- Grella BA, Patel M, Tadepalli S, Bader CW, Kronhaus K. (2019, Sep 2). Lyme Carditis: A Rare Presentation of Sinus Bradycardia Without Any Conduction Defects. Cureus. 11 (9): e5554. doi: 10.7759/cureus.5554.
- Kostić T et al. (2017). Manifestations of Lyme carditis. Int J Cardiol. 232: 24–32. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.169.
- Kostić T, Momčilović S, Perisic ZD, Apostolović SR et al. (2017). Manifestations of Lyme carditis. Int. J. Cardiol. 232: 24–32. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.169.
- Meissner HC, Steere AC. (2022). Management of Pediatric Lyme Disease: Updates From 2020 Lyme Guidelines. Pediatrics. 149 (3): e2021054980. doi: 10.1542/peds.2021-054980.
- MOZ Ukrainy. (2023). Khvoroba Laima. Tsentr hromadskoho zdorov'ia MOZ Ukrainy. [МОЗ України. (2023). Хвороба Лайма. Центр громадського здоров'я МОЗ України. (2023)]. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/osobливо-nebezpechni-infekcii/khvoroba-layma>.
- MOZ Ukrainy. (2023). Infektsiina zakhvoriuvanist naseleennia Ukrainy. Tsentr hromadskoho zdorov'ia MOZ Ukrainy. [МОЗ України. (2023). Інфекційна захворюваність населення України. Центр громадського здоров'я МОЗ України]. URL: <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naseleennya-ukraini>.
- Muehlenbachs A, Bollweg BC, Schulz TJ, Forrester JD, DeLeon Carnes M et al. (2016). Cardiac Tropism of Borrelia burgdorferi: An Autopsy Study of Sudden Cardiac Death Associated with Lyme Carditis. Am. J. Pathol. 186: 1195–1205. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.027.
- Ozgur SS, Afzal MA, Patel D, Shamoony FE. (2023). The Great Imitator: A Case of Lyme Carditis Mimicking ST Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 148 (1): Article 11592. doi: 10.1161/circ.148.suppl.1.11592.
- Radesich C, Del Mestre E, Medo K, Vitrella G, Manca P et al. (2022). Lyme Carditis: From Pathophysiology to Clinical Management. Pathogens. 11 (5): 582. doi: 10.3390/pathogens11050582.
- Radolf JD, Strle K, Lemieux JE, Strle F. (2021). Lyme disease in humans. Curr Issues Mol Biol. 42: 333–384. doi: 10.21775/cimb.042.333.
- Scheffold N, Herkommer B, Kandolf R, May AE. (2015). Lyme carditis-diagnosis, treatment and prognosis. Dtsch Arztebl Int. 112; 12: 202–208. doi: 10.3238/arztebl.2015.0202.
- Scheffold N, Herkommer B, Kandolf R, May AE. (2015). Lyme carditis – Diagnosis, treatment and prognosis. Deutsches Arzteblatt International. 112 (12): 202–208. doi: 10.3238/arztebl.2015.0202.
- Shapiro ED, Wormser GP. (2018). Lyme Disease in 2018: What Is New (and What Is Not) JAMA. 320: 635–636. doi: 10.1001/jama.2018.10974.
- Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. (2008). Prospective study of serologic tests for lyme disease. Clin. Infect. Dis. 47: 188–195. doi: 10.1086/589242.
- Yeung C, Baranchuk A. (2019). Diagnosis and Treatment of Lyme Carditis: JACC Review Topic of the Week. J. Am. Coll. Cardiol. 73: 717–726. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.035.

Відомості про авторів:

Крамарьов Сергій Олександрович — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23. <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>.

Стаття надійшла до редакції 30.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 616.51+616.85+613.95+616-036.21

І.С. Лембрик, Г.М. Дутчак, О.В. Жияк, О.О. Цицюра, Н.І. Костирко
Інфекційна еритема та феномен Рейно
в дитини після перенесеної коронавірусної хвороби:
опис клінічного випадку

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 145-150; doi: 10.15574/PP.2023.96.145

For citation: Lembryk IS, Dutchak HM, Zhyliak OV, Tsytsiura OO, Kostyrko NI. (2023). Erythema infectiosum and Raynaud's phenomenon in a child after a coronavirus disease: description of a clinical case. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 145-150; doi: 10.15574/PP.2023.96.145.

Мета — проаналізувати випадок із практики, що має нетиповий, пов'язаний з коморбідною патологією перебіг; ознайомити педіатрів і сімейних лікарів з алгоритмом діагностичного пошуку.

Узагальнено дані літератури та описано клінічний випадок інфекційної еритеми парвовірусного походження в поєднанні з феноменом Рейно, які виникли в дитини І., віком 9 років, із коронавірусною хворобою в анамнезі. Встановлено, що характер патологічних змін: періодична гіперемія щік і вушних раковин, як після ляпасу, та водночас блідість носогубного трикутника, виражена зміна кольору, мармуровість шкіри на кінцівках і сідницях, із мереживним малюнком судин, які провокуються перебуванням на холодному повітрі або психоемоційним хвилюванням, чітко вказують як на прояви парвовірусної інфекції, так і на феномен Рейно. З іншого боку, постковідний синдром також нерідко супроводжується неспецифічними змінами з боку шкіри та її дериватів (до 20,4% випадків) у вигляді кропив'янки, еритеми, псевдообмороження. У цієї ж групи пацієнтів зустрічаються макулопапульозне висипання та сітчасте ліведо, які можна трактувати і як прояв системного васкуліту, і як самостійне захворювання. Отже, у хворого встановлено інфекційну еритему, спричинену парвовірусом В19 у поєднанні з феноменом Рейно, що, імовірно, спровоковані перенесеною в анамнезі коронавірусною хворобою. Висвітлено мультикомпонентність симптомів у хворого та показано алгоритм діагностичного пошуку.

Висновки. У часи пандемії коронавірусної інфекції все більшої актуальності набувають питання коморбідних патологічних станів у педіатрії, що мають «стерту» клінічну картину, атиповий перебіг, спільні ланки патогенезу, зокрема порушення мікроциркуляції, і потребують міждисциплінарного підходу до менеджменту цих захворювань, проведення реабілітаційних заходів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, інфекційна еритема, феномен Рейно, коронавірусна хвороба.

Erythema infectiosum and Raynaud's phenomenon in a child after a coronavirus disease: description of a clinical case

I.S. Lembryk, H.M. Dutchak, O.V. Zhyliak, O.O. Tsytsiura, N.I. Kostyrko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Purpose — to analyze practice cases with an atypical course associated with comorbid pathology; to acquaint pediatricians and family physicians with the diagnostic search algorithm.

The article summarizes literature data, and describes a clinical case of erythema infectiosum in combination with Raynaud's phenomenon, which occurred in a 9-year-old child I. with coronavirus disease in anamnesis. It was established that the nature of the pathological changes: periodic hyperemia of the cheeks and auricles, «slapped cheeks», and, at the same time, palleness of the nasolabial triangle, a pronounced change in color, marbling of the skin on the limbs and on the buttocks, with a lacy pattern of vessels, which are provoked by exposure to cold air or psycho-emotional excitement, clearly indicate both the manifestations of parvovirus infection, and the Raynaud's phenomenon mentioned above. On the other hand, post-covid syndrome is also often accompanied by non-specific changes in the skin and its derivatives (up to 20.4% of cases) in the form of urticaria, erythema, and frostbite. In the same group of patients, there are maculopapular rashes and livedo reticularis, those could be.

Conclusions. During the pandemic of coronavirus infection, the issues of comorbid pathological conditions in pediatrics, which have a blurred clinical picture, an atypical course, common links of pathogenesis, in particular microcirculation disorders, and require an interdisciplinary approach to the management of these diseases, rehabilitation measures, are becoming more and more relevant.

interpreted both as a manifestation of systemic vasculitis, and as independent disease. Thus, the patient was diagnosed with infectious erythema caused by parvovirus B19 in combination with Raynaud's phenomenon, probably caused by a history of coronavirus disease. The multicomponent nature of the patient's symptoms is highlighted, and the diagnostic search algorithm is shown.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. An informed parental consent was obtained for the study in children.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, infectious erythema, Raynaud's phenomenon, coronavirus disease.

Вступ

Останнім часом у педіатричній практиці актуалізувалася проблема судинних порушень, пов'язаних із перенесеною коронавірусною хворобою [2,3]. Ідеться про перебіг

низки патологічних станів, які мають стерту клінічну картину, атиповий перебіг і порушення мікроциркуляції [2,9]. Водночас ідеться про активізацію інфекційних захворювань, які практично не виявлялися під час гострої

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



Рис. 1. Зміни на шкірі пацієнта, зафіксовані на початку захворювання: а), б) сітчастий судинний малюнок на шкірі кистей і стоп; в) гіперемія щік і перенісся з ціанотичним відтінком

фази пандемії, проте відмічаються сьогодні, зокрема, парвовірусна, ентеровірусна інфекції тощо [2,3,9].

У сучасних умовах педіатри стикаються з необхідністю диференціації різноманітних шкірних проявів не тільки «класичних» дитячих інфекцій, але й інфекційних екзантем вірусного походження, які часто мають атипичний перебіг і маскуються під інші нозології. Все частіше трапляється коморбідність [1,7]. Певні корективи в перебіг інфекційної патології вносить коронавірусна хвороба в анамнезі та розвиток постковідного синдрому в подальшому.

Серед вірусних екзантем, як відомо, найчастішими в практиці педіатра є синдром «рука–нога–рот» (провідний збудник-ентеровіруси), інфекційна еритема або «п'ята хвороба» (викликана парвовірусом В19), синдром папуло-геморагічного висипання у вигляді рукавичок і шкарпеток (в етіології помічено багато вірусів, однак частіше – парвовірус В19), дитяча розеола (викликає герпесвірус 6-го типу), одностороння латероторакальна екзантема (парвовірус В19), синдром Джонатті–Крості (збудники – цитомегаловірус, вірус Епштейна–Барра). Слід зазначити, що більшість із цих синдромів трапляються на першому році життя, то ж суттєвого прогностичного значення для наведеного клінічного випадку не мають [4,5,8].

Поодинокі новітні дані, наведені у науковій літературі з приводу поєданого перебігу інфекційної еритеми, переважно парвовірусного походження, постковідного синдрому та феномену Рейно [5,6,9], змушують замислитися над розширенням діагностичного пошуку, виробленням чіткого алгоритму дій лікаря на усіх етапах спостереження за такими дітьми, прове-

дення диференційної діагностики між нозологіями зі схожою клінічною симптоматикою.

Мета дослідження – проаналізувати випадок із практики, що має нетиповий, пов'язаний з коморбідною патологією перебіг; ознайомити педіатрів і сімейних лікарів з алгоритмом діагностичного пошуку.

Клінічний випадок

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження, описання клінічного випадку, фото отримано інформовану згоду батьків дитини.

Пацієнт І., віком 9 років, госпіталізований до алергологічного відділення з імунологічними ліжками КНП «Івано-Франківська обласна дитяча лікарня Івано-Франківської обласної ради» на початку лютого 2023 року зі скаргами на зміни кольору шкіри на верхніх і нижніх кінцівках (рис. 1а,б), спонтанну появу еритеми на обличчі, переважно в ділянці щік, на перенісся в поєднанні з виразним ціанотичним відтінком (рис. 1в), а також на оніміння рук і ніг, спровоковані впливом холодного фактора або психоемоційного стресу.

З анамнезу відомо, що хлопчик захворів гостро три тижні тому з підвищення температури тіла до 39°С. Наступної доби, на тлі нормалізації температури тіла, у дитини з'явилися симптоми, описані вище. Протягом тижня хворий перебував на лікуванні в КНП «Міська дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» з підозрою на гостру пневмонію, інфекційний моноклеоз, які не були підтверджені клінічно. Отримував симптоматичне лікування, але покращення не було, тому мати звернулася по допомогу у профільне відділення КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна

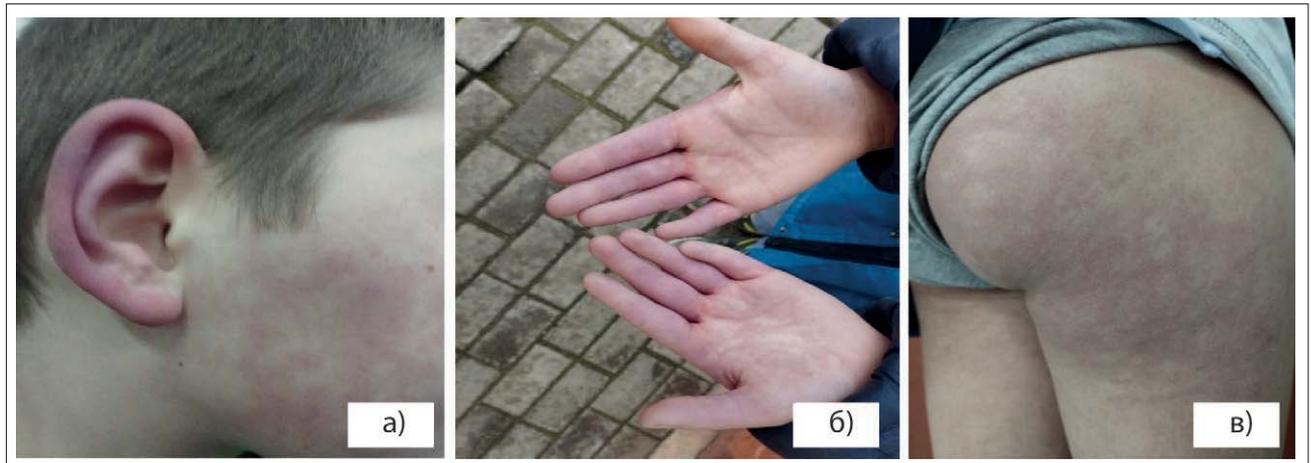


Рис. 2. Висипання, зафіксоване лікарем упродовж спостереження за перебігом недуги: а) висипання на щоках і синюшність вушних раковин; б) блідість долонь і посиніння пальців рук; б), в) сітчасте висипання на стегнах і сідницях

лікарня Івано-Франківської обласної ради». У динаміці спостереження виявлено такі зміни з боку шкіри та слизових *пацієнта I*, віком 9 років (рис. 2 а, б, в).

На момент об'єктивного огляду вже в стаціонарі в дитини відмічено періодичну гіперемію щік і вушних раковин (рис. 2а); зміни кольору кистей рук від блідого до ціанотичного (рис. 2б), мармуровість шкіри на верхніх і нижніх кінцівках, а також сідницях, із виразним мереживним малюнком судин (рис. 2в), спровокованих, зі слів матері, перебуванням на холоді і хвилюванням. Щоки хворого при цьому мали характерний вигляд, як після ляпасу (в англомовній літературі — *slapped cheeks*), однак носогубний трикутник залишався блідим (рис. 1в). Ця симптоматика виникала на тлі загальних неспецифічних ознак (загальної слабкості і головного болю). Водночас під час перебування в приміщенні та в стані спокою шкірні покриви пацієнта поверталися до нормального забарвлення, були чистими, теплими на дотик, нормально зволеними.

Слід зазначити, що інших патологічних змін із боку органів і систем не виявлено. При цьому слизові оболонки чисті, периферійні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна залоза — м'яко-еластичної консистенції, не збільшена. Над легеньми — везикулярне дихання, перкуторно-ясний легеневий звук, тони серця звучні ритмічні, межі серця не поширені. Живіт під час пальпації м'який, не болючий. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького від'ємний, сечопуск вільний, периферичні набряки відсутні.

З метою диференційної діагностики та верифікації діагнозу хворому проведено низку лабораторних та інструментальних обстежень, а також провокаційний холодний тест. Отримано такі результати в динаміці спостереження (табл.).

За наведеними в таблиці даними, у загальному аналізі крові виявлено непрямі ознаки вірусної інфекції (відносний лімфоцитоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів — ШОЕ) з тенденцією до нормалізації в процесі лікування. У загальному аналізі сечі (02.02.2023)

Таблиця

Показники гемограми хворого I., віком 9 років, у динаміці спостереження

Показник	Дата проведення		
	01.02.2023	07.02.2023	12.02.2023
Гемоглобін, г/л	115	110	123
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,0	4,17	
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	10,4	4,2	
Метаміелоцити, %	–	–	–
Еозинофіли, %	0	9	2
Паличкоядерні, %	3	10	6
Сегментоядерні, %	28	21	46
Лімфоцити, %	68	52	40
Моноцити, %	1	8	6
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	23	20	5

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

патологічних відхилень не виявлено. За результатами біохімічного аналізу крові (07.02.2023) встановлено: загальний білок — 73 г/л (норма — 65–85 г/л), загальний білірубін — 16,981 мкмоль/л (норма — 2,0–21,0 мкмоль/л), сечовина — 7,0 мкмоль/л (норма — 1,8–6,5 ммоль/л), креатинін — 58 мкмоль/л (норма — 27–62 мкмоль/л), аспартатамінотрансфераза — 41 ОД, аланінамінотрансфераза — 41 ОД (норма — до 40,0 ОД), рівень С-реактивного білка (СРБ) — 24 мг/л (норма — до 5 мг/л) та прокальцитоніну — 0,31 ng/ml (норма — до 0,25 ng/ml). За наведеними даними, показники білірубінового, азотистого обміну, рівень трансаміназ протягом перебування дитини в стаціонарі — у межах норми. Водночас виявлено підвищення рівнів СРБ і прокальцитоніну, що може свідчити про запальний процес інфекційного генезу.

За результатами визначення рівнів циркулюючих імунних комплексів відмічено підвищення їх середньомолекулярної 89 ODU та низькомолекулярної 204 ODU фракцій при нормі до 55 ODU та 115 ODU, відповідно. Для диференційної діагностики з автоімунними захворюваннями проведено визначення показників системної автоімунної панелі STD-X та антинуклеарних антитіл (ANA), однак отримано негативні результати.

З метою встановлення типу екзантеми визначено титр антитіл до низки вірусних інфекцій, які могли б викликати подібну клінічну картину. Так, методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначено антитіла до таких інфекцій, як вірус Епштейна–Барра (IgG — EBNA), цитомегаловірус (IgG), парвовірус-19 (IgM). Одержано позитивний результат на антитіла IgM до парвовірусу-19. Водночас виявлено антитіла IgG до SARS-CoV-2 — індекс позитивності 7,558 (норма — до 0,9). Це свідчить про ймовірність перенесеної хворим безсимптомної або легкої форми коронавірусної хвороби в анамнезі, однак жодної документації або ж анамнестичних даних на підтвердження мати не надала.

Визначено рівень кріоглобулінів до і після холодового навантаження: відмічено зростання рівня холодкових антитіл від 15 Од (норма — 0–16 Од) до 228 Од під дією холодового фактора.

Для заперечення алергічної природи висипання у хворого визначено загальний рівень IgE методом ІФА. Результат отримано нега-

тивний — 83,1 IU/ml (норма — до 90 IU/ml), що заперечило наші подальші пошуки в цьому напрямі.

За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (02.02.2023) встановлено: печінка розташована типово, на 1 см виступає з-під краю реберної дуги, паренхіма звичайної ехогенності, жовчні ходи не змінені. Жовчний міхур із перегином у шийці, вміст — неоднорідний осад, селезінка не збільшена, структурно однорідна, підшлункова залоза — ехоструктура дещо підвищеної ехогенності. Контури нирок чіткі, рівні, диференціація та ехогенність звичайні. УЗД щитоподібної залози (07.02.2023) — у межах норми.

За результатами електрокардіографічного (ЕКГ) дослідження (06.02.2023) виявлено: частота серцевих скорочень — 49–66 уд./хв, брадиаритмія, підвищений вольтаж ЕКГ у лівих грудних відведеннях.

Для діагностування судинних порушень на рівні мікроциркуляції проведено капіляроскопію нігтьового ложа четвертого пальця обох рук (02.02.2023). Виявлено звивистість капілярів і помірне сповільнення кровотоку, легкий венозний застій.

Оскільки патологічні зміни на шкірі хворого викликав холодний фактор, проведено провокаційний тест. Зокрема, для діагностування холодової алергії виконано тест із кубиком льоду (невеликий шматочок льоду в герметичному поліетиленовому пакеті прикладають до шкіри передпліччя на 1–5 хв, а за 10 хв оцінюють реакцію, яка є позитивною в разі появи стійкої гіперемії, набряку, везикул). У нашого хворого тест негативний, оскільки зафіксовано тільки короткочасну гіперемію шкіри в місці прикладання льоду.

Для підтвердження феномену Рейно проведено холодкову пробу з опусканням пальців рук у крижану воду (позитивна в разі появи різкої блідості пальців) (рис. 3).

За даними рисунку 3, у нашого хворого проба позитивна.

Отже, на основі скарг (зміни кольору шкіри на верхніх і нижніх кінцівках, спонтанна поява еритеми на щоках, переніссі в поєднанні з виразним ціанотичним відтінком, періодична поява плямистого висипання і мармуровості шкіри рук та ніг), анамнезу захворювання (захворів гостро три тижні тому з підвищення температури тіла до 39°C, висипання на обличчі та кінцівках), об'єктивного обстежен-



Рис. 3. Позитивна проба з опусканням пальців рук у крижану воду

ня (гіперемія щік і вушних раковин, зміни кольору кистей рук від блідого до синюшного, мармуровість шкіри на верхніх і нижніх кінцівках, а також сідницях, із виразним мереживним малюнком судин, що провокувалося контактом із прохолодним повітрям та хвилюванням), лабораторних даних (відносний лімфоцитоз у крові, підвищені ШОЕ, СРБ, прокальцитонін, виявлення специфічних антитіл до парвовірусу-19 (IgM), а також наявність антитіл IgG до SARS-CoV-2) позитивна холодова проба з опусканням пальців рук у крижану воду, дані капіляроскопії (звивистість капілярів і помірне сповільнення кровотоку, легкий венозний застій) у хворого встановлено діагноз «Гостра парвовірусна інфекція. Постковідний синдром. Синдром Рейно».

Обговорення

З огляду на поліморфізм висипання на шкірі, нетиповість клінічної картини в наведеного хворого виникла необхідність провести диференційну діагностику з низкою соматичних захворювань зі схожою клінічною симптоматикою. Насамперед слід було заперечити системну патологію (ювенільний дерматоміозит, системний червоний вовчак), які часто маніфестують зі схожого поліморфного висипання на шкірі та слизових оболонках [7,8]. На користь системного захворювання сполучної тканини в наведеного хворого свідчили ознаки загальної неспецифічної інтоксикації та еритема у формі метелика, однак подальші дослідження (автоімунна панель) заперечили цю патологію на той момент. Однак таке твердження загалом не є категоричним, оскільки хворий вступає у період пубертату — критичний для імовірного розвитку автоімунних захворювань, а також має перенесену коронавірусну інфекцію в анамнезі та скомпроментовану імунну систе-

му. Як свідчать дані літератури, за останні три роки вірус SARS-CoV-2 призвів до гіперреактивності імунної системи і розвитку автозпальних та автоімунних захворювань. Усе частіше з'являються повідомлення про розвиток у хворих із перенесеною коронавірусною хворобою ревматичних захворювань, у тому числі системного червоного вовчак з ювенільним дерматоміозитом та антифосфоліпідним синдромом [3,7].

Симптоми, схожі на ймовірну холодову алергію (зміна кольору шкіри та поява мармуровості), також відмічалися в наведеного пацієнта, до того ж вони провокувалися контактом із холодним повітрям. Але за результатами проведення холодової проби з кубиками льоду не виявлено типової реакції у вигляді появи червоних сверблячих пухирців (уртикаріїв), свербіж та набряку, лущення шкіри в ділянці експозиції холоду. Водночас, за даними Американської асоціації дерматологів, шкірними проявами постковідного синдрому часто є макулопапульозні висипання та сітчасте ліведо, а висипання нагадує кропив'янку [2,3]. При цьому диференційна діагностика такого висипання досить ускладнена.

У наведеному нами клінічному випадку також запідозрено кріоглобулінемію в пацієнта через появу судинної пурпури на шкірі та феномену Рейно під дією холоду. При цьому за результатами обстежень виявлено зростання рівня кріоглобулінів у крові після провокації з холодним фактором. Водночас тест із кубиком льоду не спровокував у хворого висипання за типом холодової кропив'янки та симптомів Рейно. Окремо слід зазначити, що такі симптоми, як блідість долонь і посиніння пальців рук, індуковані холодом, а також позитивна проба з крижаною водою засвідчили наявність у наведеного хворого феномену Рейно, що та-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

кож може виникати на тлі дифузних захворювань сполучної тканини та автоімунної патології [6]. Водночас провідними симптомами цієї групи захворювань є стійке підвищення температури тіла, озноб, слабкість, пітливість, втрата маси тіла, артралгії, міалгії, порушення функціонування внутрішніх органів. Хоча в хворого і були підвищені показники СРБ і ШОЕ, однак специфічних лабораторних маркерів (ANA, аутоімунна панель STD-X) не виявлено, що дало змогу виключити системну патологію. За літературними даними, у хворих на коронавірусну хворобу описано відчуття «задер'янілих пальців» і так зване «псевдообмороження». Хоча доказів про взаємозв'язок феномену Рейно та коронавірусної інфекції на сьогодні не виявлено [3,6,7].

У результаті діагностичного пошуку в обстеженого нами хворого підтверджено гостру парвовірусну інфекцію, як клінічно (симптом щік після ляпасу — *slapped cheeks*, плямисто-папульозні висипання на руках і ногах, що нагадують мереживо, висипання утримуються до чотирьох тижнів і мають хвилеподібний перебіг, повторні висипання провокуються температурним фактором, стресом), так і лабораторно (специфічні антитіла IgM). За даними літерату-

ри, парвовірус В19 є одним із вірусів-тригерів, що запускають автоімунні реакції в організмі, а поєднання цього вірусу із SARS-CoV-2 додатково зумовлює гіперстимуляцію імунної системи [1,4,5].

Висновки

Отже, у хворого встановлено інфекційну еритему, спричинену парвовірусом В19 у поєднанні з феноменом Рейно, що, імовірно, спровоковані перенесеною в анамнезі коронавірусною хворобою. У літературі вкрай недостатньо даних щодо такого коморбідного характеру патології для остаточних висновків і узагальнень. Це спонукає до подальшого спостереження за пацієнтом мультидисциплінарної команди в складі імунолога, інфекціоніста, хірурга для оптимізації діагностично-терапевтичних і реабілітаційних схем.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на спостереження за хворим для опису виявлених у процесі встановлення клініко-лабораторних змін у динаміці, та розроблення удосконаленого лікувально-реабілітаційного комплексу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Algwaiz G, Alharbi A, Alsehaim K et al. (2023, May 23). Hematologic Manifestations of Parvovirus B19 Infection. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 16(4): 316–322. doi: 10.56875/2589-0646.1031. PMID: 37363985.
2. Drago F, Ciccarese G, Rebori A, Muzic SI, Parodi A. (2020, Oct). SARS-CoV-2 infection: the same virus can cause different cutaneous manifestations. *Br J Dermatol.* 183(4): 788. Epub 2020 Jul 13. doi: 10.1111/bjd.19311. PMID: 32533844; PMCID: PMC7323380.
3. Filippatos F, Tatsi EB, Michos A. (2022, Aug 2). Post-COVID-19 syndrome in children (Review). *Exp Ther Med.* 24(4): 609. doi: 10.3892/etm.2022.11547. PMID: 36160884; PMCID: PMC9468832.
4. Kostolansky S, Waymack JR. (2023, Jul 31). Erythema Infectiosum. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 30020681.
5. Leung AKC, Lam JM, Barankin B, Leong KF, Hon KL. (2023, Apr 28). Erythema Infectiosum: A Narrative Review. *Curr Pediatr. Rev.* Epub ahead of print. doi: 10.2174/1573396320666230428104619. PMID: 37132144.
6. Musa R, Qurie A. Raynaud Disease. (2023, Aug 8). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan. PMID: 29763008.
7. Quddusi FI, Youssef MJ, Davis DMR. (2021). Dermatologic Manifestations of Systemic Diseases in Childhood. *Pediatric Review.* 42 (12): 655–671.
8. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK et al. (2019). Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses.* 11: 762. doi: 10.3390/v11080762.
9. Takashita E, Kawakami C, Momoki T. (2021, Jul). Increased risk of rhinovirus infection in children during the coronavirus disease-19 pandemic. *Influenza Other Respir Viruses.* 15(4): 488–494. Epub 2021 Mar 14. doi: 10.1111/irv.12854. PMID: 33715290; PMCID: PMC8189209.

Відомості про авторів:

Лембрик Ірина Степанівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132; тел. +38 (0342) 52-63-88. <https://orcid.org/0000-0001-7584-7407>.

Дутчак Ганна Миколаївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0002-5514-498X>.

Жиліяк Олександра Василівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132; тел. +38 (0342) 52-63-88. <https://orcid.org/0000-0003-0152-6277>.

Цицора Орися Орестівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132; тел. +38 (0342) 52-63-88. <https://orcid.org/0000-0002-3726-6465>.

Костирко Наталія Ігорівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132; тел. +38 (0342) 52-63-88. <https://orcid.org/0009-0007-7676-2764>.

Стаття надійшла до редакції 02.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.

УДК 378.147+614.253.4

М.М. Василечко, І.С. Лісецька, О.І. Кочержат
Студентоцентрична спрямованість
у медичному освітньому просторі України
на прикладі Івано-Франківського національного
медичного університету

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 151-156; doi: 10.15574/PP.2023.96.151

For citation: Vasylechko MM, Lisetska IS, Kocherzhat OI. (2023). Student-centred orientation in the medical educational space of Ukraine on the example of Ivano-Frankivsk national medical university. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 151-156; doi: 10.15574/PP.2023.96.151.

Питання студентоорієнтованого навчання є основоположними в організації навчальної діяльності закладів вищої освіти Європи та висвітлені в багатьох підсумкових документах міністерських конференцій Європейського простору вищої освіти. Студентоцентризм — це акумуляція та концентрація зусиль, зосереджених більше на потребах студента, який базується на врахуванні індивідуальних якостей здобувачів освіти, здатностей до формування індивідуальних освітніх траєкторій. Суть студентоцентризму полягає у створенні моделі розвитку освіти, за якої здобувач освіти з об'єкта перетворюється на суб'єкт освітньої діяльності, тобто на активного учасника освітнього процесу.

Мета — проаналізувати особливості студентоцентризму як сучасного напрямку організації освітнього процесу в закладах вищої освіти; визначити особливості впровадження студентоцентризованого підходу в підготовці здобувачів освіти Івано-Франківського національного медичного університету.

На прикладі Івано-Франківського національного медичного університету студентоорієнтоване/студентоцентризоване навчання є одним з ефективних педагогічно-методичних підходів. Це реалізується створенням індивідуальної освітньої траєкторії насамперед. Це індивідуальний шлях реалізації особистісного потенціалу кожного здобувача факультетів в освітній діяльності, який формується з визначенням та урахуванням його персональних здібностей, власних інтересів, навчальних і соціальних потреб, професійної мотивації, можливостей і досвіду, ґрунтується на виборі видів і форм здобуття освіти учасників освітнього процесу та запропонованих освітніх програм, вибраних навчальних дисциплін, рівня їхньої складності, методів і засобів навчання. Індивідуальна освітня траєкторія в університеті здійснюється через індивідуальний навчальний план, зокрема, через індивідуальний вибір здобувачами навчальних дисциплін, курсів та освітніх програм, наукової роботи здобувача, розвитку духовного потенціалу та фахової підготовки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: студентоцентризм, студентоцентризоване навчання, здобувач освіти, заклади вищої освіти.

Student-centred orientation in the medical educational space of Ukraine
on the example of Ivano-Frankivsk national medical university

M.M. Vasylechko, I.S. Lisetska, O.I. Kocherzhat

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The issues of student-centred learning are fundamental in the organisation of educational activities of higher education institutions in Europe and are covered in many final documents of the Ministerial Conferences of the European Higher Education Area. Student-centredness is the accumulation and concentration of efforts focused more on the needs of the student, based on the consideration of the individual qualities of students, the ability to form individual educational trajectories. The essence of student-centredness is to create a model of education development in which a student turns from an object into a subject of educational activity, i.e. an active participant in the educational process.

Purpose — to analyse the peculiarities of student-centredness as a modern direction of organising the educational process in higher education institutions and to determine the peculiarities of implementing a student-centred approach in the training of students at Ivano-Frankivsk National Medical University.

On the example of Ivano-Frankivsk National Medical University, student-oriented/student-centred learning is one of the most effective pedagogical and methodological approaches. It is implemented by creating an individual educational trajectory in the first place. This is an individual way of realising the personal potential of each faculty applicant in educational activities, which is formed by determining and taking into account his/her personal abilities, own interests, educational and social needs, professional motivation, opportunities, and experience, based on the choice of types and forms of education of participants in the educational process and the proposed educational programmes, selected academic disciplines, their level of complexity, methods and means of teaching. An individual educational trajectory at the university is carried out through an individual curriculum, in particular, through the individual choice of disciplines, courses and educational programmes, the applicant's research work, the development of spiritual potential and professional training.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: student-centredness, student-centred learning, student, higher education institutions

Вступ

Освіта — це одна з найважливіших сфер у житті будь-якої людини, а вища освіта має велике значення у формуванні особистості лікаря, фахівця в галузі медицини. У доповіді Жака Делора «Освіта: прихований скарб» («Learning: The Treasure Within») — доповідь Між-

народної комісії з освіти ХХІ століття (1996 р.) [1] — розглядається важливість розвитку освіти в житті людини і ролі викладача в освітньому процесі. Сучасний стан освіти визначається новітніми тенденціями, які віддзеркалюють потужний розвиток медицини, економіки і людського потенціалу та впровадження

діджиталізації. Нове інформаційне суспільство докорінно змінило ситуацію у сфері освіти. Така зміна обумовила необхідність переосмислення традиційних форм організації освітнього процесу, зокрема, спонукала до побудови нової паралелі — «викладач-студент», у якій для організації взаємодії усіх суб'єктів освітнього процесу створюються максимально можливі умови для розвитку в учасників цього процесу здатності до самоосвіти, самовизначення, самостійності й самореалізації у сфері професійної діяльності, набуття ними індивідуального профілю компетенцій. На сьогодні ідея студентоцентризму проголошується як одне з головних гасел реформи вищої освіти. Переорієнтація у вищій освіті на студентоцентричний напрям сприймається схвально, а комунікація різних груп стейкхолдерів із закладами вищої освіти не виступає проти її втілення [12].

Середина ХХ ст., коли активно пропагувався прагматичний підхід в освіті, є зародженням ідеї студентоцентрованого навчання. Тоді акцентувалося, що для самоосвіти рушійною силою є певний стимул, а стимулом має бути мотивація [1]. Європейські стандарти і рекомендації щодо забезпечення якості в Європейському просторі вищої освіти містять розділ «Студентоцентроване навчання, викладання і оцінка», у якому закладам вищої освіти рекомендовано забезпечувати активну роль студентів у проектуванні та реалізації освітніх програм [4,5]. Про гармонізацію та зближення системи вищої освіти в Європі йдеться з 1988 р., від часу підписання Великої хартії університетів у м. Болонья (Італія). Результатом роботи членів цієї хартії стало ухвалення Спільної декларації міністрів освіти Європи «Європейський простір у сфері вищої освіти» від 19 червня 1999 року також у м. Болонья (Італія). Резюме Конференції міністрів Європейського простору вищої освіти в м. Бухарест (Румунія) 26–27 квітня 2012 року звучить так: «Час нової парадигми в освіті: студентоцентроване навчання», у якому представлена цілісна конструкція студентоцентрованого навчання, його переваги для студентів і викладачів у контексті Болонського процесу [6]. Питання студентоорієнтованого навчання є основоположними в організації навчальної діяльності закладів вищої освіти Європи та висвітлені в багатьох підсумкових документах міністерських конференцій Європейського простору вищої освіти. Власне, згадані конференції визначають

тенденції розвитку вищої освіти Європейського Союзу. Таким чином, в освітньому просторі Європи сформовано новий підхід до процесу створення та реалізації освітніх програм — студентоцентроване навчання.

Концепцію студентоцентрованого навчання також покладено в основу законодавчих актів України, а підходи в організації освітнього процесу в Україні завжди перебувають у центрі уваги [3,8]. У Законах України «Про вищу освіту» та «Про фахову передвищу освіту» питанням студентоцентрованого підходу відведено важливу роль. У Законі України «Про вищу освіту» (2014 р., зі змінами, Розділ I, Стаття 1 «Загальні положення») визначено вживання термінів, зокрема: «Студентоцентроване навчання — підхід до організації освітнього процесу, що передбачає: заохочення здобувачів вищої освіти до ролі автономних і відповідальних суб'єктів освітнього процесу; створення освітнього середовища, орієнтованого на задоволення потреб та інтересів здобувачів вищої освіти, зокрема надання можливостей для формування індивідуальної освітньої траєкторії; побудову освітнього процесу на засадах взаємної поваги і партнерства між учасниками освітнього процесу» [13]. Сама концепція студентоцентрованого підходу підтверджує парадигму сучасної освіти — «навчання крізь усе життя». У Розділі VI «Заклади вищої освіти» (Стаття 32) регламентовано принципи діяльності, основні права та обов'язки закладів вищої освіти. Серед цих обов'язків — «Здійснювати освітню діяльність на засадах студентоцентрованого навчання» [13]. У Законі України «Про фахову передвищу освіту» (2019 р., зі змінами, Розділ I «Загальні положення») наведено пояснення термінів. Серед них поняття студентоцентрованого навчання визначено аналогічно до Закону «Про вищу освіту». У Статті 17 Розділу IV «Забезпечення якості фахової передвищої освіти» зазначено, що система забезпечення якості фахової передвищої освіти передбачає дотримання студентоорієнтованого навчання в освітньому процесі [14]. Наказом Міністерства освіти і науки України від 11.07.2019 № 977 «Про затвердження Положення про акредитацію освітніх програм, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти» визначено критерії оцінювання якості освітньої програми. У Критерії 4 «Навчання і викладання за освітньою програмою» зазначено, що «форми та методи навчання і викладання сприяють до-

сягненню заявлених у освітній програмі цілей та програмних результатів навчання, відповідають вимогам студентоцентрованого підходу та принципам академічної свободи» [11]. Аналіз, перспективи та напрями розвитку вищої освіти України, у тому числі з точки зору впровадження студентоорієнтованого навчання, викладено в Розпорядженні Кабінету Міністрів України від 23.02.2022 р. № 286-р «Про схвалення Стратегії розвитку вищої освіти в Україні на 2022–2032 роки», у якому визначено, що ця стратегія ... «передбачає подолання викликів, зокрема шляхом цифровізації (діджиталізації) вищої освіти, розвитку віртуальної мобільності, студентоцентрованого навчання та викладання» [2]. У документі наведено очікувані результати, зокрема, забезпечення студентоцентрованого навчання, що дає змогу сформувати власні набори компетентностей здобувачам вищої медичної освіти, що є усвідомленою необхідністю розвитку. Відповідно до Стратегії заклади освіти повинні диверсифікувати освітні пропозиції та оновлювати зміст освіти для задоволення зростаючих потреб у розвитку інноваційного та критичного мислення, підприємницьких і лідерських навичок, розвивати гнучкі освітні траєкторії на основі студентоцентрованого підходу [2]. На державному рівні створено умови для розвитку та використання інноваційних методів і підтримуючого середовища навчання для залучення студентів і викладачів до управління освітніми програмами на всіх рівнях [6].

Мета дослідження — проаналізувати особливості студентоцентризму як сучасного напрямку організації освітнього процесу в закладах вищої освіти; визначити особливості впровадження студентоцентрованого підходу в підготовці здобувачів освіти Івано-Франківського національного медичного університету.

Концепція організації вищої медичної освіти полягає в комплексному підході до формування гармонійно та всебічно розвиненої особистості фахівця. Підготовка сучасних спеціалістів має бути на такому рівні, щоб вже завтра впевнено і на рівних умовах вони становили професійну конкуренцію не тільки в нашій країні, але й за кордоном, вміли творчо, оперативно вирішувати нестандартні виробничі, наукові, навчальні завдання з максимально кращим результатом. Гідна професійна підготовка фахівців, яка починається в студентські роки, спрямована на розвиток гнучкого клінічного мислення, що передбачає різнобічний аналіз, чітке

диференціювання знань, а також мобільність, оперативність, варіабельність та забезпечення ефективної професійної діяльності сучасного лікаря [7,10].

Студентоцентризм — це акумуляція та концентрація зусиль, зосереджених більше на потребах студента, які базуються на врахуванні індивідуальних якостей здобувачів освіти, здатностей до формування індивідуальних освітніх траєкторій. Суть студентоцентризму полягає у створенні моделі розвитку освіти, за якої здобувач освіти з об'єкта перетворюється на суб'єкт освітньої діяльності, тобто на активного учасника освітнього процесу. Ключовим є те, що результати навчання повинні задовольняти потреби та очікування студентів і суспільства, забезпечуючи зайнятість і розвиток особистості. Випускники повинні бути спроможними продемонструвати, яких компетентностей вони набули під час навчання [1,3,9].

На прикладі Івано-Франківського національного медичного університету студентоорієнтоване/студентоцентроване навчання є одним з ефективних педагогічно-методичних підходів. Це реалізується створенням індивідуальної освітньої траєкторії насамперед. Це індивідуальний шлях реалізації особистісного потенціалу кожного здобувача факультетів в освітній діяльності, який формується із визначенням та урахуванням його персональних здібностей, власних інтересів, навчальних і соціальних потреб, професійної мотивації, можливостей і досвіду, ґрунтується на виборі видів і форм здобуття освіти учасників освітнього процесу та запропонованих освітніх програм, вибраних навчальних дисциплін, рівня їхньої складності, методів і засобів навчання. Індивідуальна освітня траєкторія в університеті здійснюється через індивідуальний навчальний план, зокрема, через індивідуальний вибір здобувачем навчальних дисциплін, курсів та освітніх програм, наукової роботи здобувача, розвитку духовного потенціалу та фахової підготовки.

Метою студентоцентричного підходу до навчання і викладання в університеті є: гнучке використання різноманітних педагогічних методів; шанобливе ставлення до студента з урахуванням великої різноманітності студентів та їхніх потреб, сприяння взаємоповазі в стосунках «здобувач-викладач» шляхом побудови партнерських відносин між викладачем і здобувачем, на відміну від непродуктивної верти-

калі «викладач-студент»; підтримання гнучких навчальних траєкторій; регулярне оцінювання, коригування, врахування та використання різних способів надання освітніх послуг; підтримка відчуття автономності в здобувача освіти, забезпечення йому відповідного супроводу і підтримки з боку надавачів освітніх послуг; визначення офіційної процедури розгляду скарг і звернень студентів.

Студентоцентроване навчання і викладання в університеті ґрунтується на: принципах забезпечення якості вищої освіти та якості освітньої діяльності; доступності вищої освіти й рівності можливостей для всіх; активному залученні здобувачів до реалізації всіх компонентів освітнього процесу; взаємоповазі в стосунках між здобувачами та викладачами; академічній свободі; академічній доброчесності, демократичності, партнерстві й соціальній відповідальності учасників освітнього процесу; сприянні навчанню впродовж життя.

Студентоцентроване навчання (викладання) в Івано-Франківському національному медичному університеті реалізується у вигляді можливості: обирати або змінювати здобувачем навчальні дисципліни та викладачів; використовувати в освітньому процесі інноваційні навчальні технології; обговорювати нові шляхи вирішення клінічних завдань для обрання найоптимальнішого шляху їх вирішення на прикладі програми «Віртуальний пацієнт»; формувати індивідуальний план навчання здобувача з урахуванням своїх побажань; використовувати зручні для здобувача форми та методи надання освітніх послуг; вивчати та враховувати думку здобувача стосовно організації освітнього процесу, викладання навчальних дисциплін, змісту освітніх програм, системи оцінювання результатів навчання; впроваджувати механізми реалізації академічної мобільності здобувача та викладача; запроваджувати програми співпраці з провідними університетами України; надавати можливості отримання освітніх послуг студентам з особливими потребами; використовувати в освітньому процесі інноваційні навчальні технології; забезпечувати прозору систему критеріїв оцінювання результатів навчання студентів; забезпечувати соціальну інфраструктуру для організації та підтримки побуту, відпочинку, оздоровлення студентів; надавати можливість вивчення української мови студентам-іноземцям на базі навчально-тренінгових центрів, можливість вивчення інозем-

ної мови викладачам університету на мовних курсах, у тренінгових центрах мовної майстерності; впроваджувати та забезпечувати інформальну та неформальну освіти, порядок зарахування результатів; надавати доступ до новітніх, у тому числі англomовних публікацій, що відповідають змісту програми та заохочення викладачів і студентів до спільних публікацій у наукових вітчизняних та іноземних виданнях (Scopus та Web of Science); забезпечувати участь здобувачів в органах самоврядування університету; створити систему заходів із підготовки випускників до майбутньої професійної діяльності через ефективну співпрацю із зовнішніми стейкхолдерами, потенційними роботодавцями, органами місцевого самоврядування; реалізувати доступ до навчальних інформаційних ресурсів університету, репозиторію, бібліотеки через інтернет-доступи на сторінку сайту Івано-Франківського національного медичного університету; проводити регламентовані процедури розгляду апеляцій здобувачів; забезпечувати механізми розвитку духовного потенціалу (культурні університетські заходи) та фахової підготовки (наукові семінари, майстер-класи, науково-практичні конференції) здобувачів; розробляти систему внутрішньої нормативної бази університету.

Студенти-медики залучаються до процесу забезпечення якості освітніх послуг, участі у формуванні та перегляді освітніх програм підготовки, інтерактивності, мобільності та наставництва, що здійснюється шляхом публічного обговорення доповнень до програм, а також проведення анонімного анкетування щодо якості надання освітніх послуг, протидії корупції, дискримінації, булінгу. Організація освітнього процесу в університеті здійснюється на таких засадах, які дають змогу здобувачеві виявити себе активним учасником освітньої та майбутньої професійної діяльності, спроможним визначити особистісні цілі аналітичної діяльності та засоби їх досягнення, а також обрати собі роль серед інших учасників освітнього процесу. Здобувач вищої освіти відіграє ключову роль у процесі моніторингу, що забезпечує тісну співпрацю зі студентським самоврядуванням, кураторами академічних груп, гарантами освітніх програм, завідувачами кафедр, керівниками структурних підрозділів, деканатами, ректоратом щодо вирішення питань забезпечення якості вищої освіти. Проводиться інтерактивна взаємодія між учасниками освітнього процесу — виклада-

чем і здобувачем, використовуються нові підходи до навчання з орієнтацією на результат, а спільна робота і спільна відповідальність за нього сприяє розвитку в студентів самостійного мислення, спираючись на власні знання з теорії й практики, а також на досвід, відпрацьовуючи комунікативні та групові навички взаємодії.

Висновки

Перспективи та напрями розвитку вищої освіти України, у тому числі медичної, спрямовані на впровадження студентоорієнтованого навчання, що викладено в Розпорядженні Кабінету Міністрів України від 23.02.2022 № 286-р «Про схвалення Стратегії розвитку вищої освіти в Україні на 2022–2032 рр.». Студентоцентризований процес навчання від його становлення до розвитку в Європейських країнах та зокрема в Україні не є новим, проте актуальним, сучасним і відповідає вимогам за-

питів здобувачів вищої освіти та потенційних роботодавців. Згідно з цим підходом, здобувачі освіти виступають у ролі не пасивних об'єктів — отримувачів знань, а стають повноправними суб'єктами освітнього процесу, активними його учасниками, партнерами. На сьогодні питання студентоорієнтованого навчання є основоположними в організації навчальної діяльності закладів вищої освіти. Здобуття освіти зі студентоцентризованим напрямом формує в студентів розвиток критичного та клінічного мислення, відповідальне ставлення до професії медичного працівника, здобуття знань і практичних навичок, необхідних на сучасному ринку праці, які можуть бути інтегровані, уніфіковані, визначені, оцінені та враховані у будь-якому медичному освітньому закладі будь-якої країни.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Boytanyuk SI, Kuzniak NB, Vambulyak AV, Dmitrenko RR. (2021). Organisation of student-centred learning in a medical university. *Sciences of Europe*. 67: 52–54. [Бойцанюк СІ, Кузняк НБ, Бамбуляк АВ, Дмитренко РР. (2021). Організація студентоцентризованого навчання в медичному університеті. *Sciences of Europe*. 67: 52–54].
- Cabinet of Ministers of Ukraine. (2022). On approval of the Strategy for the Development of Higher Education in Ukraine for 2022–2032. Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 23 February 2022, No. 286-p. [Кабінет Міністрів України. (2022). Про схвалення Стратегії розвитку вищої освіти в Україні на 2022–2032 роки. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 23 лютого 2022 р. № 286-р.]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/286-2022-%D1%80#Text>.
- Dyman TM, Bonkovsky OA, Vovkohon AG. (2017). European Higher Education Area and the Bologna Process: Study guide. BNAU. NU: OMA. Odesa: 106. [Димань ТМ, Боньковський ОА, Вовкогон АГ. (2017). Європейський простір вищої освіти та Болонський процес. Навчально-методичний посібник. БНАУ. НУ: ОМА. Одеса: 106].
- EURASHE. (2009). The European Higher Education Area in the new Decade. Communiqué of the Conference of European Ministers Responsible for Higher Education, Leuven and Louvain-la-Neuve. URL: https://www.eurashe.eu/library/modernisingphe/Bologna_2009_Leuven-Communique.pdf.
- European Commission. (2024). Report of the European Commission «Improving the quality of teaching and learning in Europe's higher education institutions». URL: http://ec.europa.eu/dgs/education_culture/repository/education/library/reports/modernisation_en.pdf.
- European Higher Education Area. (2012). Communiqué of the Ministerial Conference of the European Higher Education Area. Bucharest, Romania, 26–27 April 2012. [Європейський простір вищої освіти. (2012). Комюніке Конферен-
- ції міністрів Європейського простору вищої освіти. Бухарест, Румунія, 26–27 квітня 2012 року]. URL: [http://www.edupolicy.org.ua/files/Bucharest_Communique\(2012\).pdf](http://www.edupolicy.org.ua/files/Bucharest_Communique(2012).pdf).
- Korotich NM. (2017). Independent work of students as a factor in the preparation of a specialist in the conditions of the credit-modular system of education. *The world of medicine and biology*. 1(59): 219–222. [Коротич НМ. (2017). Самостійна робота студентів як фактор підготовки спеціаліста в умовах кредитно-модульної системи навчання. *Світ медицини та біології*. 1(59): 219–222].
- Kryzhko V, Elkin M, Starozhko O, Tilcharova K, Hrytsaiova O. (2015). Higher education and the European educational space. Berdiansk: Publishing house: 380. [Крижко В, Елькін М, Старокошко О, Тільчарова К, Грицайова О. (2015). Вища освіта та Європейський освітній простір. Бердянськ: Видавництво: 380].
- Kushnarenko N, Solianyk A. (2022). Student-centred approach in the training of documentary specialists. *Bulletin of the Book Chamber*. 10: 32–43. [Кушнаренко Н, Соляник А. (2022). Студентоцентризований підхід у підготовці фахівців документознавчого профілю. *Вісник Книжкової палати*. 10: 32–43].
- Lisetska IS, Dmytrenko IA. (2022). The role of independent work of students in the training of future highly qualified specialists. *Modern paediatrics. Ukraine*. 7(127): 141–144. [Лісецька ІС, Дмитренко ІА. (2022). Роль самостійної роботи студентів в підготовці майбутніх висококваліфікованих спеціалістів. *Сучасна педіатрія. Україна*. 7(127): 141–144].
- Ministry of Education and Science of Ukraine. (2019). On approval of the Regulation on accreditation of educational programmes for the training of higher education applicants. Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 11.07.2019 No. 977. *Pedagogy development, education, culture: integration trends in the modern world:*

- 355–360. [МОН України. (2019). Про затвердження Положення про акредитацію освітніх програм, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти. Наказ МОН від 11.07.2019 №977. Pedagogy development, education, culture: integration trends in the modern world: 355–360]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0880-19#Text>.
12. Udych ZI, Shulga IM, Mironova LA. (2023). Student-centred approach in the context of digitalisation of learning. Theory and methods of professional education. 2; 56: 151–154. [Удич ЗІ, Шульга ІМ, Миронова ЛА. (2023). Студентоцентричний підхід в умовах цифровізації навчання. Теорія і методика професійної освіти. 2; 56: 151–154].
13. Verkhovna Rada Ukrainy. (2014). On Higher Education. Law of Ukraine of 01.07.2014 No. 1556–VII. [Верховна Рада України. (2014). Про Вищу освіту. Закон України від 01.07.2014 №1556–VII]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1556-18#Text>.
14. Verkhovna Rada Ukrainy. (2019). On professional higher education. Law of Ukraine of 06.06.2019 No. 2745–VIII. [Верховна Рада України. (2019). Про фахову передвищу освіту. Закон України від 06.06.2019 № 2745–VIII]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2745-19#Text>.
-

Відомості про авторів:

Василечко Мар'яна Михайлівна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики внутрішньої медицини імені проф. М.М. Бережницького Івано-Франківського НМУ.

Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9640-471X>.

Лісецька Ірина Сергіївна — к.мед.н., доц. каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

<https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.

Кочержат Оксана Ігорівна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики внутрішньої медицини імені проф. М.М. Бережницького Івано-Франківського НМУ.

Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-4568-586X>.

Стаття надійшла до редакції 04.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER

#Ukraine_support WTD 2024

Шановний колего!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

**Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!**

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org

VI МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
18–19 листопада 2024 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

V міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com