

ISSN: 1992-5891

ПЕРИНАТОЛОГИЯ и Педиатрия

2 (78) 2019

Наш подписной индекс 22811



АКУШЕРСТВО

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

КИЕВ 2019

ПреМама^{дуо}

Знає, що необхідно майбутній мамі!



30 таблеток,
що містять

11 вітамінів

10 мікроелементів

30 м'яких капсул,
що містять



ALKALOID

Здоров'я понад усе

www.alkaloid.com.ua

Відвідайте нас:
premaduо.ua



Склад 1 таблетки: кальцій – 200 мг; магній – 56,25 мг; залізо – 15 мг; цинк – 5 мг; марганець – 2 мг; мідь – 1 мг; йод – 150 мкг; селен – 60 мкг; молібден – 50 мкг; хром – 30 мкг; вітамін С – 85 мг; ніацин – 18 мг; вітамін Е – 15 мг; пантотенова кислота – 6 мг; вітамін В6 – 1,9 мг; тіамін – 1,4 мг; рибофлавін – 1,4 мг; фолієва кислота – 400 мкг; біотин – 30 мкг; вітамін D – 10 мкг; вітамін В12 – 2,6 мкг. **Склад 1 капсули:** омега-3 поліненасичені жирні кислоти – 445 мг; докозагексаєнова кислота – 200 мг та ейкозапентаєнова кислота – 40 мг, вітамін Е – 3,3 мг. **Рекомендації щодо застосування:** застосовувати як дієтичну добавку жінкам, які планують вагітність, вагітним жінкам та в період лактації з метою профілактики дефіциту вітамінів, мінералів та поліненасичених жирних кислот. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Перед початком прийому рекомендована консультація лікаря. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** приймати перорально по 1 таблетці та по 1 капсулі на добу після прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю води. Курс та термін споживання визначає лікар індивідуально. Не перевищувати рекомендовану кількість для щоденного споживання. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до окремих компонентів продукту. При одночасному застосуванні будь-яких лікарських засобів рекомендована консультація лікаря. Не є лікарським засобом. **Форма випуску:** таблетки №30 та капсули № 30 в блістерах, упаковані в картонну коробку.



WORLD THROMBOSIS DAY

11.10.2019

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

«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»

м. Київ, вул. Антоновича 52, конференц-хол ДЕПО

Надається можливість On-line перегляду
Учасники отримують національний та міжнародний сертифікати

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2019 рік

**Обов'язкова реєстрація на сайті
wtd-ukraine.org**

ЗА ПІДТРИМКИ:



ДЕПАРТАМЕНТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ
ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ



ОРГАНІЗАТОРИ:

Група компаній
ME
МедЕксперт

siyemi

ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ
Научно-практический журнал
ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА 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
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 відділенням медичних проблем здорової дитини та периморбідних станів ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:	Венцківський Борис Михайлович — член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця Авраменко Тетяна Василівна — д.мед.н., професор, зав. відділенням акушерської ендокринології та вад розвитку плода ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР:	Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науковим відділенням медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві та гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ:	Бахтиярова Дана Олегівна
ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН:	Щербатих Володимир Станіславович
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР:	Шейко Ірина Олександрівна

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Березенко В.С. (м. Київ)	Зайченко Г.В. (м. Київ)	Медведев М.В. (м. Дніпро)
Булавенко О.В. (м. Вінниця)	Знаменська Т.К. (м. Київ)	Наконечна А. (Велика Британія)
Вдовиченко Ю.П. (м. Київ)	Камінський В.В. (м. Київ)	Няньковський С.Л. (м. Львів)
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ)	Карпов І.О. (м. Мінськ, Білорусь)	Огородник А.О. (м. Київ)
Гнатейко О.З. (м. Львів)	Кирилова Л.Г. (м. Київ)	Слепов О.К. (м. Київ)
Говсеев Д.О. (м. Київ)	Коренев М.М. (м. Харків)	Усоніс Вітас (Літва)
Гордієнко І.Ю. (м. Київ)	Лаббе Андре (Франція)	Хусаин Ш. (Великобританія)
Губертус фон Фосс (Німеччина)	Лазориниць В.В. (м. Київ)	Ципкун А.Г. (м. Київ)
Дронов О.І. (м. Київ)	Лапшин В.Ф. (м. Київ)	Чернишов В.П. (м. Київ)
Дубров С.О. (м. Київ)	Ліві П. (Італія)	
Задорожна Т.Д. (м. Київ)	Лиманська А.Ю. (м. Київ)	

Наказом МОН України №1222 від 07.10.2016 р. журнал «Перинатологія та педіатрія» включено до переліку наукових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових фахових ступенів доктора і кандидата наук.

Журнал «Перинатологія та педіатрія» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 15781-4253 ПР від 24.09.2009 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 № 2 від 13.03.2019 р.

Підписано до друку 25.03.2019 р.

Адреса для листування:
ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»,
Журнал «Перинатологія та 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. №26.03/01 від 26.03.2019
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
A00 № 777897 від 06.07.2009 р.
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

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

Журнал «Перинатологія та Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних:
MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, Ulrich, Infobase index, РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) і Google Scholar, CrossRef, Academic Resource Index, Scientific Indexing Services, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Hinari, OAJI. International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), «Джерело».
Статтям журналу «Перинатологія та Педіатрія» надається DOI

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

Увага! Здійснити передплату видання «Перинатологія та педіатрія»
можна у будь-якому відділенні поштового зв'язку України
Передплатний індекс 22811

Київ 2019

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

D.O. BAKHTIYAROVA

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC

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 premorbid conditions department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» Kyiv Omelchenko Lyudmila Ivanivna – Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» Kyiv
SCIENTIFIC ADVISERS:	Ventskiy Borys Mykhailovych – Corresponding member of NAMS of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and gynecology No.1 of A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv Avramenko Tetyana Vasilyvna – Professor of the Medical Sciences, Professor, the Head of the endocrinology obstetric and fetal malformations department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» Kyiv
ACADEMIC SECRETARY:	Marushko Roctislav Vlolodymyrovich – 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
LAYOUT AND DESIGN	Shcherbatykh Vlolodymyr Stanislavovych
EXECUTIVE EDITOR	Sheiko Irina Olexandrivna

EDITORIAL BOARD:

Berezenko V.S. (Kyiv)	Zaichenko G.V. (Kyiv)	Medvedev M.V. (Dnipro)
Bulavenko N.V. (Vinnytsia)	Znamenska T.K. (Kyiv)	Nakonechna A. (Great Britain)
Vdovichenko Yu.P. (Kyiv)	Kaminskyi V.V. (Kyiv)	Nyan'kovskiy S.L. (Lviv)
Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk)	Karpov I.O. (Bilorus')	Ogorodnyk A.O. (Kyiv)
Gnateiko O.Z. (Lviv)	Kyrylova L.G. (Kyiv)	Slieпов O.K. (Kyiv)
Govseev D.O. (Kyiv)	Korenev M.M. (Kharkiv)	Usonis V. (Lithuania)
Gordienko I.Yu. (Kyiv)	Labbe A. (France)	Husain S. (Great Britain)
Hubertus Von Voss (Germany)	Lazorishinetc V.V. (Kyiv)	Tsyapkun A.G. (Kyiv)
Dronov O.I. (Kyiv)	Lapshyn V.F. (Kyiv)	Chernyshov V.P. (Kyiv)
Dubrov S.O. (Kyiv)	Livi P. (Italy)	
Zadorozhna T.D. (Kyiv)	Limanska A.Yu. (Kyiv)	

By the Order of the MES of Ukraine № 1222 of 07.10.2016 journal «Perinatology and pediatric. Ukraine» is included to the list of scientific publications of Ukraine, in which can be published the results of thesis works and achievement of the scientific levels of doctor and candidate of sciences.

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of State Registration KB 15780-4252 IIP from 27.10.2009 y.,

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. 2 from 13.03.2019

Passed for printing 25.03.2019

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC,
«Perinatology and pediatric. Ukraine»,
p/b 80, Kiev, 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. 26.03/01 from 26.03.2019
Printed in the «Aurora-print» printing house,
5, Prichal'naya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00 № 777897 from 06.07.2009 y.

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

Journal «Perinatology and pediatric. Ukraine» is included in the scientometric, abstract and search databases:

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, Ulrich, Infobase index, RICR, Science index (eLIBRARY.RU) i Google Scholar, CrossRef, Academic Resource Index, Scientific Indexing Services, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Hinari, OAJI. International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), «Джеперло».

©SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 2019
©Group companies Med Expert, LLC, 2019

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

Kiev 2019

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический журнал

ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical Journal

2 (78) 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гребиніченко Г.О., Гордієнко І.Ю., Тарапурова О.М.,
Величко А.В., Нікітчїна Т.В., Носко А.О.
**Аналіз даних комплексного пренатального
обстеження при гастрошизисі у плода**

7

Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю.,
Огородник А.О., Бутенко Л.П.
**Роль ендотеліальної дисфункції
в генезі прееклампсії та шляхи профілактики
її виникнення в наступній вагітності**

13

Туманова Л.Є., Коломієць О.В.,
Рябенко О.П., Молчанова О.О.
**Особливості перебігу пологів та стан
новонароджених у жінок із безплідністю
ендокринного і запального генезу
в анамнезі залежно від способу запліднення
(дані архівів: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України» та репродуктивної клініки «Надія»)**

19

Круть Ю.Я., Шевченко А.О.,
Сюсюка В.Г., Беленічев І.Ф.
**Оцінювання впливу комплексної терапії
загрози передчасних пологів на особливості
стресорезистентності вагітних, акушерські
та перинатальні наслідки розродження**

27

Абатуров О.Є., Вакуленко Л.І.
**Прогнозування хронічного перебігу
пієлонефриту у дітей**

32

Лівшиць Л.А., Татарський П.Ф., Городна О.В.,
Маяковська А.В., Волинець Г.П., Чумаченко Н.Г.,
Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф., Антипкін Ю.Г.
**Поліморфізм гена ADRB2 як чинник спадкової
схильності до розвитку бронхіальної астми
та відповіді на терапію салбутамолом**

38

Абатуров О.Є., Височина І.Л., Токарева Н.М.
**Алгоритм диференційованого вибору
лікарських засобів при терапії гострого
простого бронхіту у дітей**

46

ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

ОБЗОРЫ

Іщенко Г.І., Деменіна Н.К.
**Динаміка оперативного розродження
в сучасному акушерстві (огляд літератури)**

54

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Grebinichenko G.O., Gordienko I.Y., Tarapurova O.M.,
Velychko A.V., Nikitchina T.V., Nosko A.O.
**Analysis of data of complex prenatal examination
in cases of gastroschisis in the fetus**

Davydova Iu.V., Limanskaya A.Yu.,
Ogorodnyk A.O., Butenko L.P.
**The Role of Endothelial Dysfunction
in the Genesis of Preeclampsia and Ways
to Prevent its Occurrence in the Next Pregnancy**

Tumanova L.E., Kolomiets O.V.,
Ryabenko O.P., Molchanova O.O.
**Features of childbirth and the status
of newborns in women with infertility
of endocrine and inflammatory genesis in history,
depending on the method of fertilization
(archives data: SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after
academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine» and the reproduction clinic «Nadiya»)**

Krut Yu.Ya., Shevchenko A.O.,
Syusyuka V.G., Belenichev I.F.
**Assessment of the effect of complex therapy
of threatened preterm labor on features
of stress resistance of pregnant women,
obstetrical and perinatal consequences of delivery**

Abaturov O.Ye., Vakulenko L.I.
**Prediction of chronic
pyelonephritis course in children**

Livshits L.A., Tatarsky P.F., Gorodna O.V.,
Mayakovskaya A.V., Volynets G.P., Chumachenko N.G.,
T.R. Umanets, Lapshin V.F., Antipkin Yu.G.
**Polymorphism of the ADRB2 gene as a factor
of hereditary susceptibility to the development
of asthma and response to salbutamol therapy**

Abaturov O.Ye., Vysochyna I.L., Tokarieva N.M.
**Algorithm of differential choice
of medicines in the therapy
for acute simple bronchitis in children**

NEWSLINE

REVIEWS

Ishchenko A.I., Demenina N.K.
**Dynamics of Operative Delivery in Modern
Obstetrics (literature review)**



28-а Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

1-3 **ЖОВТНЯ** **2019**

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15

Ⓜ Лівобережна



Білет на сайті
www.publichealth.com.ua
Ваш промокод **MEDEXPERT**

У рамках виставки відбудеться:

Всеукраїнська відзнака

«ГОЛОВНИЙ ЛІКАР РОКУ – 2019»

Організатори:

PREMIER



Проходить одночасно:



VII Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму MTEC.Київ 2019

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г.,
Мірошников О.О., Юзва О.О., Ткачук Л.І.
**Мітохондріальні захворювання,
викликані мутаціями гена POLG:
проблеми диференційної діагностики**

Слепов О.К., Пономаренко О.П.,
Мигур М.Ю., Гладішко О.П.
**Рідкісний випадок асоціації гіпоплазії м'язів
і наскрізного дефекту діафрагми у 5-місячної
дитини з природженою діафрагмальною грижею**

**МЕЖДУНАРОДНЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ,
РЕКОМЕНДАЦИИ**

**Психиатрическая помощь
в перинатальном периоде**
Консультирование перед беременностью

CLINICAL CASE

Antipkin Y.G., Kirilova L.G.,
Miroshnikov A.A., Yuzva A.A.
58 **Mitochondrial diseases caused
by mutations of the POLG gene:
problems of differential diagnosis**

Slieпов O.K., Ponomarenko O.P.,
Migur M.Yu., Gladishko O.P.
67 **A rare case of association of muscle hypoplasia
and diaphragm defect in a 5 month old child
with congenital diaphragmatic hernia**

**THE INTERNATIONAL
CLINICAL PROTOCOLS,
RECOMMENDATIONS**

72 **Mental Health Care in the Perinatal Period**
85 **Pre-pregnancy Counselling**

Журнал «Перинатология и Педиатрия» реферируется и индексируется

The image displays a collection of logos for various academic and medical databases and indexing services. At the top, the logos for the National Library of Medicine and NCBI are prominent. Below them, a grid of smaller logos includes: DOAJ (Directory of Open Access Journals), Index Copernicus International, WorldCat, Crossref, Ulrichsweb Global Serials Directory, Library.ru (Scientific Electronic Library), Science Index (Russian Index of Scientific Citations), Infobase Index, Academic Resource Index (ResearchBib), Hinari (Research for Health), Base (Bielefeld Academic Search Engine), DRJI (Directory of Research Journals Indexing), and OAJI.net (Open Academic Journals Index).

УДК 618.3:616.34-007.274:616-053.1-073.432.19

**Г.О. Гребиниченко, І.Ю. Гордієнко, О.М. Тарапунова,
А.В. Величко, Т.В. Нікітчина, А.О. Носко**

Аналіз даних комплексного пренатального обстеження при гастрошизисі у плода

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

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):7-12; doi 10.15574/PP.2019.78.7

Мета — проаналізувати результати комплексного пренатального обстеження вагітних жінок групи високого ризику при гастрошизисі у плода.

Пацієнти та методи. Проведено ретроспективний аналіз даних ультразвукових та цитогенетичних досліджень 152 плодів із гастрошизисом у відділенні медицини плода за 2007–2018 рр.

Результати. Середній вік вагітних дорівнював $22,6 \pm 4,35$ року (діапазон — 15–35 років), 73,68% жінок належали до вікової групи до 25 років. Середній термін первинного звернення вагітних жінок із гастрошизисом у плода до відділення медицини плода становив $23,8 \pm 7,0$ тиж., частка пацієнтів, що вперше звернулися до 22 тиж. вагітності, дорівнювала 53,3%. Ізольований гастрошизис, без вад розвитку інших систем і органів, діагностувався у 87,5% плодів. Супутня патологія відмічалася у 12,5% випадків: вади розвитку серця, сечостатевої системи, кістково-м'язової системи, шлунково-кишкового тракту, розщеплення верхньої губи і щелепи, пахова грижа. Каріотип плода визначався у 83 (54,6%) випадках. Затримка росту спостерігалася у 40,1% плодів із гастрошизисом, багатоводдя — у 8,6%, маловоддя — у 18,4%. Антенатальна загибель плода діагностувалася в 3 (1,97%) випадках у II триместрі.

Висновки. Середній термін первинного звернення пацієток із гастрошизисом у плода є незадовільним для своєчасного повного обстеження, спостереження в динаміці та визначення плану ведення вагітності. Найбільш поширеним ускладненням у плодів із гастрошизисом є затримка росту та маловоддя. Частота супутньої структурної патології плодів із гастрошизисом є низькою, при цьому можлива більш пізня маніфестація вад розвитку.

Ключові слова: гастрошизис, вроджені вади розвитку, каріотип плода.

Analysis of data of complex prenatal examination in cases of gastroschisis in the fetus

G.O. Grebichenko, I.Y. Gordienko, O.M. Tarapurova, A.V. Velychko, T.V. Nikitchina, A.O. Nosko

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

Purpose — to analyze results of complex prenatal examination of high risk pregnant women with gastroschisis in the fetus.

Patients and methods. A retrospective analysis of data on ultrasound examinations and karyotyping of 152 fetuses as patients with gastroschisis in the Department of Fetal Medicine in 2007–2018.

Results. The mean age of women was 22.6 ± 4.35 years (range 15–35), 73.68% of them were less than 25 years old. Mean term of patients' primary referral was 23.8 ± 7.0 weeks, the proportion of patients referred before 22 weeks of pregnancy was 53.3%. Isolated gastroschisis, without pathology of other systems and organ, was diagnosed in 87.5% of fetuses. Associated malformations were found in 12.5% of cases: structural anomalies of heart, urinary tract, musculoskeletal system, cleft lip and palate, inguinal hernia. Fetal karyotype was obtained in 83 cases (54.6%). Small for gestational age were 40.1% of fetuses with gastroschisis, polyhydramnios was present in 8.6% and oligohydramnios in 18.4% of cases. Fetal death was diagnosed in 3 cases (1.97%) in II trimester.

Conclusions. The mean term of primary referral of patients with fetal gastroschisis was unsatisfactory for timely complete examination, follow-up in dynamics, and planning the management of pregnancy. Growth restriction and oligohydramnios were the most common complications in fetuses with gastroschisis. The rate of associated structural anomalies in fetuses with gastroschisis was low, but later manifestation of some malformations is possible.

Key words: congenital diaphragmatic hernia, congenital malformations, fetal karyotype.

Анализ данных комплексного пренатального обследования при гастрошизисе у плода

А.А. Гребиниченко, І.Ю. Гордієнко, Е.Н. Тарапунова, А.В. Величко, Т.В. Нікітчина, А.А. Носко

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

Цель — проаналізувати результати комплексного пренатального обстеження вагітних жінок групи високого ризику при гастрошизисі у плода.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективний аналіз даних ультразвукових та цитогенетических досліджень 152 плодів з гастрошизисом у відділенні медицини плода в 2007–2018 гг.

Результаты. Средний возраст пациенток составлял $22,6 \pm 4,35$ года (диапазон — 15–35 лет), 73,68% относились к возрастной группе до 25 лет. Средний срок первичного обращения беременных женщин с гастрошизисом у плода в отделение медицины плода составлял $23,8 \pm 7,0$ нед., доля пациенток, впервые обратившихся до 22 нед. беременности, — 53,3%. Изолированный гастрошизис, без пороков развития других систем и органов, диагностировался у 87,5% плодов. Сопутствующая патология наблюдалась в 12,5% случаев: пороки развития сердца, мочеполовой системы, костно-мышечной системы, желудочно-кишечного тракта, расщепление верхней губы и челюсти, паховая грыжа. Каріотип плода определялся в 83 (54,6%) случаях. Задержка роста отмечалась у 40,1% плодов с гастрошизисом, многоводие — в 8,6%, маловодие — в 18,4%. Антенатальная гибель плода диагностировалась в 3 (1,97%) случаях во II триместре.

Выводы. Средний срок первичного обращения пациенток с гастрошизисом у плода является неудовлетворительным для своевременного полного обследования, наблюдения в динамике, определения плана ведения беременности. Наиболее распространенным осложнением у плодов с гастрошизисом является задержка роста и маловодие. Частота сопутствующей структурной патологии низкая, при этом возможна более поздняя манифестация пороков развития.

Ключевые слова: гастрошизис, врожденные пороки развития, каріотип плода.

Вступ

Гастрошизис — складна вада розвитку, що являє собою евентрацію органів черевної порожнини через параумбілікальний дефект передньої черевної стінки. У переважній більшості випадків дефект є наскрізним та розташований праворуч від пупка [10, 11]. У деяких публікаціях описані дефекти іншої локалізації, а також спонтанне закриття дефекту [9, 16, 22]. Основні теорії патогенезу розглядають первинні порушення диференціації ембріональних тканин при формуванні передньої черевної стінки [11] та вторинні ішемічні локальні пошкодження передньої черевної стінки, обумовлені судинними факторами з формуванням ділянки некрозу та дефекту [10, 14]. Евентровані органи не вкриті мембраною, як при омфалоцеле. Найчастіше спостерігається евентрація кишечника, іноді — шлунка, сечового міхура, репродуктивних органів, дуже рідко — печінки (на відміну від омфалоцеле) [1, 17, 19]. Обсяг евентрованих органів може змінюватися в динаміці вагітності [7]. Описано випадок пізньої евентрації кишечника, після 33 тиж. вагітності, у плода, який був пренатально обстежений в спеціалізованому лікувальному закладі третього рівня, із повторним проведенням ультразвукового дослідження (УЗД) і магнітно-резонансної терапії [5].

За даними Європейської організації спостереження за вродженими аномаліями (EUROCAT), частота гастрошизису дорівнює 2,57 на 10 тис. пологів [20]. Існують дані про відмінності поширення цієї вади в різних країнах, також повідомляється про тенденцію до зростання її рівня останніми роками. Серед доведених факторів ризику — юний і молодий вік матерів, куріння, латиноамериканське походження. Крім того, згадується про низький соціально-економічний статус, незадовільне харчування, дефіцит маси тіла, можливий вплив деяких медикаментів, наркотичних препаратів тощо [8].

Аntenатально супутні вади розвитку інших органів та систем у плодів із гастрошизисом виявляються приблизно в 14,0–25,0% випадків, проте існують дані про вищу частоту супутньої патології при постнатальному обстеженні новонароджених — до 33% [3, 12, 23]. Найчастіше зустрічаються вади розвитку центральної нервової системи, серця, сечостатевої системи, шлунково-кишкового тракту, досить часто — лицьові розщелини, патологія кісткової системи [4, 6, 12]. Хромосомна патологія у плодів

із гастрошизисом визначається в поодиноких випадках — опубліковано повідомлення про діагностику трисомії 21, 18 та інших аномалій у плодів та новонароджених із гастрошизисом [4, 5, 15, 23].

Найчастіше супутньою патологією при гастрошизисі є ураження кишечника: атрезії, стенози, компресійні ішемії, некрози, перфорації тощо. Частота супутньої патології кишечника становить 16–24,1%, у цих випадках гастрошизис класифікують як комплексний, або ускладнений. Прогноз при ускладненому гастрошизисі гірший, із вищим рівнем летальності, подовженим терміном госпіталізації та пізнішим переходом на ентєральне харчування [13, 18, 21].

Характерними ускладненнями при гастрошизисі є зміна кількості навколоплодових вод (маловоддя та багатоводдя), затримка росту плода, дистрес та антенатальна загибель, тому рекомендують інтенсивніше антенатальне спостереження [1, 13, 16, 21].

Гастрошизис є вадою, що потребує хірургічної корекції після народження, спеціалізована допомога проводиться в перші хвилини після народження. Пренатальна діагностика дає змогу планоно проводити пологи в спеціалізованих закладах третього рівня: саме при цій ваді вкрай важливим є не тільки наявність відповідного оснащення та досвідчених фахівців, але й виключення етапу транспортування та зменшення часу від народження до оперативного втручання, що значно поліпшує результати лікування [2].

Мета дослідження — проаналізувати результати комплексного пренатального обстеження вагітних групи високого ризику при гастрошизисі у плода.

Матеріали та методи дослідження

У відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» проведено ретроспективний аналіз даних 152 пацієнток із гастрошизисом у плода за 2007–2018 рр. Використано методики пренатального сканування, які розроблялися з 1984 р. та ефективність яких підтверджена патентами на винахід. Комплексне пренатальне обстеження включало експертне УЗД та інвазивну пренатальну діагностику. Під час УЗД плода проведено біометрію, діагностику та детальний опис супутньої патології, визначено розмір дефекту, візуально оцінено та вимі-

ряно конгломерат евентровних органів (петель кишечника, шлунка тощо), стан черевної порожнини. Визначено діаметр петель кишечника — евентрованих та інтраабдомінальних, а також проведено візуальну оцінку і вимірювання стінки кишечника, оцінку стану позаплідних структур та амніотичної рідини. Визначено структуру і частоту супутньої патології згідно з Міжнародною Європейською програмою EUROCAT, з використанням загальної методології кодування вад розвитку ICD-10-ВРА. Проведено УЗД на ультразвукових діагностичних сканерах HDI 4000, ACCUVIX V20EX-EXR, ACCUVIX V10LV-EX. З метою визначення каріотипу плода запропоновано пренатальну інвазивну діагностику вагітним із гастрошизисом у плода за наявності показань. Залежно від терміну вагітності за згодою батьків проведено трансабдомінальну біопсію плаценти чи кордоцентез під УЗ-контролем із подальшим цитогенетичним дослідженням отриманого матеріалу. Проведено цитогенетичне дослідження біоптату плаценти прямим методом фіксації [Flori E. et al., 1985; Баранов В.С. и др., 1990] з власною модифікацією. Для культивування та фіксації лімфоцитів пуповинної крові використано напівмікрометод [Hungerford D. et al., 1965].

Проаналізовано клінічні дані в групі плодів із гастрошизисом з розрахунком середніх показників та пропорцій. Виконано статистичну обробку даних за допомогою комп'ютерної програми MS Excel 2010.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Матеріали дослідження розглянуто комісією з питань етики при Інституті на етапі планування науково-дослідної роботи (НДР).

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених вагітних становив $22,6 \pm 4,35$ року (діапазон — 15–35 років). Розподіл вагітних за віковими групами та інші клінічні характеристики обстежених вагітних із гастрошизисом у плода наведено в таблиці 1.

У всіх пацієнток вагітність настала природним шляхом. Переважна більшість жінок (69,1%, $n=105$) мали першу вагітність. В одному випадку гастрошизис виявлено в плода з дихоріальною діамніотичною двійні, ще в одному випадку — в плода з монохоріальною діамніотичною двійні. Частка пацієнтів, які вперше звернулися для обстеження до 22 тиж. вагітності, становила 53,3% ($n=81$), середній термін пер-

Таблиця 1
Характеристика обстежених вагітних із гастрошизисом у плода ($n=152$)

Ознака	Показник
Вік вагітних ($M \pm \sigma$)	$22,6 \pm 4,35$ року (15–35 років)
Вікова група:	
<20 років, абс. (%)	37 (24,34)
20–24 роки, абс. (%)	75 (49,34)
25–29 років, абс. (%)	26 (17,11)
≥ 30 років, абс. (%)	14 (9,21)
Термін звернення ($M \pm \sigma$)	$23,8 \pm 7,0$ тиж. (11–37 тиж.)
Частка пацієнток із раннім зверненням, абс. (%)	81 (53,3)
Супутня патологія у плода, абс. (%)	19 (12,5)
Паритет:	
перша вагітність, абс. (%)	105 (69,1)
повторна вагітність, абс. (%)	47 (30,9)
із них пологи в анамнезі, абс. (%)	27 (57,4)
Малий до гестаційного терміну плід, абс. (%)	61 (40,1)
Багатоводдя, абс. (%)	13 (8,6)
Маловоддя/безводдя, абс. (%)	28 (18,4)
Аntenатальна загибель плода, абс. (%)	3 (1,97)

винного звернення дорівнював $23,8 \pm 7,0$ тиж. (діапазон — 11–37 тиж.). Повторні УЗД проведено у 83 (54,6%) пацієнток, середня кількість досліджень становила $1,79 \pm 0,87$ (діапазон — 1–4).

Поєднання гастрошизису з патологією інших органів та систем відмічалось у 19 (12,5%) випадках. Серед асоційованих мальформацій найчастіше спостерігалися вроджені вади серця — 31,6% ($n=6$): 5 випадків дефекту міжшлуночкової перетинки та 1 випадок стенозу аорти. Вроджені вади розвитку (ВВР) сечостатевої системи визначалися у 21,05% ($n=4$): 1 випадок правобічного уретерогідронефрозу, 1 випадок правобічного та 1 випадок двобічного гідронефрозу, 1 випадок гіпоплазії лівої нирки. Асоційовані вади розвитку кістково-м'язової системи також діагностувалися у 21,05% плодів із гастрошизисом ($n=4$): 1 випадок артрогрипозу; 1 випадок варусного викривлення, деформації зі зниженням осифікації обох стоп, 1 випадок фіксованих стоп та гомілки з відсутністю рухів (підозра на артрогрипоз в обох зазначених випадках); 1 випадок еквіноварусної деформації обох стоп (двобічна клишоногість). Поєднання гастрошизису та артрогрипозу згадується в зарубіжних публікаціях [6]. ВВР шлунково-кишкового тракту — атрезії тонкого кишечника — відмічалось у 3 (15,8%) випадках. В 1 (5,3%) випадку у плода діагностувалася пахова грижа, ще в 1 (5,3%) випадку

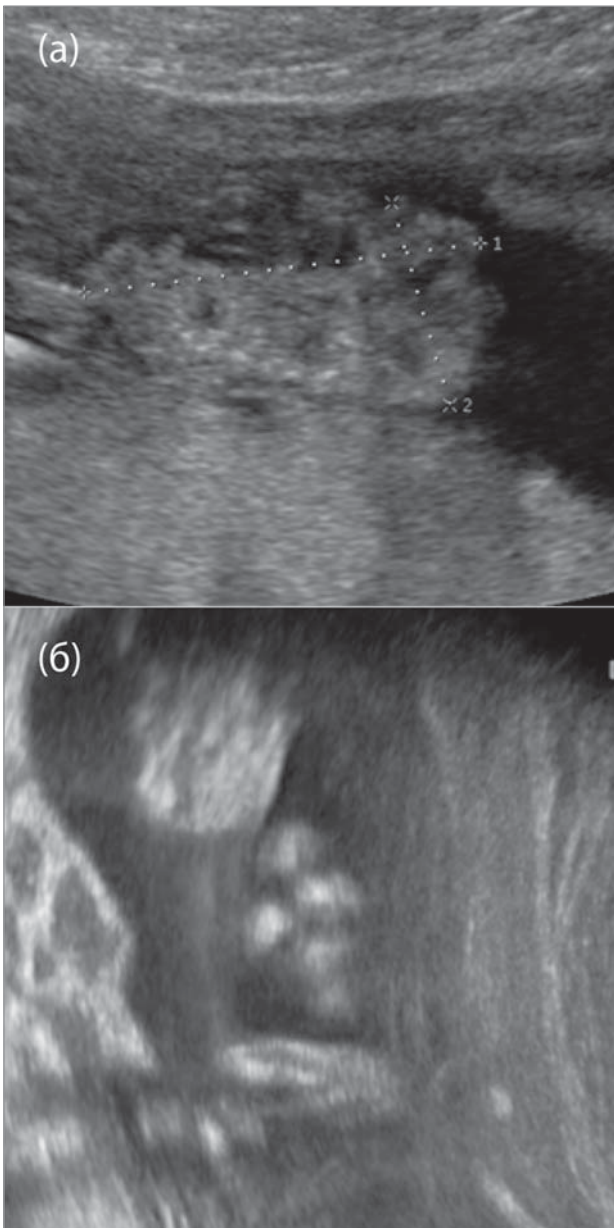


Рис. 1. Вагітність 20–21 тиж. МВВР у плода. (а) ВВР передньої черевної стінки: Гастрошизис. (б) ВВР обличчя: правобічне розщеплення верхньої губи (стрілка) та частково верхньої щелепи. Каріотип плода 46, XY

— правобічне розщеплення верхньої губи, щелепи і піднебіння (рис. 1).

Слід зауважити, що у випадках гідронефрозу у плодів із гастрошизисом діагноз встановлювався в III триместрі вагітності (не раніше 33 тиж.). В 1 випадку вагітна вперше звернулася до відділення в III триместрі, а у 2 випадках — до 22 тиж. вагітності, що дало змогу провести раннє експертне УЗД. За результатами цих досліджень, у двох плодів із гастрошизисом у 20–21 тиж. визначалася двобічна пієлоектазія. Під час огляду в динаміці в одного з цих плодів у 35 тиж. діагностував-

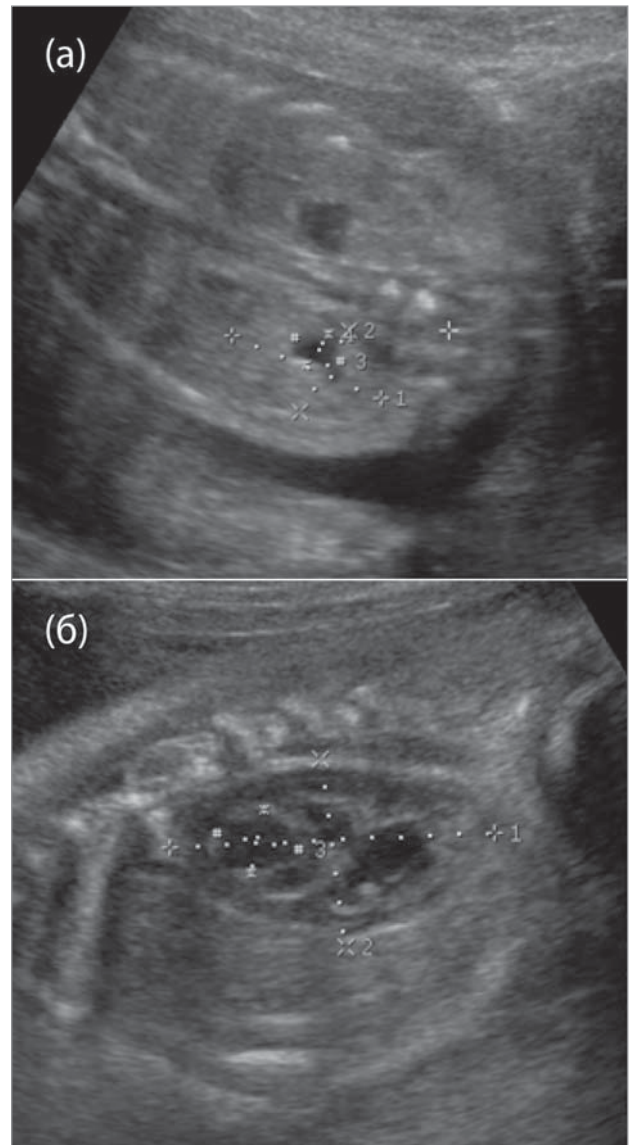


Рис. 2. УЗД нирок у плода з гастрошизисом: (а) двобічна пієлоектазія в 21 тиж.; (б) гідронефроз II–III ст. та неповне подвоєння правої нирки в 34–35 тиж.

ся правобічний уретерогідронефроз I ступеня (права миска розмірами 16x8x12 мм, правий сечовід — 10 мм); в іншого в 34–35 тиж. — гідронефроз II–III ступеня правої нирки, неповне подвоєння правої нирки та пієлоектазія лівої нирки (рис. 2б).

Також у випадку пахової грижі у плода з гастрошизисом спостерігалася пізня маніфестація асоційованої патології — діагноз вперше встановлено в 35 тиж., при УЗД в 15–21 тиж. грижа не візуалізувалася.

Специфічні зміни з боку хребта у вигляді сколіозу реєструвалися у 15 (9,9%) із 152 плодів із гастрошизисом.

Багатоводдя визначалося у 8,6% (n=13) випадків, маловоддя — у 17,8% (n=27). Зменшення розмірів плода (малий до гестаційного

терміну плід або затримка росту плода) відмічалось в 40,1% (n=61) випадків. Антенатальна загибель плода з гастрошизисом виявлена під час УЗД у відділенні медицини плода в 3 (1,97%) випадках — у всіх випадках у II триместрі — в термінах від 17 до 20 тиж.

Каріотип плода визначався у 83 випадках, з них у 77 (92,8%) — у відділенні медицини плода та в 6 (7,2%) — в інших закладах. Варіанти каріотипів в обстежених плодів наведено в таблиці 2.

Висновки

Серед 152 пацієток із гастрошизисом у плода, які звернулися до відділення медицини плода протягом 2007–2018 рр., 73,68% належали до вікової групи до 25 років, у 69,1% вагітність була першою. У переважній більшості (87,5%) випадків у плодів діагностувався ізольований гастрошизис, без вад розвитку інших органів та систем. Лише в 12,5% випадків відмічалася супутня патологія. Найчастіше були вади розвитку серця, сечостатевої системи, кістково-м'язової системи та шлунковокишкового тракту. При аномаліях сечостатевої системи спостерігалася більш пізня маніфестація. Також діагностувалося розщеплення верхньої губи і щелепи, пахова грижа (з маніфестацією у III триместрі). При цитогенетичних дослідженнях виявлялися нормальні жіночі каріотиби — 48 (57,8%), чоловічі — 31 (37,4%), 3 каріотиби з поліморфізмом: 2 — У-хромосоми та 1 — хромосоми 13, а також 1 випадок інверсії хромосоми 9. Найчастішими ускладненнями у плодів із гастрошизисом були затримка росту (40,1%) та маловоддя (18,4%).

Таблиця 2

Варіанти каріотипів у плодів із гастрошизисом

Варіант каріотипів	Абс. (%)
Нормальний жіночий каріотип	46, XX 48 (57,8)
Жіночий каріотип з поліморфізмом хромосоми 13	46, XX, 13ph- 1 (1,2)
Нормальний чоловічий каріотип	46, XY 31 (37,4)
Нормальний чоловічий каріотип із поліморфізмом У-хромосоми	46, XY, Uqs+ 46, XY, Uqs- 2 (2,4)
Чоловічий каріотип з інверсією хромосоми 9	46, XY, 9ph 1 (1,2)
Усього	— 83 (100,0)

Антенатальна загибель плода з гастрошизисом виявлялася під час УЗД у відділенні медицини плода в 3 (1,97%) випадках — у всіх випадках у II триместрі — в термінах від 17 до 20 тиж.

Середній термін первинного звернення вагітних жінок групи високого ризику з гастрошизисом у плода до відділення медицини плода становив 23,8±7,0 тиж., частка пацієнтів, що вперше звернулися до 22 тиж. вагітності, дорівнювала 53,3%, що є незадовільним для повного пренатального обстеження та спостереження в динаміці. Проте не можна виключити можливість випадків відтермінованої пізньої евентрації кишечника, з пізнім встановленням діагнозу та відповідно пізнім звертанням. Важливим напрямом подальших досліджень є детальний аналіз даних УЗД плодів із гастрошизисом, оцінка евентрованих органів та органів, які залишилися в черевній порожнині, а також оцінка змін УЗ-картини в динаміці вагітності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Слепов ОК, Гордієнко ІЮ, Весельський ВЛ, Тарапурова ОМ, Гребініченко ГО, Сорока ВП, Пономаренко ОП, Величко АВ. (2016). Перинатальна діагностика гастрошизису у плодів та новонароджених дітей. Перинатологія і педіатрія. 2: 70–76. doi 10.15574/PP.2016.66.70.
2. Слепов ОК, Грасюкова НІ, Весельський ВЛ. (2014). Результати «хірургії перших хвилин» при лікуванні гастрошизису. Перинатологія і педіатрія. 4: 18–22. doi 10.15574/PP.2014.60.18.
3. Тарапурова ОМ, Гордієнко ІЮ, Нікітчина ТВ, Слепов ОК, Чумакова ЛФ. (2006). Пренатальна діагностика та ведення вагітності при вроджених вадах розвитку черевної стінки у плода. Ультразвукова перинатальна діагностика. 22: 59–71.
4. Barisic I, Clementi M, Hausler M, Gjergja R, Kern J, Stoll C.; Euroscan Study Group (2001). Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. Ultrasound Obstet Gynecol. 8 (4): 309–316. https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00534.
5. Blondiaux E, Guilbaud L, Auber F, Rosenblatt J, Richard F, Jouannic JM, le Pointe HD, Garel C (2012). A challenging case of late-onset gastroschisis. Ultrasound Obstet Gynecol. 40(5):610–611. https://doi.org/10.1002/uog.11153.
6. Brantberg A, Blaas HG, Salvesen KA, Haugen SE, Eik-Nes SH. (2004). Surveillance and outcome of fetuses with gastroschisis. Ultrasound Obstet Gynecol. 23 (1): 4–13. https://doi.org/10.1002/uog.950.
7. Brugger PC, Prayer D (2011). Development of gastroschisis as seen by magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 37 (4): 463–470. https://doi.org/10.1002/uog.8894.
8. Chabra S, Gleason CA. (2005). Gastroschisis: Embryology, Pathogenesis, Epidemiology. NeoReviews. 6: e493–499.
9. Dennison FA (2016). Closed gastroschisis, vanishing midgut and extreme short bowel syndrome: Case report and review of the literature. Ultrasound. 24 (3): 170–174. https://doi.org/10.1177/1742271X16648360.
10. De Vries P. (1980). The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. Journal of Pediatric Surgery. 15 (3): 245–251.
11. Duhamel B. (1963). Embryology of exomphalos and allied malformations. Arch Dis Child. 38 (198): 142–147.
12. Durfee SM, Benson CB, Adams SR, Ecker J, House M, Jennings R, Katz D, Pettigrew C, Wolffberg A. (2013). Postnatal outcome of fetuses with the prenatal diagnosis of gastroschisis. J Ultrasound Med. 32 (3): 407–412. https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.3.407.

13. Fratelli N, Papageorgiou AT, Bhide A, Sharma A, Okoye B, Thilaganathan B. (2007). Outcome of antenatally diagnosed abdominal wall defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 30 (3): 266–270. <https://doi.org/10.1002/uog.4086>.
14. Hoyme HE. (1983). Gastroschisis: Abdominal wall disruption secondary to early gestational interruption of the omphalomesenteric artery. *Seminars in Perinatology.* 7 (4): 294–298.
15. Inoue S, Odaka A, Muta Y, Beck Y, Sobajima H, Tamura M. (2016). Coexistence of congenital diaphragmatic hernia and abdominal wall closure defect with chromosomal abnormality: two case reports. *J Med Case Rep.* 22; 10: 19. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0805-y>.
16. Jolley AF, Beare EJ, Granger J, Cord-Udy CL, Muller P, Moore L. (2017). Intrauterine Fetal Death With Vanishing Gastroschisis and Post Mortem Examination Findings. *Pediatr Dev Pathol.* 20 (2): 158–162. <https://doi.org/10.1177/1093526616683872>.
17. Koehler SM, Szabo A, Loichinger M, Peterson E, Christensen M, Wagner AJ (2017). The significance of organ prolapse in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 52 (12): 1972–1976. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.08.066>.
18. Melov SJ, Tsang I, Cohen R, Badawi N, Walker K, Soundappan SSV, Alahakoon TI. (2018). Complexity of gastroschisis predicts outcome: epidemiology and experience in an Australian tertiary centre. *BMC Pregnancy Childbirth.* 18 (1): 222. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1867-1>.
19. Moore TC. (1963). Gastroschisis With Antenatal Evisceration of Intestines and Urinary Bladder *Annals of Surgery.* 158: 263–269.
20. Prevalence Tables. Example table — Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2012 to 2016. EUROCAT. WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Congenital Anomalies. URL: <http://www.eurocat-network.eu/access-prevalencedata/prevalencetables>
21. Robertson JA, Kimble RM, Stockton K, Sekar R. (2017). Antenatal ultrasound features in fetuses with gastroschisis and its prediction in neonatal outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 57 (1): 52–56. <https://doi.org/10.1111/ajo.12565>.
22. Shi Y, Farinelli CK, Chang MS, Carpenter PM. (2012). Left-sided gastroschisis with placenta findings: case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 5 (3): 243–246.
23. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. (2008). Omphalocele and gastroschisis and associated malformations. *Am J Med Genet A.* 15; 146A (10): 1280–1285. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32297>.

Сведения об авторах:

Гребиниченко Анна Александровна — к. мед. н., ст. исследователь, ст. н. с. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ имени акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-39. <https://orcid.org/0000-0003-4391-6724>

Гордиенко Ирина Юрьевна — д. мед. н., проф., зав. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ имени акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. <https://orcid.org/0000-0001-7594-4880>

Тарапунова Елена Николаевна — к. мед. н., вед. н. с. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ имени акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. <https://orcid.org/0000-0003-3249-5872>

Величко Андрей Васильевич — н. с. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ имени акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Никитчина Татьяна Витальевна — к. биол. н., ст. исследователь, ст. н. с. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ имени акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Носко Алла Александровна — мл. н. с. отделения медицины плода ГУ «ИПАГ имени акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 21.01.2019 г.; принята в печать 14.06.2019 г.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

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

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

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

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

Книжка

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

Розділ у книжці

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

Інтернет-ресурс

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

УДК 618.3-06:618.14-091.8-084

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, А.О. Огородник, Л.П. Бутенко
Роль ендотеліальної дисфункції
в генезі преєклампсії та шляхи профілактики
її виникнення в наступній вагітності

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

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):13-18; doi 10.15574/PP.2019.78.13

Мета — вивчити ефективність профілактики розвитку тяжкої преєклампсії при запланованій вагітності шляхом корекції ендотеліальної дисфункції із застосуванням L-аргініну прекоцепційно та у I триместрі вагітності в жінок із тяжкою преєклампсією в анамнезі.

Пацієнти та методи. Вивчено ефективність корекції ендотеліальної дисфункції, вплив цієї корекції на профілактику виникнення преєклампсії та зменшення ураження органів-мішеней, зокрема, вираженої гіпертензії (застосування двокомпонентної гіпотензивної терапії). Використано препарат Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») прекоцепційно та в період ранньої гестації в жінок із тяжкою преєклампсією під час попередньої вагітності. Жінок розподілено на дві групи: перша (I) — 9 жінок, розроджених у 28–32 тижні попередньої вагітності; друга (II) — 18 жінок, розроджених у 32–34 тижні попередньої вагітності.

Враховуючи, що ризик виникнення повторної преєклампсії в першій групі жінок становить 50%, а в другій — 25%, абсолютно обґрунтовано є корекція ендотеліальної дисфункції шляхом застосування L-аргініну для профілактики преєклампсії. Жінки отримували прекоцепційно (за 3 місяці до теперішньої вагітності) та в ранні терміни гестації (до 12 тижнів) препарат Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») перорально по 5 г (2,85 L-аргініну) на добу. Ефективність терапії оцінено за кількістю клітин-попередників ендотеліоцитів та акушерськими наслідками цієї вагітності. Профілактику преєклампсії у II та III триместрах вагітності проведено відповідно до вимог діючих клінічних рекомендацій.

Результати. Досягнення контролю над артеріальною гіпертензією в результаті поєднання базової гіпотензивної терапії з ефективною терапією препаратом Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») сприяє зниженню частоти виникнення акушерських ускладнень (ятрогенних передчасних пологів, відшарування плаценти). Зниження частоти гіпертензивних ускладнень доведено тривалістю гестації в терміні понад 37 тижнів у 77,7% жінок I групи та у 94,4% жінок II групи, а також зменшенням уживання кількості двох груп гіпотензивних препаратів для отримання контролю над гіпертензією. Це вказує на ефективність контролю над гіпертензією одним препаратом і дає змогу уникнути поліпрагмазії. Належна корекція ендотеліальної дисфункції препаратом Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») сприяє адекватному збільшенню клітин-попередників ендотеліоцитів, що, своєю чергою, оптимізує ендотеліальну функцію в жінок із преєклампсією в анамнезі та високим ризиком її повторення і на сьогодні є надійним маркером ефективності корекції.

Висновки. Неінвазивний характер застосування препарату Тівортін аспартат (перорально), зручність у застосуванні, висока ефективність у вагітних, високий профіль безпеки дають змогу рекомендувати зазначену схему терапії для корекції ендотеліальної дисфункції в жінок групи високого ризику виникнення преєклампсії.

Ключові слова: преєклампсія, вагітність, ендотеліальна дисфункція, профілактика, L-аргінін.

The Role of Endothelial Dysfunction in the Genesis of Preeclampsia and Ways to Prevent its Occurrence in the Next Pregnancy

Iu. V. Davydova, A. Yu. Limanskaya, A. O. Ogorodnyk, L. P. Butenko

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

Objective. To study effectiveness of prevention of severe preeclampsia development in planned pregnancy by correction of endothelial dysfunction with the use of L-arginine preconceptively and in the first trimester of pregnancy in women with severe preeclampsia in history.

Patients and methods. The effectiveness of endothelial dysfunction correction, the effect of it on prevention of preeclampsia and on reduction of the target organs damage, in particular, expressed hypertension (the use of two-component hypotensive therapy) was studied. Tivortin aspartate (produced by Yuria Pharm) was used preconceptively and in the period of early gestation in women with severe preeclampsia during the previous pregnancy. Women were divided into two groups: the first (I) — 9 women who gave birth in 28-32 weeks of the previous pregnancy; the second (II) — 18 women who gave birth in 32–34 weeks of the previous pregnancy.

Given that the risk of re-preeclampsia in the first group of women is 50% and in the second one — 25%, the endothelial dysfunction correction by using L-arginine to prevent preeclampsia is absolutely justified. Women received preconception (for 3 months before present pregnancy) and in the early gestational period (up to 12 weeks), Tivortin aspartate (produced by Yuria Pharm) orally 5 g (2.85 L-arginine) per day. The effectiveness of therapy was estimated by the number of endothelial cell precursors and obstetric effects of the pregnancy. The prevention of preeclampsia in the second and the third trimesters of pregnancy has been conducted in accordance with the requirements of the current clinical guidelines.

Results. The achievement of arterial hypertension control as a result of combination of basic hypotensive therapy with effective therapy using Tivortin aspartate (produced by Yuria Pharm) contributes to reduction in obstetric complications incidence (iatrogenic preterm labor, placental excision). The reduction in the incidence of hypertensive complications is proved by the duration of gestation in period of more than 37 weeks in 77.7% of women in group I, and in 94.4% of women in group II, as well as by decrease in the use antihypertensive drugs for control of hypertension in both groups. This demonstrates the effectiveness of hypertension control with one drug and helps to avoid polypharmacy. Proper correction of endothelial dysfunction with Tivortin aspartate (produced by Yuria Pharm) promotes adequate increase in endothelial cell precursor cells, which in its turn optimizes endothelial function in women with pre-eclampsia and high risk of its recurrence; and today is a reliable marker for the effectiveness of correction.

Conclusions. Non-invasive nature of Tivortin aspartate (orally), its ease of use, high efficacy in pregnant women, and high safety profile make it possible to recommend the indicated treatment regimen for endothelial dysfunction correction in women at high risk for preeclampsia.

Key words: pre-eclampsia, pregnancy, endothelial dysfunction, prophylaxis, L-arginine.

Роль эндотелиальной дисфункции в генезе преэклампсии и пути профилактики ее возникновения при следующей беременности

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, А.А. Огородник, Л.П. Бутенко

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

Цель — изучить эффективность профилактики развития тяжелой преэклампсии при планируемой беременности путем коррекции эндотелиальной дисфункции с применением L-аргинина прекоцепционно и в I триместре беременности у женщин с тяжелой преэклампсией в анамнезе.

Пациенты и методы. Изучена эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции, влияние этой коррекции на профилактику возникновения преэклампсии и уменьшение поражения органов-мишеней, в частности, выраженной гипертензии (применение двухкомпонентной гипотензивной терапии). Исползован препарат Тивортин аспарат (производства «Юрия-Фарм») прекоцепционно и в период ранней гестации у женщин с тяжелой преэклампсией во время предыдущей беременности. Женщины разделены на две группы: первая (I) — 9 женщин, родоразрешенных в 28–32 недели предыдущей беременности; вторая (II) — 18 женщин, родоразрешенных в 32–34 недели предыдущей беременности.

Учитывая, что риск возникновения повторной преэклампсии в I группе женщин составляет 50%, а во II группе — 25%, абсолютно обоснованной является коррекция эндотелиальной дисфункции путем применения L-аргинина для профилактики преэклампсии. Женщины получали прекоцепционно (за 3 месяца до настоящей беременности) и в ранние сроки гестации (до 12 недель) препарат Тивортин аспарат (производства «Юрия-Фарм») перорально по 5 г (2,85 L-аргинина) в сутки. Эффективность терапии оценена по количеству клеток-предшественников эндотелиоцитов и акушерским последствиям этой беременности. Профилактика преэклампсии во II и III триместрах беременности проведена в соответствии с требованиями действующих клинических рекомендаций.

Результаты. Достижения контроля над артериальной гипертензией в результате сочетания базовой гипотензивной терапии с эффективной терапией препаратом Тивортин аспарат (производства «Юрия-Фарм») способствует снижению частоты акушерских осложнений (ятрогенных преждевременных родов, отслойки плаценты). Снижение частоты гипертензивных осложнений доказано продолжительностью гестации в сроке более 37 недель у 77,7% женщин I группы и у 94,4% женщин II группы, а также уменьшением применения количества двух групп гипотензивных препаратов для получения контроля над гипертензией. Это указывает на эффективность контроля над гипертензией одним препаратом и позволяет избежать полипрагмазии. Надлежащая коррекция эндотелиальной дисфункции препаратом Тивортин аспарат (производства «Юрия-Фарм») способствует адекватному увеличению клеток-предшественников эндотелиоцитов, в свою очередь, оптимизирует эндотелиальную функцию у женщин с преэклампсией в анамнезе и высоким риском ее повторения и на сегодня является надежным маркером эффективности коррекции.

Выводы. Неинвазивный характер применения препарата Тивортин аспарат (перорально), удобство в применении, высокая эффективность у беременных, высокий профиль безопасности позволяют рекомендовать указанную схему терапии для коррекции эндотелиальной дисфункции у женщин группы высокого риска возникновения преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, эндотелиальная дисфункция, профилактика, L-аргинин.

Актуальність

Виявлення зв'язку між плацентарною ішемією/гіпоксією та материнськими серцево-судинними порушеннями залишається важливою сферою дослідження, оскільки преэклампсія, HELLP або еклампсія є основною причиною материнської та перинатальної захворюваності і смертності [1, 2, 4–7].

Преэклампсія в анамнезі на сьогодні вважається фактором, що не тільки підвищує частоту акушерських та перинатальних ускладнень, але й спричиняє ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у майбутньому. Доведено, що в жінок із тяжкими гіпертензивними ускладненнями в анамнезі підвищується ризик гіпертонії, ожиріння, метаболічного синдрому, ішемічної хвороби серця, зокрема, у випадку дострокового розродження, передчасних пологів. З огляду на відсутність тенденції до зниження частоти гіпертензивних ускладнень у світі, профілактика преэклампсії має суттєве медичне та соціальне значення, а пошук новітніх профілактичних методів має базуватися на нових патофізіологічних підходах [1, 2, 4–7].

За останні десять років з'явилися нові гіпотези щодо вивчення потенційних механізмів, покладених в основу патогенезу гіпертонії та локальної ендотеліальної дисфункції при розвитку преэклампсії. На сьогодні доведено, що патофізіологічні процеси, що зумовлюють

розвиток преэклампсії, поділяються на дві стадії. Перша стадія — знижена плацентарна перфузія, друга стадія — клінічний синдром матері, причому на першій стадії плацентарна ішемія/гіпоксія призводить до вивільнення різноманітних факторів, що глибоко впливають на функцію ендотелію, артеріальний кровотік і регуляцію артеріального тиску, на другій стадії величезна роль належить відповіді материнського організму та його компенсаторного потенціалу (рис. 1) [1, 2, 6–8].

Материнська ендотеліальна дисфункція погіршує інвазію екстравільозного трофобласту в спіральні артерії, тому перешкоджає створенню матково-плацентарного комплексу, судинна система якого характеризується високою текучістю, низькою резистентністю, щоб забезпечити адекватне кровопостачання плоду. Більш того, недавні дослідження свідчать, що ендотеліальна дисфункція відбувається набагато раніше за розвиток гіпертензивних ускладнень вагітності, а наслідки цієї дисфункції спричиняють у новонароджених від матерів із преэклампсією схильність до раннього виникнення гіпертензії та ССЗ [6, 10, 11]. З 2018 р. Канадське товариство акушерів-гінекологів ввело препарат L-аргініну до складу профілактичних заходів у жінок групи високого ризику розвитку преэклампсії [5].

Зменшення секреції ендотелієм простагліцину, ендотеліального релаксуючого фактора

і збільшення продукції тромбоксану A2 та ендотеліну є провідними факторами в патогенезі преєклампсії. Своєю чергою, клітини-попередники ендотеліоцитів (ЕРС) відіграють важливу роль у підтримці ендотеліальної цілісності та постнатальної неоваскуляризації тканин дорослого організму [9–11].

Відновлення ендотеліального моношару клітинами-попередниками ендотеліоцитів є вирішальним для підтримки безперешкодної ендотеліальної цілісності. Вихід клітин-попередників ендотеліоцитів із кісткового мозку пов'язаний з продукцією NO, а зменшення їх кількості призводить до порушень еластичності артерій у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією (рис. 2) [5, 9].

На сьогодні існує консенсус, що клітини-попередники ендотеліоцитів походять із кісткового мозку, і клітини CD133/VEGFR2 є особливою популяцією, здатною стати клітинами-попередниками ендотеліоцитів. Однак все більше доказів свідчить про наявність додаткових клітинних популяцій, що походять із кісткового мозку (наприклад, міелоїдні клітини, клітини побічної популяції і мезенхімальні клітини), і про існування клітин, отриманих без кісткового мозку, що також можуть спричинити ріст ендотеліальних клітин [9].

Більше того, рекрутинг і включення клітин-попередників ендотеліоцитів потребує скоординованої послідовності багатостадійних адгезивних і сигнальних подій, включаючи адгезію і міграцію (наприклад, під контролем інтегринів), хемоаттракцію (наприклад, під контролем SDF-1/CXCR4) і, нарешті, диференціювання в ендотеліальні клітини, тобто необхідний збалансований процес регуляції неоваскуляризації та реендотелізації, які медіуються клітинами-попередниками ендотеліоцитів (рис. 2) [5].

Раніше вважали, що диференціація мезодермальних клітин до ангіобластів та їх подальша ендотеліальна диференціація відбуваються

виключно в період ембріонального розвитку. Але в 1997 р. [3] довели, що очищені CD34+ гемопоетичні клітини-попередники в дорослих можуть диференціювати *ex vivo* до ендотеліального фенотипу. Ці клітини назвали «ендотеліальними прогеніторними клітинами» (ЕРС), у них виявили експресію різних ендотеліальних маркерів, вони вбудовуються в неосудини в місцях ішемії [9].

Циркулюючі клітини-попередники ендотеліоцитів є сучасним діагностичним і прогностичним біомаркером ССЗ, а динаміка їх кількості — маркером ефективності профілактики і лікування.

З огляду на ризик повторного виникнення преєклампсії 17–50%, до схеми прекоцепційної підготовки та в ранній термін вагітності жінкам групи високого ризику виникнення преєклампсії доцільно включити препарат L-аргініну (Тівортін аспартат, виробництва «Юрія-Фарм») як донатор NO для корекції ендотеліальної дисфункції і профілактики розвитку преєклампсії.

Мета дослідження — вивчити ефективність профілактики розвитку тяжкої преєклампсії при запланованій вагітності шляхом корекції ендотеліальної дисфункції із застосуванням L-аргініну прекоцепційно та у I триместрі вагітності в жінок із тяжкою преєклампсією в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено ефективність корекції ендотеліальної дисфункції, вплив цієї корекції на профілактику виникнення преєклампсії та зменшення ураження органів-мішеней, зокрема, вираженої гіпертензії (застосування двокомпонентної гіпотензивної терапії). Використано препарат Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») прекоцепційно та в період ранньої гестації в жінок із тяжкою преєклампсією під час попередньої вагітності. Жінок розподілено на дві групи: перша (I) — 9 жінок, розроджених

Таблиця 1

Ефективність корекції ендотеліальної дисфункції L-аргініном у жінок із тяжкою преєклампсією під час попередньої вагітності

Група	Кількість ЕРС до початку лікування	Кількість ЕРС через 1,5 місяця після початку лікування	Кількість ЕРС у I триместрі теперішньої вагітності	Розродження після 37 тижнів, абс. (%)	Наявність відшарування нормально розташованої плаценти, абс. (%)	Необхідність застосування 2-компонентної гіпотензивної терапії, абс. (%)
I	2,24±0,03	4,93±0,03*	4,91±0,03	7 (77,7)	0	6 (66,6)
II	2,26±0,01	5,64±0,02*	5,66±0,04	17 (94,4)	0	5 (27,7)

Примітка: * — порівняння показників до лікування та через 1,5 місяця (p<0,05)

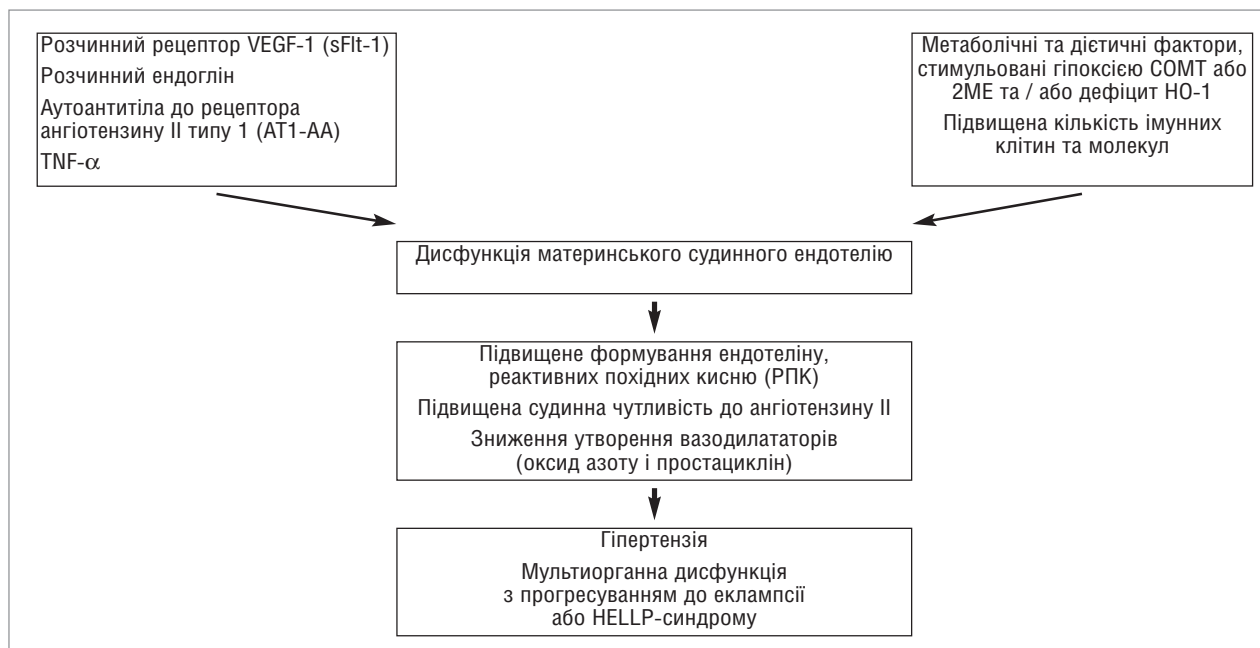


Рис. 1. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку преєклампсії

у 28–32 тижні попередньої вагітності; друга (II) – 18 жінок, розроджених у 32–34 тижні попередньої вагітності.

Враховуючи, що ризик виникнення повторної преєклампсії в першій групі жінок становить 50%, а в другій – 25%, абсолютно обґрунтовано є корекція ендотеліальної дисфункції шляхом застосування L-аргініну для профілактики преєклампсії. Жінки отримували прекоцепційно (за 3 місяці до теперішньої вагітності) та в ранні терміни гестації (до 12 тижнів) препарат Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») перорально по 5 г (2,85 L-аргініну) на добу. Ефективність терапії оцінено за кількістю клітин-попередників ендотеліоцитів та акушерськими наслідками цієї вагітності. Профілактику преєклампсії у II та III триместрах вагітності проведено відповідно до вимог діючих клінічних рекомендацій.

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

Результати дослідження та їх обговорення

У I та II групі вагітних спостерігається суттєво низький висхідний рівень клітин-попередників ендотеліоцитів, що свідчить про ендотеліальну дисфункцію в жінок до вагітності (табл. 1). Після призначення L-аргініну протягом 6 тижнів відмічається достовірне підвищення клітин-

попередників ендотеліоцитів в обох групах жінок. Майже незмінно високою залишається кількість клітин-попередників ендотеліоцитів у I триместрі вагітності за умови безперервного вживання L-аргініну за 2–3 місяці до вагітності та протягом I триместру теперішньої вагітності.

Слід зазначити, що патогенетична корекція дисфункції ендотелію донатором NO до настання вагітності дає змогу запобігти преєклампсії та пролонгувати вагітність до строкових пологів у 77,7% жінок I групи і у 94,4% вагітних II групи. Відсутність відшарування нормально розташованої плаценти (плацентарного синдрому, зумовленого ендотеліальною дисфункцією) також доводить ефективність корекції ендотелію. Слід зазначити, що в II групі вагітних необхідність у двокомпонентній гіпотензивній терапії була лише у 27,7% жінок, що вказує на ефективність такого підходу для попередження плодового та материнського генезу преєклампсії.

Дискусія

За результатами дослідження, корекція ендотеліальної дисфункції до настання та в ранній термін вагітності може попередити акушерські ускладнення, що виникають унаслідок розладів, пов'язаних із плацентацією, та призводять до гіпертензивних ускладнень під час наступної вагітності, а в кінцевому підсумку – до раннього виникнення ССЗ у подальшому житті. У дослідженні [8] показано, що в пацієток з ендотеліальною дисфункцією, виявленою до настання

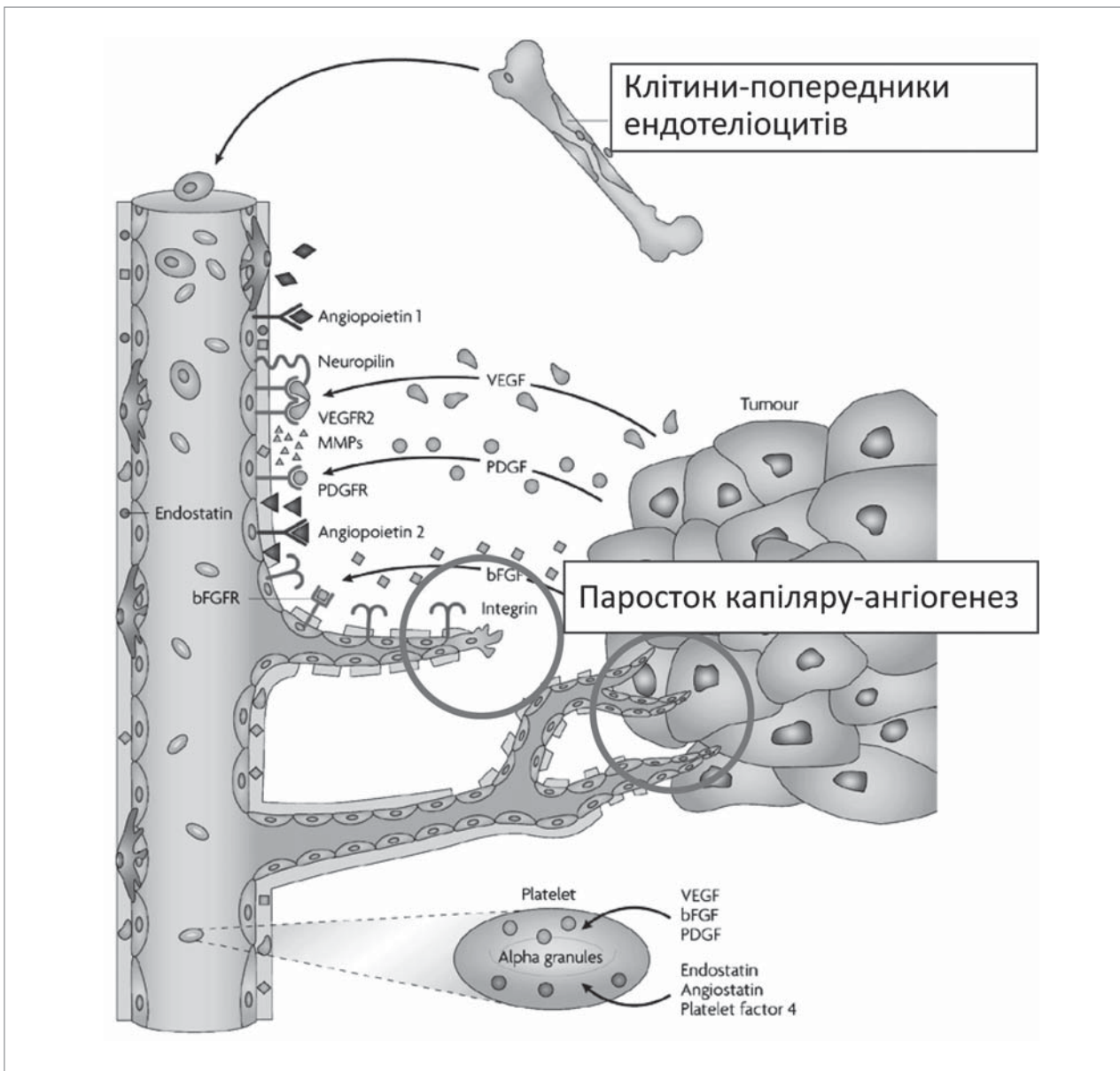


Рис.2. Формування нової судини за участю клітин-попередників ендотеліоцитів

або на початку вагітності, значно поліпшується репродуктивний результат за умови застосування L-аргініну під час вагітності. Однак у пацієнок, в яких відбулися повторні втрати вагітності, передчасні пологи, народження дітей з малою вагою для терміну гестації, і, безумовно, з преєклампсією, доцільно продовжити дослідження щодо профілактики дефектної плацентації за рахунок судинного компоненту.

Висновки

Ендотеліальна дисфункція є фактором, що обумовлює клінічні прояви патології вагітності, та центральною точкою патогенезу преєклампсії. Відомо, що жінки з преєклампсією та їхні нащадки становлять групу ризику раннього

виникнення ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу. Тому корекція ендотеліальної дисфункції шляхом призначення препаратів з ендотеліопротекторною дією, зокрема L-аргініну, має не лише медичне, але й соціальне значення.

Досягнення контролю над артеріальною гіпертензією в результаті поєднання базової гіпотензивної терапії з ефективною терапією препаратом Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») сприяє зниженню частоти виникнення акушерських ускладнень (ятрогенних передчасних пологів, відшарування плаценти). Зниження частоти гіпертензивних ускладнень доведене тривалістю гестації в терміні понад 37 тижнів у 77,7% жінок I групи та у 94,4% жінок

II групи, а також зменшенням уживання кількох двох груп гіпотензивних препаратів для отримання контролю над гіпертензією. Це вказує на ефективність контролю над гіпертензією одним препаратом і дає змогу уникнути поліпрагмації. Належна корекція ендотеліальної дисфункції препаратом Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») сприяє адекватному збільшенню клітин-попередників ендотеліоцитів, що, своєю чергою, оптимізує ендотеліальну функцію в жінок із преєклампсією в анамнезі

та високим ризиком її повторення і на сьогодні є надійним маркером ефективності корекції.

Неінвазивний характер застосування препарату Тівортін аспартат (перорально), зручність у використанні, висока ефективність у вагітних, високий профіль безпеки дають змогу рекомендувати зазначену схему терапії для корекції ендотеліальної дисфункції в жінок групи високого ризику виникнення преєклампсії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Двудіт МП, Огородник ОО. (2015). Плацентарні синдроми в клініці екстрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції: сучасні уявлення та шляхи корекції. *Здоров'я жінчини*. 5: 83–86.
2. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО. (2015). Дисбаланс ангиогенезу як причина розвитку преєклампсії у вагітних із вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності. *Діагностика та прогнозування. Український Медичний Часопис*. 1/2: 83–85.
3. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schattman G, Isner JM. (1997). Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 275: 964–967.
4. Barker DJ. (2000). In utero programming of cardiovascular disease. *Theriogenology*. 53: 555–574.
5. Butalia S, Audibert F, C? AM et al. (2018). Hypertension Canada's Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Canadian Journal of Cardiology*. 34 (5): 526–531.
6. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, Dechend R, Luft FC. (2004). New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15: 2440–2448.
7. Germain AM, Romanik MC, Guerra I, Solari S, Reyes MS, Johnson RJ, Price K, Karumanchi SA, Valdes G. (2007). Endothelial Dysfunction A Link Among Preeclampsia, Recurrent Pregnancy Loss, and Future Cardiovascular Events? *Hypertension*. 49: 90–95.
8. Germain AM, Vald's G, Romanik MC, Reyes MS. (2004). Evidence supporting a beneficial role for long-term L-arginine supplementation in high-risk pregnancies. *Hypertension*. 44: e1.
9. Urbich C, Dimmeler S. (2004). Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ. Res.* 95: 343–353.
10. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. (2002). Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation*. 105: 213–217.
11. Yang Z, Chen L, Su C, Xia WH, Wang Y, Wang JM, Chen F, Zhang YY, Wu F, Xu SY, Zhang XL, Tao J. (2010). Impaired endothelial progenitor cell activity is associated with reduced arterial elasticity in patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens*. 32: 444–452.

Сведения об авторах:

Давидова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>

Лиманская Алиса Юрьевна — вед.н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>

Огородник Артем Александрович — ст.н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. <https://orcid.org/0000-0002-6871-7935>

Бутенко Людмила Петровна — врач акушер-гинеколог отделения для беременных с заболеваниями сердца ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 08.02.2019 г.; принята в печать 27.05.2019 г.

ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua/** или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж.
Подписной индекс журнала «ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ» — **22811**

УДК 618.4/5+616-053.31:618.3:618.177-002

Л.Є. Туманова¹, О.В. Коломієць¹, О.П. Рябенко², О.О. Молчанова²

Особливості перебігу пологів та стан новонароджених у жінок із безплідністю ендокринного і запального ґенезу в анамнезі залежно від способу запліднення (дані архівів: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» та репродуктивної клініки «Надія»)

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

²Репродуктивна клініка «Надія», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):19-26; doi 10.15574/PP.2019.78.19

Мета — вивчити особливості перебігу пологів та стан новонароджених у жінок із безплідністю ендокринного і запального ґенезу в анамнезі залежно від способу запліднення.

Пацієнти та методи. Вивчення перебігу пологів проведено в трьох групах (шести підгрупах): I група — вагітні, які мали в анамнезі ендокринну безплідність: Ia — 50 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), Ib — 50 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; II група — вагітні, які мали в анамнезі безплідність запального ґенезу: IIa — 100 пацієнток після ДРТ(ЕКЗ), IIб — 100 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; III група — вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність, запального ґенезу з ендокринним, IIIa — 30 пацієнток після ДРТ(ЕКЗ), IIIб — 30 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ.

Результати. Аналіз термінів настання пологів у жінок обстежених груп показав, що кожна четверта вагітність у I групі та кожна третя в III групі закінчилася передчасними пологами незалежно від методу запліднення. Це свідчить про вагомий вплив як ендокринного, так і запального фактора в анамнезі безплідності на невиношування вагітності.

У всіх групах обстежених жінок частка оперативних пологів була високою: 50–70% — у I групі, 60–70% — у II групі, 67–83% — у III групі. Це пояснюється і тривалим обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, і значним відсотком багатоплідних вагітностей, як після ДРТ, так і після призначення препаратів для стимуляції овуляції в жінок з ендокринною і поєднаною безплідністю в анамнезі. Звертає на себе увагу і те, що на метод розродження більше впливав метод запліднення, а не фактор безпліддя.

Післяпологові ускладнення в жінок із різними формами безплідності в анамнезі також були частими. Так, анемія після пологів зустрічалася в кожній третій жінки III групи, кожній четвертій — II групи, кожній п'ятій — I групи. Запальні післяпологові ускладнення (пієлонефрит, субінволюція матки, лохіометра, ендометрит) частіше відмічалися в породіль II і III груп, які мали в анамнезі перенесені генітальні інфекції.

Висновки. Таким чином, перебіг пологів та стан новонароджених у жінок із безплідністю різного ґенезу в анамнезі супроводжується високою частотою акушерських ускладнень (передчасних пологів, передчасного виливу навколоплідних вод, слабкості пологової діяльності, оперативного розродження, народження дітей із малою масою тіла, післяпологових ускладненнями), що залежать не тільки від фактора безплідності, але й від методу запліднення.

Ключові слова: пологи, стан новонароджених безплідність, ДРТ, спосіб запліднення.

Features of childbirth and the status of newborns in women with infertility of endocrine and inflammatory genesis in history, depending on the method of fertilization

(archives data: SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine» and the reproduction clinic «Nadiya»)

L.E. Tumanova¹, O.V. Kolomiets¹, O.P. Ryabenko², O.O. Molchanova²

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

²Reproductive Clinic «Nadiya», Kyiv, Ukraine

Purpose — to study the peculiarities of childbirth and the state of newborns in women with infertility of endocrine and inflammatory genesis in history, depending on the method of fertilization.

Patients and methods. The study of the course of labor was carried out in three groups (six subgroups): Group I — pregnant women, history of endocrine infertility: Ia — 50 patients after IVF, Ib — 50 patients who became pregnant themselves after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF; Group II — pregnant women with a history of infertility of inflammatory genesis: IIa — 100 patients after IVF, IIb — 100 patients who became pregnant independently after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF; Group III — pregnant women with a history of combined infertility, inflammatory origin with endocrine, IIIa — 30 patients after IVF, IIIb — 30 patients who became pregnant independently after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF.

Results. Analyzing the timing of the onset of labor in women of the examined groups, attention is drawn to the fact that every fourth pregnancy in the first group and every third in group III ended in preterm labor, regardless of the method of fertilization. This testifies to the significant impact of both endocrine and inflammatory factors in the history of infertility, miscarriage.

In all groups surveyed, the percentage of operative delivery was high: 50–70% in Group I, 60–70% in Group II, 67–83% in Group III. This is due to both the long-term burdened obstetric and gynecological history, and a large percentage of multiple pregnancies, both after IVF and after administration of drugs to stimulate ovulation in women with endocrine and combined infertility in history. Attention is drawn to the fact that the method of fertilization was more influenced by the method of fertilization, and not by the factor of infertility.

Postpartum complications in women with various forms of infertility in history, were also not uncommon. So, anemia after childbirth was encountered in every third woman of the third group, every fourth — in the second and in every fifth — in the first group. Inflammatory after birth complications: pyelonephritis, subinvolution of the uterus, lochiometer, endometritis were more often women in women with groups II and III who had a history of genital infections.

Conclusions. Thus, the course of childbirth and the condition of newborns in women with infertility of various genesis in history is accompanied by a high frequency of obstetric complications, namely, premature birth, premature amniotic fluid, low birth activity, high frequency of operative delivery, low birth weight, postpartum complications, which depended not only on the factor of infertility, but also on the method of fertilization.

Key words: childbirth, condition of newborns infertility, IVF, fertilization method.

Особенности течения родов и состояние новорожденных у женщин с бесплодием эндокринного и воспалительного генеза в анамнезе в зависимости от способа оплодотворения

(данные архивов: ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии

имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» и репродуктивной клиники «Надия»)

Л.Е. Туманова¹, Е.В. Коломиец¹, Е.П. Рябенко², А.А. Молчанова²

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

²Репродуктивная клиника «Надия», г. Киев, Украина

Цель — изучить особенности течения родов и состояние новорожденных у женщин с бесплодием эндокринного и воспалительного генеза в анамнезе в зависимости от способа оплодотворения.

Пациенты и методы. Изучение течения родов проведено в трех группах (шести подгруппах): I группа — беременные, имеющие в анамнезе эндокринное бесплодие: Ia — 50 пациенток после ВРТ (ЭКО), Ib — 50 пациенток, которые забеременели самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ; II группа — беременные, имеющие в анамнезе бесплодие воспалительного генеза: IIa — 100 пациенток после ВРТ (ЭКО), IIб — 100 пациенток, которые забеременели самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ; III группа — беременные, в анамнезе имеющие сочетанное бесплодие, воспалительного генеза с эндокринным, IIIa — 30 пациенток после ВРТ (ЭКО), IIIб — 30 пациенток, которые забеременели самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ.

Результаты. Анализ сроков наступления родов у женщин обследованных групп показал, что каждая четвертая беременность в I группе и каждый третья — в III группе закончилась преждевременными родами независимо от метода оплодотворения. Это свидетельствует о существенном влиянии как эндокринного, так и воспалительного фактора в анамнезе бесплодия на невынашивание беременности.

Во всех группах обследованных доля оперативных родов была высокой: 50–70% — в I группе, 60–70% — во II группе, 67–83% — в III группе. Это объясняется длительнымотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, и большим процентом многоплодных беременностей, как после ВРТ, так и после назначения препаратов для стимуляции овуляции у женщин с эндокринным и сочетанным бесплодием в анамнезе. Обращает на себя внимание и то, что на метод родоразрешения больше влиял метод оплодотворения, а не фактор бесплодия.

Послеродовые осложнения у женщин с различными формами бесплодия в анамнезе также были частыми. Так, анемия после родов встречалась у каждой третьей женщины III группы, каждой четвертой — II группы, каждой пятой — I группы. Воспалительные послеродовые осложнения (пиелонефрит, субинволюция матки, лохиометра, эндометрит) чаще наблюдались у рожениц II и III групп, имевших в анамнезе перенесенные генитальные инфекции.

Выводы. Таким образом, течение родов и состояние новорожденных у женщин с бесплодием различного генеза в анамнезе сопровождается высокой частотой акушерских осложнений (преждевременных родов, преждевременного излияния околоплодных вод, слабости родовой деятельности, оперативного родоразрешения, рождения детей с малой массой тела, послеродовых осложнений), которые зависят не только от фактора бесплодия, но и от метода оплодотворения.

Ключевые слова: роды, состояние новорожденных бесплодие, ВРТ, способ оплодотворения.

Проблема безплідності в шлюбі є актуальною в усьому світі, оскільки має не лише медико-психологічне, соціально-демографічне та економічне значення, але в останнє десятиріччя вже набуває глобального характеру. Важливим фактором досягнення позитивних результатів щодо вирішення проблеми репродукції і збереження здорового потомства є удосконалення методів організації лікувального процесу та вивчення епідеміології безплідності [1, 2].

Сьогодні в Європі безплідними є близько 15% подружніх пар, у США — 10–15%, у Канаді — близько 17%. За даними Державної служби статистики України, частота безплідності в Україні становить 17–19,5% загальної популяції сімейних пар. Серед країн світу Україна посідає 211-те із 222 місць за показником фертильності (Юзько О.М., 2013). В окремих регіонах України цей показник наближається до 20% — критичного рівня, що негативно впливає на демографічні показники [3, 10].

Причиною безплідного шлюбу в 40–50% є патологія репродуктивної системи в одного з подружжя, у 25–30% — в обох, а 15–20%

випадків припадає на безплідність невизначеного генезу [1]. У 50–82% випадків у жінок має місце поєднана безплідність. У разі поєднаної безплідності перше місце серед жіночих чинників посідає трубно-перитонеальний — 43%, друге — ендокринна безплідність (до 30%), третє — ендометріоз (25%), (Козуб М.І., 2014). Ефективність консервативного лікування трубно-перитонеальної безплідності досягає 21–47%, у зв'язку з низькою ефективністю для більшості пацієнток показане застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), (Камінський В.В., 2014).

За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я жінок, виділяють 22 фактори жіночої та 16 — чоловічої безплідності. Багаторічні дослідження, проведені в Інституті педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, показали, що безплідність у більшості випадків пов'язана з перенесеними запальними захворюваннями, імунними та гормональними розладами (Іванюта Л.І., 2014). Наші дослідження засвідчили, що найпоширенішою формою безплідності є трубно-перитонеальна патологія — 35%, у тому числі сактосальпінгси —

23,7%; безплідність, пов'язана із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), тобто ендокринна — 32%, з ендометріозом — 21%, з фіброміомою матки — 9,4%, з аномаліями розвитку матки — 4,6%. Також це дало змогу визначити, що тільки у 25% жінок із безплідністю запального генезу гормональна функція відповідала такій у здорових жінок, а у переважної більшості (75%) вона була порушена. Менструальні цикли перебігали за типом недостатності обох фаз (32%) або другої фази (44%). Відмічалися зміни циркадних ритмів та фолікулогенезу. Розбалансованість циркадних ритмів гормонів частіше спостерігалася в жінок із безплідністю, що тривала понад 5 років. Найчастіше (72%) спостерігалися поєднані форми безплідності (Корнацька А.Г., 2017).

На сьогоднішній день досить поширені інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ): гонорея, хламідіоз, уреаплазмоз, генітальний мікоплазмоз, гарднерельоз, герпесвірусна інфекція [2]. Саме вони і є причиною безплідності запального генезу: гострого та хронічного сальпінгоофориту, хронічного метриту, ускладнень післяабортного періоду [3]. Хронічні інфекції, що існують тривалий час, здатні викликати соматичні мутації клітин, пригнічення Т-клітинного імунітету, дефекти формування первинної імунної відповіді, зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів [4].

Загальновідомо, що будь-яка вагітність, навіть у здорової жінки, супроводжується значними гормональними перетвореннями [5]. А вагітність, яка наступила після лікування безплідності, як ендокринного, так і запального генезу, вирізняється значним відсотком акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема: ранніми та пізніми викиднями, істміко-цервікальною недостатністю, передчасними пологодами, багато- та маловоддям, передчасним розривом плідних оболонок (ПРПО), внутрішньоутробним інфікуванням плода, низькою плацентациєю та передлежанням плаценти, плацентарною дисфункцією, затримкою внутрішньоутробного розвитку та дистресом плода, слабкістю пологової діяльності, що розвиваються у 21–55% пацієнток [6, 7].

На сьогоднішній день залишаються недостатньо вивченими питання: перебігу пологів та стану новонароджених у жінок із безпліддіями різного генезу [8, 9]. Тільки чітка організація медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності, дасть змогу

впровадити в практику охорони здоров'я нові медичні технології і проаналізувати їх ефективність шляхом вивчення анамнезу дітей, які народилися після застосування різних методів лікування безплідних шлюбів, у тому числі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [1, 10].

Стан репродуктивного здоров'я населення має бути проблемою не лише медичної практики, але і всього суспільства, оскільки це питання безпосередньо пов'язане зі здоров'ям дітей, а отже — з майбутнім держави та нації [1, 8]. Саме вивченню перелічених питань і присвячена наша робота, а все викладене вище визначає її актуальність.

Мета дослідження — вивчити особливості перебігу пологів та стан новонароджених у жінок із безплідністю ендокринного та запального генезу в анамнезі залежно від способу запліднення.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітностей у 360 жінок із безплідністю в анамнезі (дані архівів за 10 років: ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» і репродуктивної клініки «Надія» з 2008 по 2018 рр.).

В основі розподілу вагітних на групи покладено спосіб запліднення: Іа, Іа, ІІа — 180 жінок (архів репродуктивної клініки «Надія»), які мали в анамнезі ендокринну, запального генезу та поєднану безплідність, але, незважаючи на лікування, завагітніли тільки після ДРТ (ЕКЗ); Іб, Іб, ІІб — 180 пацієнток, які мали в анамнезі ендокринну, запального генезу та поєднану безплідність, але завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності і без ДРТ (архів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»).

Вивчення перебігу вагітності проведено в трьох групах (шести підгрупах): І група — вагітні, які мали в анамнезі ендокринну безплідність: Іа — 50 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), Іб — 50 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; ІІ група — вагітні, які мали в анамнезі безплідність запального генезу: ІІа — 100 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), ІІб — 100 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; ІІІ група — вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність — запального генезу з ендокринною, ІІІа — 30 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), ІІІб —

Таблиця 1

Розподіл родиль за віком і способом запліднення, абс. (%)

Вік (роки)	Група обстежених жінок					
	I		II		III	
	Ia n=50	Iб n=50	IIa n=100	IIб n=100	IIIa n=30	IIIб n=30
21–30	5 (10) °	10 (20) Δ	10 (10) °	25 (25) Δ	1 (3,3)	3 (10)
31–40	35 (70)	35 (70)	70 (70)	70 (70)	22 (73,4)	24 (80)
Від 41	10 (20) °	5 (10)	20 (20) °	5 (5)	7 (23,3) °	3 (10)

Примітки: * – різниця достовірна відносно II групи; Δ – різниця достовірна відносно III групи; ° – різниця достовірна між підгрупами а і б.

30 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ.

До групи з ендокринною безплідністю в анамнезі (I групи) увійшли вагітні із: СПКЯ, гіперпролактинемією (ГП) та їх поєднанням. До II групи із запальним генезом безплідності увійшли вагітні, які мали в анамнезі: позаматкову вагітність, сактосальпінгс, хронічний рецидивний сальпінгофорит, хронічний метрит. До III групи увійшли найтяжчі пацієнтки, які мали в анамнезі поєднання гормонального (СПКЯ та ГП) і запального чинника безплідності перед цією вагітністю.

Достовірність для відносних величин оцінено методом кутового перетворення Фішера.

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

Результати дослідження та їх обговорення

З аналізу вікового розподілу родиль по групах (табл. 1) встановлено, що кількість жінок віком до 30 років після консервативного лікування ендокринного безпліддя сягала 66,7%, із безплідністю запального генезу – 71,4%, із поєднаною безплідністю – 75%, віком 31–40 років співвідношення було 50% на 50%;

питома вага пацієнток віком від 41 року із різними формами безплідності та ДРТ відповідно становила 66,7%, 80% і 70%.

Аналіз соціального статусу досліджуваних жінок показав, що в усіх групах помітно переважала категорія службовців. Водночас, звертає на себе увагу зменшення категорії робітниць і збільшення категорії домогосподарок, що пов'язано із соціально-економічними змінами в Україні за цей період.

Очікувано, що після застосування ДРТ частота двієнь у жінок з ендокринною безплідністю в анамнезі сягає 42%, запального характеру – 35%, із поєднаною безплідністю – 33,4% (рис. 1). Однак і в жінок Iб і IIIб груп, які завагітніли без ДРТ, частота двієнь немала: у Iб групі – 20%, у IIIб групі – 10%, у IIб групі – 5%, що пояснюється застосуванням препаратів для стимуляції овуляції в жінок з ендокринною і поєднаною безплідністю.

Цікаво, що в I групі пацієнток з ендокринною безплідністю в анамнезі народилося майже на 20% більше дівчаток, ніж хлопчиків (рис. 2). Тоді, як у II групі пацієнток із безплідністю запального генезу в анамнезі більше народилося хлопчиків. А в III групі пацієнток, які мали поєднану ендокринну і запального генезу безплідність в анамнезі, народилася приблизно однакова кількість хлопчиків і дівчаток.

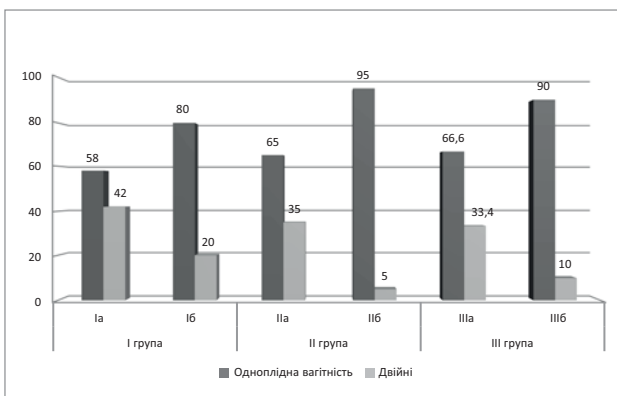


Рис. 1. Багатоплідність по групах (%)

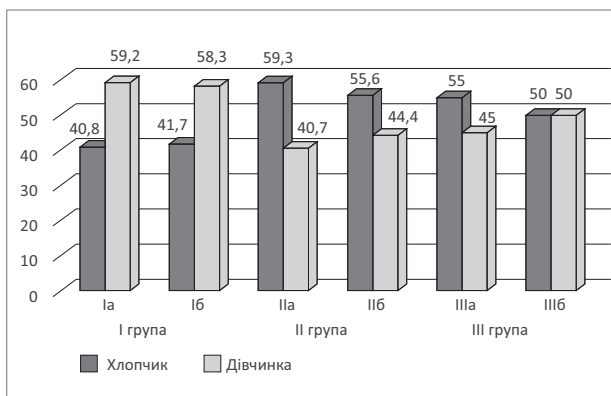


Рис. 2. Стать новонароджених по групах, %

Таблиця 2

Терміновість пологів у жінок по групах, абс. (%)

Пологи	Група обстежених жінок					
	I		II		III	
	Ia n=50	Iб n=50	IIa n=100	IIб n=100	IIIa n=30	IIIб n=30
Передчасні	12 (24)*	11 (22)*	14 (14) Δ	15 (15) Δ	9 (30)	9 (30)
Термінові	35 (70)*	37 (74) Δ	82 (82) Δ	80 (80) Δ	20 (66,7)	20 (66,7)
Запізнілі	3 (6)*	2 (4)* Δ	4 (4) Δ	5 (5) Δ	1 (3,3)	1 (3,3)

Примітки: * – різниця достовірна відносно II групи; Δ – різниця достовірна відносно III групи; ° – різниця достовірна між підгрупами а і б.

Таблиця 3

Види родорозрішення у жінок по групах, абс. (%)

Пологи	Група обстежених жінок					
	I		II		III	
	Ia n=50	Iб n=50	IIa n=100	IIб n=100	IIIa n=30	IIIб n=30
Вагінальні	15 (30) Δ°	25 (50)* Δ	25 (25) Δ°	40 (40) Δ	5 (16,7) °	10 (33,3)
Кесарів розтин	35 (70) Δ°	25 (50)* Δ	75 (75) °	60 (60)	25 (83,3) °	20 (66,7)

Примітки: * – різниця достовірна відносно II групи; Δ – різниця достовірна відносно III групи; ° – різниця достовірна між підгрупами а і б.

Цікаво, що в I групі пацієнток з ендокринною безплідністю в анамнезі народилося майже на 20% більше дівчаток, ніж хлопчиків (рис. 2). Тоді, як у II групі пацієнток із безплідністю запального генезу в анамнезі більше народилося хлопчиків. А в III групі пацієнток, які мали поєднану ендокринну і запального генезу безплідність в анамнезі, народилася приблизно однакова кількість хлопчиків і дівчаток.

Далі наведено дані щодо акушерських ускладнень, що відмічалися у всіх групах жінок.

Так, патологія навколоплідного середовища (маловоддя та багатоводдя, ПРПО) відмічалася у всіх групах – від 2% до 21%. Багатоводдя під час вагітності спостерігалось у 10% жінок II і III груп, тоді як у I групі – тільки у 2%. ПРПО виявлявся у кожній п'ятій жінки II групи, та в кожній сьомій – I і III груп. Показник амніальних порушень у II і III групах був збільшеним у 5 разів порівняно з I групою, що свідчить про пряму залежність цих порушень від запального фактора безплідності.

Аналіз термінів настання пологів у жінок обстежених груп (табл. 2) показав, що кожна четверта вагітність у I групі та кожна третя – у III групі закінчилася передчасними пологами

незалежно від методу запліднення. Це свідчить про вагомий вплив як ендокринного, так і запального фактора в анамнезі безплідності на невиношування вагітності.

У всіх групах обстежених жінок відсоток оперативних пологів був високим: 50–70% – у I групі, 60–70% – у II групі, 67–83% – у III групі (табл. 3). Це пояснюється і тривалим обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, і значним відсотком багатоплідних вагітностей як після ДРТ, так і після призначення препаратів для стимуляції овуляції в жінок з ендокринним та поєднаним безпліддям в анамнезі. Звертає на себе увагу і те, що на метод розродження більше впливав метод запліднення, а не фактор безпліддя. Так, частота оперативного розродження у групах пацієнток, вагітність яких наступила внаслідок ДРТ, була на 15–20% вищою, ніж у групах жінок, які завагітніли після консервативно-хірургічного лікування безпліддя, але без ДРТ.

Частота планового кесаревого розтину була високою в усіх групах і сягала 75–85% (табл. 4), а ургентного кесаревого розтину – 15–25% випадків.

Вагінальні пологи у всіх групах жінок мали певні ускладнення (табл. 5), частина з яких при-

Таблиця 4

Терміновість кесаревого розтину в жінок по групах, абс. (%)

Кесарів розтин	Група обстежених жінок					
	I		II		III	
	Ia n=35	Iб n=25	IIa n=75	IIб n=60	IIIa n=25	IIIб n=20
Плановий	30 (85,7)	20 (80)	65 (86,7)	50 (83,3)	20 (80)	15 (75)
Ургентний	5 (14,3)	5 (20)	10 (13,3)	10 (16,7)	5 (20)	5 (25)

Таблиця 5

Ускладнення пологів у жінок по групах, абс. (%)

Ускладнення	Група обстежених жінок					
	I		II		III	
	Ia n=20	Iб n=30	IIa n=35	IIб n=50	IIIa n=10	IIIб n=15
Гострий дистрес плода	2 (10)	2 (6,7)	5 (14,3)	5 (10)	2 (20)	2 (13,3)
Клінічна невідповідність	2 (10)	1 (3,3)	3 (8,6)	3 (6)	1 (10)	1 (6,7)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	1 (5) Δ	2 (6,7)	2 (5,7)	2 (4)	2 (20)	2 (13,3)
Слабкість пологової діяльності	5 (25)*	7 (23,3)	5 (14,3) Δ	6 (12) Δ	3 (30)	5 (30)
Кровотеча у III і ранньому післяпологовому періодах	4 (20)	4 (13,3)	5 (14,3)	6 (12)	2 (20)	3 (20)

Примітки: * – різниця достовірна відносно II групи; Δ – різниця достовірна відносно III групи.

Таблиця 6

Додаткова оперативна допомога в пологах і післяпологовому періоді у жінок по групах, абс. (%)

Вид втручання	Група обстежених жінок					
	I		II		III	
	Ia n=15	Iб n=25	IIa n=25	IIб n=40	IIIa n=5	IIIб n=10
Ручна ревізія	2 (13,3)	2 (8)	4 (16)	5 (12,5)	1 (20)	1 (10)
Інструментальна ревізія	2 (13,3) Δ	2 (8)* Δ	6 (12)	7 (17,5)	1 (20)	2 (20)
Вакуум-екстракція плода	0 (0)	0 (0)Δ	1 (4)	2 (5)	0 (0)	0 (0)

Примітки: * – різниця достовірна відносно II групи; Δ – різниця достовірна відносно III групи.

вела до ургентного оперативного розродження. Так, гострий дистрес плода під час пологів спостерігався у 10% роділь I групи, у 14% – II групи, у 20% – III групи. Клінічна невідповідність розміру голівки і тазу матері під час пологів діагностувалася у 10% пацієнток I і III груп, 8,6% – II групи. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти в 3–4 рази частіше відбувалося в жінок III групи порівняно з I і II групами – відповідно 20%, 6,7% і 5,7%. Лідерами з розвитку слабкості пологової діяльності були жінки I і III груп (відповідно 25% і 30% проти 14% – у II групі). Третій період пологів ускладнювався матковими кровотечами різного генезу в кожній п'ятій жінки I і III груп і кожній сьомій – II групи.

Додаткову оперативну допомогу жінкам у пологах і післяпологовому періоді надавали

доволі часто (табл. 6). Ручну та інструментальну ревізію стінок порожнини матки виконували кожній п'ятій жінці III групи, кожній шостій – II групи, кожній сьомій – I групи.

Післяпологові ускладнення в жінок із різними формами безплідності в анамнезі також часто траплялися (табл. 7). Так, анемія після пологів зустрічалася в кожній третій жінки III групи, кожній четвертій – II групи, кожній п'ятій – I групи. Запальні післяпологові ускладнення (пієлонефрит, субінволюція матки, лохіометра, ендометрит) частіше спостерігалися у породіль II і III груп, які мали в анамнезі перенесені генітальні інфекції. Так, вищезазначені ускладнення відмічалися у 20% жінок III групи, 15% – II групи, 12% – I групи. Зниження лактаційної функції частіше спостерігалось у жінок I і III груп, які мали

Таблиця 7

Післяпологові ускладнення в жінок по групах, абс. (%)

Ускладнення	Група обстежених жінок					
	I		II		III	
	Ia n=50	Iб n=50	IIa n=100	IIб n=100	IIIa n=30	IIIб n=30
Анемія	10 (20) Δ	11 (22) Δ	25 (25) Δ	22 (22) Δ	9 (30)	10 (33,3)
Пієлонефрит	1 (2)	1 (2)* Δ	10 (10)	11 (11)	3 (10)	4 (13,3)
Субінволюція матки	6 (12)	6 (12)	15 (15)	14 (14)	6 (20)	6 (20)
Лохіометра	6 (12) Δ	6 (12)* Δ	15 (15)	14 (14)	6 (20)	6 (20)
Ендометрит	0 (0)	0 (0)	10 (10)	9 (9)	4 (13,3)	3 (10)
Гіпогалактія	6 (12)	7 (14)	8 (8)	8 (8)	5 (16,7)	6 (20)

Примітки: * – різниця достовірна відносно II групи; Δ – різниця достовірна відносно III групи.

Таблиця 8

Маса тіла новонароджених у жінок по групах, абс. (%)

Маса тіла	Група обстежених жінок					
	I		II		III	
	Ia n=51	Iб n=60	IIa n=135	IIб n=105	IIIa n=40	IIIб n=33
До 2500 г	14 (27,5) **	10 (16,7) Δ	40 (29,6) °	15 (14,3) Δ	11 (27,5)	8 (27,3)
2500–4000 г	29 (56,8) °	40 (66,6)*Δ	90 (66,7)°	83 (79) Δ	23 (57,5)	18 (54,5)
Від 4000 г	8 (15,7)*	10 (16,7)*	5 (3,7)	7 (6,7)	6 (15)	7 (18,2)

Примітки: * – різниця достовірна відносно II групи; Δ – різниця достовірна відносно III групи; ° – різниця достовірна між підгрупами а і б.

Таблиця 9

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар у жінок по групах, абс. (%)

Оцінка в балах	Група обстежених жінок					
	I		II		III	
	Ia n=51	Iб n= 60	IIa n=135	IIб n=105	IIIa n=40	IIIб n=33
До 6 балів	6 (11,8)	5 (8,3)*	12 (8,9)	11 (10,4)	5 (12,5)	5 (15,1)
Від 7 до 8 балів	35 (68,6)Δ	46 (76,7)Δ	98 (72,6)	74 (70,5)	30 (75)	22 (66,7)
Від 8 до 9 балів	10 (19,6)	9 (15)	25 (18,5)	20 (19,1)	5 (12,5)	6 (18,2)

Примітки: * – різниця достовірна відносно II групи; Δ – різниця достовірна відносно III групи.

в анамнезі ендокринний фактор безпліддя, зокрема СПКЯ. Відтак, гіпогалактія виявлялася у 20% породіль III групи, 14% – I, 8% – II групи.

Цікавим виявився аналіз стану новонароджених у жінок із різними формами безпліддя в анамнезі.

У зв'язку із застосуванням ДРТ і різних методів стимуляції овуляції для лікування ановуляторного безпліддя, як вже відмічалось вище, спостерігався значний відсоток багатоплідних вагітностей. Так, у I групі було 42% двієнь, у II групі – 35%, у III групі – 33,4% (табл. 8). Тому, при великому відсотку передчасних пологів і народження двієнь, майже кожна третя дитина в усіх трьох групах народилася з масою тіла до 2500 г. Нормальна вага при народженні була у 66% дітей I групи, 80% – II групи, 57% – III групи. Великі плоди частіше народжувалися в жінок I і III груп порівняно з II групою, що пояснюється метаболічними порушеннями в анамнезі та під час вагітності у цих пацієнток. Так, діти з масою тіла від 4000 г були у 16,7% жінок I групи, у 18,2% матерів III групи, лише у 6,7% – II групи.

Аналіз оцінок новонароджених за шкалою Апгар виявив тенденцію до збільшення відсотка дітей з низькою оцінкою (до 6 балів), які потрапили на лікування до відділення інтенсивної

терапії після народження, у жінок III групи порівняно з I і II групами. Так, 15% новонароджених у матерів III групи госпіталізовані до відділення дитячої реанімації, тоді як у I і II групах – відповідно 11,8% і 12%.

Висновки

Таким чином, перебіг пологів та стан новонароджених у жінок із безпліддям різного генезу в анамнезі супроводжується високою частотою акушерських ускладнень (передчасних пологів, передчасного виливу навколоплідних вод, слабкості пологової діяльності, оперативного розродження, народження дітей з малою масою тіла, післяпологових ускладнень), що залежать не тільки від фактора безплідності, але й від методу запліднення.

Наведений клініко-статистичний аналіз свідчить, що жінки, які виношують вагітність після лікування ендокринного, запального та поєднаного генезу безпліддя, становлять групу високого ризику щодо ускладнень перебігу пологів. Відтак, існує нагальна потреба в розробленні спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності в цього контингенту жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ган РЗ. (2014). Особливості фізичного та психомоторного розвитку дітей, які народились в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій. Дисертація ... канд. мед. наук. Київ: 191.
2. Граділь ОГ. (2015). Оваріальний резерв та його гормональна корекція при використанні програм допоміжних репродуктивних технологій. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків: 23.
3. Калугіна ЛВ, Татарчук ТФ. (2018). Нові можливості корекції метаболічних порушень у жінок з СПКЯ. Репродуктивна ендокринологія. 1 (39): 27–32.
4. Молчанова ОВ. (2015). Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок після екстракорпорального запліднення методом інтрацитоплазматичного введення сперматозоїдів у яйцеклітину. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ: 18.
5. Національний консенсус щодо ведення пацієнок з гіперандрогенією (2016). Репродуктивна ендокринологія. 4 (30): 15.
6. Подзолкова НМ, Кузнецова ИВ, Колода ЮА. (2015). Эндокринное бесплодие от программируемого зачатия до экстракорпорального оплодотворения. Москва: Гэотар-Медиа: 109.
7. Сидельникова ВМ. (2009). Эндокринология беременности в норме и при патологии. Москва: Медпресс-информ: 351.
8. Bargiotta A, Diamanti-Kandarakis E. (2012). The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PSOS. The Adv. Endocrinol Metab. 3 (1): 27–47.
9. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E et al. (2014). The polycystic ovary syndrome a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur. J. Endocrinol. 171 (4): 1–29.
10. Pal L. (2014). Polycystic ovary syndrome: current and emerging concepts. New York: Springer: 340.

Сведения об авторах:

Туманова Лариса Евгеньевна — д.мед.н., проф., зав. отделением профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>

Коломиец Елена Владимировна — к.мед.н., ст.н.с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>

Рябенко Елена Павловна — к.мед.н., зав. женской консультации Репродуктивной клиники «Надія». Адрес: г. Киев, ул. М. Кривоноса, 19а.

Молчанова Елена Александровна — к.мед.н., врач женской консультации Репродуктивной клиники «Надія». Адрес: г. Киев, ул. М. Кривоноса, 19а.

Статья поступила в редакцию 21.01.2019 г.; принята в печать 11.06.2019 г.



It is our immense pleasure to invite all of speakers and delegates to «30th European Pediatrics Conference» which is to be held during October 07–08, 2019 in Dublin, Ireland. Through our theme «Current Emerging Trends to save a child», the conference will focus the recent advancements and new pediatric modes that can be enforced to the research and advancement which will take part in the Pediatric medicine, one step further.

The pediatrics 2019 is a non-profit organization and a confederation of national and international Pediatric societies. The main objectives of Pediatrics are to create a global network of Pediatric societies for the exchange of information and knowledge between the societies. The pediatrics 2019 particularly aspires to promote the growth of societies in lower-income countries and to promote the study and teaching of pediatric research in those countries.

Pediatrics Conference 2019

Opportunity to attend the presentations delivered by eminent scientists from all over the world Selected Pediatric research contributions will be published in following Conference Series Journals

<https://europe.pediatricsconferences.org>

УДК 618.39-085]:[618.21.3:159.944]:618.4

Ю.Я. Круть, А.О. Шевченко, В.Г. Сюсюка, І.Ф. Беленічев
Оцінювання впливу комплексної терапії загрози передчасних пологів на особливості стресорезистентності вагітних, акушерські та перинатальні наслідки розродження

Запорізький державний медичний університет, Україна

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):27-31; doi 10.15574/PP.2019.78.27

Вступ. Однією з важливих проблем збереження репродуктивного потенціалу є попередження невиношування вагітності, що потребує детального вивчення для профілактики самовільних викиднів, передчасних пологів і народження маловагових дітей.

Мета — оцінити вплив комплексного лікування вагітних із загрозою передчасних пологів на стресорезистентність їхнього організму, акушерські та перинатальні наслідки розродження.

Пацієнти та методи. Обстежено 85 вагітних у терміні 22–34 тижні. Основну групу становили 43 жінки із загрозою передчасних пологів, які отримували прогестерон натуральний мікронізований та супозиторії Далмаксін (тіотриазолін). Ведення 42 вагітних групи порівняння (жінки із загрозою передчасних пологів) забезпечено згідно із наказом МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624. Вагітним груп дослідження проведено комплексне психологічне обстеження, оцінку рівня інсуліну та кортизолу в сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Результати. Аналіз динаміки рівня тривожності через 7 та 10 днів лікування жінок із груп дослідження виявив зниження рівня ситуативної тривожності, що є маркером емоційної реакції на стресову ситуацію. Однак надалі статистично значуще зниження відмічалось через 2 тижні лікування лише в основній групі ($p < 0,05$). Середні рівні сироваткового кортизолу не мали статистично достовірної ($p > 0,05$) різниці в динаміці лікування. При цьому середній рівень інсуліну становив 15,9 мкМЕ/мл, а за тиждень лікування статистично достовірно зріс до 34,7 мкМЕ/мл ($p < 0,05$). Серед вагітних групи порівняння таких змін не було. У вагітних основної групи в динаміці лікування підвищився інсулін/кортизоловий індекс з 0,027 у.о. до 0,066 у.о. Характерне зростання відмічалось у групі порівняння (0,027 у.о. і 0,033 у.о. відповідно), проте незначно. Аналіз акушерських і перинатальних наслідків розродження засвідчив, що частота передчасних пологів становила 23,8% у групі порівняння і значно перевищувала показник основної групи (14,0%). Показник перинатальної захворюваності у групі порівняння становив 40,5% і був статистично достовірно ($p > 0,05$) вищим порівняно з основною групою (14,0%).

Висновки. За результатами дослідження встановлено позитивний вплив запропонованого комплексного лікування вагітних із загрозою передчасних пологів на гормональний баланс. А це, своєю чергою, підвищує стресорезистентність організму вагітних. Застосування комплексу препаратів прогестерон натуральний мікронізований та супозиторіїв Далмаксін у вагітних із загрозою передчасних пологів сприяє зниженню її частоти (14,0% проти 23,8%), а також позитивно впливає на показник перинатальної патології (14,0% проти 40,5%), що дає підстави рекомендувати запропоновану схему.

Ключові слова: вагітність, загроза передчасних пологів, гормони, стресорезистентність, лікування, прогестерон, Далмаксін.

Assessment of the effect of complex therapy of threatened preterm labor on features of stress resistance of pregnant women, obstetrical and perinatal consequences of delivery

Yu. Ya. Krut, A. O. Shevchenko, V. G. Syusyuka, I. F. Belenichev

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Introduction. One of the important problems in preserving reproductive potential is the prevention of miscarriage of pregnancy, which requires more detailed study in order to prevent spontaneous miscarriages, premature births and the birth of children with low birthrate.

Purpose — to evaluate the effect of combined treatment of pregnant women with the threatened preterm labor on the stress-resistance of their organism, obstetric and perinatal effects of delivery.

Patients and methods. The study involved 85 pregnant women at 22–34 weeks of pregnancy. The main group included 43 women with threatened preterm labor receiving natural progesterone and Dalmaksin (thiotriazolini). Conduction of 42 pregnancies of women from comparative group (women with preterm labor) was according with the current MOH Order No. 624 dated November 3, 2008. For pregnant women a comprehensive psychological examination and an assessment of the level of insulin and cortisol in serum using the immunoassay method were conducted.

Results. Describing the dynamics of anxiety levels after 7 and 10 days of therapy, women in the study group experienced a decrease in the level of SA, which is a marker of emotional stress response. However, later, a statistically significant decrease only in the main group after 2 weeks of treatment was established ($p < 0,05$). The mean serum cortisol levels did not have a statistically significant ($p > 0,05$) difference in treatment dynamics. But average insulin level was 15.9 $\mu\text{M}/\text{ml}$, and after one week of treatment statistically significantly increased to 34.7 $\mu\text{Me}/\text{ml}$ ($p < 0,05$). There were no such changes among pregnant women in the comparison group. Also, an increase in insulin / cortisol index in the dynamics of treatment in pregnant women in the main group with 0,027 U.M. to 0,066 UM was established. A similar growth occurred in the comparison group (0.027 U and 0.033 U.M., respectively) too, but its increase was not significant. The analysis of obstetric and perinatal consequences of delivery shows that the preterm labor birth rate was 23.8% in comparison group and significantly exceeded the indicator of the main group (14.0%). The percentage of perinatal morbidity in the comparison group was significantly ($p > 0,05$) higher and was 40.5% in comparison with the main group (14.0%).

Conclusions. The results of the study allowed to establish the positive effect of the proposed comprehensive treatment of pregnant women with the threat of premature birth on the hormonal balance, which helps to increase the stress-resistance of the organism of pregnant women. The use of natural progesterone and Dalmaksin complex in pregnant women with a threat of preterm labor contributed to a decrease in their frequency (14.0% vs. 23.8%), and a positive effect on the percentage of perinatal pathology (14.0% vs. 40.5%), which gives every reason to recommend the proposed scheme of treatment.

Key words: pregnancy, threat of preterm labor, hormones, stress-resistance, treatment, progesterone, Dalmaksin.

Оценивание влияния комплексной терапии угрозы преждевременных родов на особенности стрессорезистентности беременных, акушерские и перинатальные исходы родоразрешения

Ю.Я. Круть, А.А. Шевченко, В.Г. Сюсюка, И.Ф. Беленичев

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Введение. Одной из важных проблем сохранения репродуктивного потенциала является предупреждение невынашивания беременности, что требует детальнейшего изучения с целью профилактики самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и рождения маловесных детей.

Цель — оценить влияние комплексного лечения беременных с угрозой преждевременных родов на стрессоустойчивость их организма, акушерские и перинатальные исходы родоразрешения.

Пациенты и методы. Обследованы 85 беременных в сроке 22–34 недели. Основную группу составили 43 женщины с угрозой преждевременных родов, которые получали прогестерон натуральный микронизированный и суппозитории Далмаксин (тиотриазолин). Ведение 42 беременных группы сравнения (женщины с угрозой преждевременных родов) осуществлено в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины от 03.11.2008 г. № 624. Беременным групп исследования проведены комплексное психологическое обследование, оценка уровня инсулина и кортизола в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Анализ динамики уровня тревожности через 7 и 10 суток лечения женщин из групп исследования показал снижение уровня ситуативной тревожности, что является маркером эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию. Однако в дальнейшем статистически значимое снижение наблюдалось через 2 недели лечения только в основной группе ($p < 0,05$). Средние уровни сывороточного кортизола не имели статистически достоверной ($p > 0,05$) разницы в динамике лечения. Средний уровень инсулина составил 15,9 мкМЕ/мл, а через неделю лечения статистически достоверно увеличился до 34,7 мкМЕ/мл ($p < 0,05$). Среди беременных группы сравнения таких изменений не было. У беременных основной группы в динамике лечения повысился инсулин/кортизоловый индекс с 0,027 у.е. до 0,066 у.е. Характерный рост наблюдался и в группе сравнения (0,027 у.е. и 0,033 у.е. соответственно), но незначительно. Анализ акушерских и перинатальных исходов родоразрешения засвидетельствовал, что частота преждевременных родов составила 23,8% в группе сравнения, что значительно превышало показатель основной группы (14,0%). Показатель перинатальной заболеваемости в группе сравнения составил 40,5% и был статистически достоверно ($p > 0,05$) выше по сравнению с основной группой (14,0%).

Выводы. Результаты проведенного исследования позволили установить положительное влияние предложенного комплексного лечения беременных с угрозой преждевременных родов на гормональный баланс. А это, в свою очередь, повышает стрессорезистентность организма беременных. Применение комплекса препаратов прогестерон натуральный микронизированный и Далмаксин у беременных с угрозой преждевременных родов способствует снижению ее частоты (14,0% против 23,8%), а также положительно влияет на показатель перинатальной патологии (14,0% против 40,5%), что позволяет рекомендовать предложенную схему.

Ключевые слова: беременность, угроза преждевременных родов, гормоны, стрессорезистентность, лечение, прогестерон, Далмаксин.

Вступ

Однією з важливих проблем збереження репродуктивного потенціалу є попередження невиношування вагітності (НВ), що потребує детального вивчення для профілактики самовільних викиднів, передчасних пологів і народження маловагових дітей. Недоношені діти — це основний «внесок» у показники перинатальної захворюваності та смертності, на їх долю припадає близько 60–75% зазначеної патології [5]. Загрозу переривання вагітності внаслідок незрозумілих причин вбачають у дії стресових факторів різного походження. Існують певні психологічні особливості, що стають передумовою переривання вагітності [3]. У жінок із НВ формується стрессосимптоматичне характерологічне коло, що підсилює негативні переживання та емоційні коливання, які, своєю чергою, підсилюють соматичну симптоматику [10, 11]. Один із механізмів, що створює оптимальні умови для розвитку плода під час вагітності, — це фізіологічні зміни в ендокринній системі [3, 7]. Однак фізіологічні зміни, обумовлені вагітністю, у поєднанні з емоційним стресом і ускладненнями, можуть приводити до змін у гормональному та біохімічному статусі жінки [16].

Мета дослідження — оцінити вплив комплексного лікування вагітних із загрозою

передчасних пологів (ЗПП) на стрессорезистентність їхнього організму, акушерські та перинатальні наслідки розродження.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 85 вагітних у терміні 22–34 тижні, які перебували на базі КЗ «Обласний перинатальний центр» ЗОР (КЗ «ОПЦ» ЗОР) та отримували лікування з приводу ЗПП. Пацієнтки спостерігалися в динаміці лікування, а також були розроджені у КЗ «ОПЦ» ЗОР. Основну групу становили 43 жінки з одноплідною вагітністю та ЗПП, які отримували прогестерон натуральний микронізований по 100 мг 2 рази на добу вагінально (тривалість курсу індивідуальна) та супозиторії Далмаксин (тиотриазолін) 200 мг 1 раз на добу ректально впродовж перших 7–10 діб із моменту госпіталізації. Слід зазначити, що прогестерон натуральний микронізований має давню історію застосування в акушерсько-гінекологічній практиці з доведеною високою ефективністю, у т.ч. при НВ. Він має доведений профіль безпеки для довготривалого використання у вагітних [1, 4–6]. Застосування тиотриазоліну у вагітних свідчить як про його виражений гепатопротекторний, так і про імуномодуючий ефект за рахунок нормалізації показників цитокінового профілю [14]. Тиотриазолін,

своєю чергою, попереджає окислювальну модифікацію білкових структур рецепторів, іонних каналів, ферментів, факторів транскрипції, нормалізує зрушення редокс-регуляції в умовах окислативного стресу [12]. Крім того, за даними численних і багаторічних доклінічних досліджень, тіотриазолін виявляє високу кардіопротективну, протиішемичну, антиоксидантну, гепатопротекторну, репаративну та антиапоптотичну активність [2].

Ведення 42 вагітних групи порівняння (жінки з одноплідною вагітністю та ЗПП) здійснювали згідно з наказом МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624.

Середній вік пацієнток основної групи становив $28,5 \pm 0,9$ року, а групи порівняння — $27,1 \pm 0,8$ року. Рівень ситуативної (СТ) та особистісної тривожності (ОТ) оцінювали за шкалою Ч.Д. Спілбергера, адаптованою Ю.Л. Ханіним [1, 20]. З метою оцінки активності стресореалізуючих систем визначали рівень кортизолу та інсуліну в сироватці крові жінок із подальшим підрахунком інсулін/кортизолового індексу. Кількісну оцінку концентрації гормонів у плазмі крові визначали в динаміці лікування методом імуноферментного аналізу з використанням відповідних тест-системи.

Критерієм виключення були тяжкі соматичні захворювання. З кожною вагітною провели бесіду про доцільність додаткових методів дослідження та отримали згоду на їх проведення. Дослідження виконали відповідно до сучасних вимог морально-етичних норм щодо правил ICH/GCP, Гельсінської декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положень законодавчих актів України.

Варіаційно-статистичну обробку результатів здійснювали з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., № AXXR712D833214FAN5) за загальноприйнятими методиками. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінювання СТ та ОТ є одним із надійних та інформативних способів оцінки рівня тривожності. Середній показник рівня як ОТ, так і СТ на момент госпіталізації статистично достовірно між групами не різнився ($p > 0,05$).

Характеризуючи динаміку рівня тривожності через 7 та 10 діб лікування, у жінок із груп дослідження знижувався рівень СТ, яка є мар-

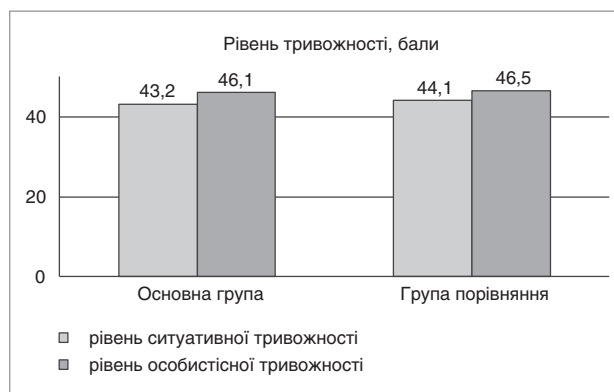


Рис. 1. Рівень ситуативної та особистісної тривожності вагітних із груп дослідження, через 2 тижні лікування, бали

кером емоційної реакції на стресову ситуацію. Однак надалі статистично значуще зниження встановлено через 2 тижні лікування лише в основній групі ($p < 0,05$) (рис. 1).

Під час оцінки рівня кортизолу, інсуліну та інсулін/кортизолового індексу (рис. 2–4) до початку лікування у вагітних із ЗПП статистично достовірної різниці між групами не встановлено ($p > 0,05$).

Відомо, що основним гормоном, який відповідає за довготривалу адаптацію, є кортизол. Середні рівні сироваткового кортизолу не мали статистично достовірної ($p > 0,05$) різниці в динаміці лікування (рис. 2). Відсутність такої різниці, ймовірно, пов'язана з особливістю психоемоційного стану вагітних із ЗПП, зокрема, зі зниженням рівня тривожності тільки через 2 тижні запропонованого лікування. Такі дані підтверджені взаємозв'язком показників СТ і кортизолу у вагітних як основної, так і групи порівняння ($\rho = +0,577$, $p < 0,05$ та $\rho = +0,642$, $p < 0,05$, відповідно). Слід зазначити, що такі взаємозв'язки зберігались і в динаміці лікування в групах дослідження ($\rho = +0,568$, $p < 0,05$ та $\rho = +0,652$, $p < 0,05$, відповідно).

Відомо, що внаслідок дії на організм екстремальних факторів неспецифічні реакції стресу

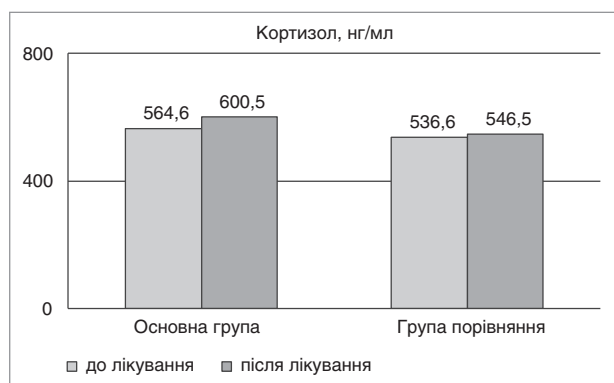


Рис. 2. Рівень кортизолу у вагітних із загрозою передчасних пологів, нг/мл

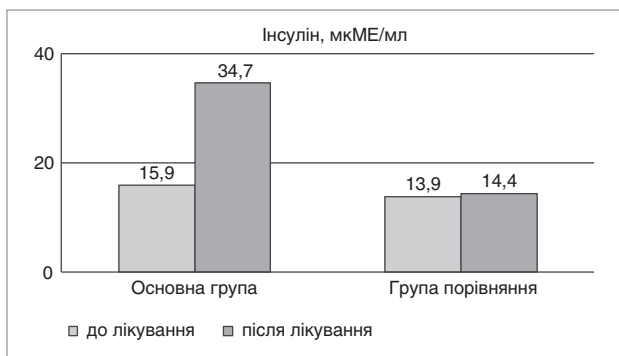


Рис. 3. Рівень інсуліну у вагітних із загрозою передчасних пологів, мкМЕ/мл

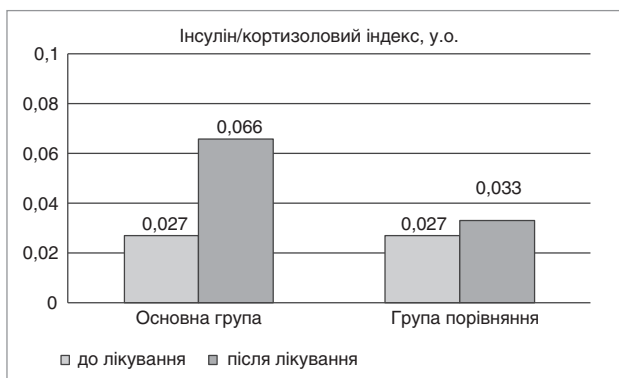


Рис. 4. Інсулін/кортизоловий індекс у вагітних із загрозою передчасних пологів, у.о.

насамперед спрямовані на стимуляцію енергетичного обміну та забезпечення пристосувальних реакцій. Катехоламіни та глюкокортикостероїди, активуючи катаболічні процеси, приводять до гіперглікемії – однієї з початкових реакцій субстратного енергозабезпечення. Як наслідок – у крові на деякий час підвищується рівень інсуліну. Цей фізіологічний механізм запобігає подальшій тератогенній дії глюкози, що циркулює в кров'яному руслі та знижує рівень стресу [15, 17].

Подібна адаптивна реакція спостерігалась у вагітних основної групи дослідження в динаміці лікування (рис. 3). Так, середній рівень інсуліну становив 15,9 мкМЕ/мл, а через тиждень лікування статистично достовірно зріс до 34,7 мкМЕ/мл ($p < 0,05$). Таких змін серед вагітних групи порівняння не було.

Відомо, що зменшення енергодефіциту сприяє оптимізації процесів пристосування за рахунок збільшення адаптаційних резервів та знижує напруженість загальних адаптивних систем [9]. Свідченням тому є підвищення інсулін/кортизолового індексу в динаміці лікування у вагітних основної групи з 0,027 у.о. до 0,066 у.о. (рис. 4). Характерне зростання відмічалось у групі порівняння (0,027 у.о. та 0,033 у.о. відповідно), проте незначно.

Аналіз акушерських і перинатальних наслідків розродження свідчить про вищий термін гестації та гестаційний вік новонароджених в основній групі ($38 \pm 1,5$ тижня) проти відповідного показника групи порівняння ($37,2 \pm 2,5$ тижня). Передчасними пологами завершилися 23,8% вагітностей групи порівняння, що перевищувало показник основної групи (14,0%). Серед жінок із передчасними пологами переважав термін 35–36 тижнів, що незначно впливало на зниження антропометричних показників при народженні. Дуже ранні передчасні пологи (до 28 тижнів) в основній та групі порівняння, завдяки своєчасному скеруванню пацієнток і призначеному лікуванню, відсутні. Однак слід зазначити, що показник перинатальної захворюваності у групі порівняння становив 40,5% і був статистично достовірно ($p > 0,05$) вищим порівняно з основною групою (14,0%). У структурі захворювань групи порівняння провідними були: недоношеність (23,8%), неонатальна жовтяниця (29,3%), неонатальна енцефалопатія (12,2%), синдром дихальних розладів переважно I типу (14,6%), внутрішньошлункові крововиливи (4,8%) та ретинопатія недоношених (2,4%). В основній групі частота недоношених новонароджених становила 14,0%, серед яких у 9,3% відмічалась неонатальна жовтяниця.

Отже, основний механізм політропної органопротективної дії тіотриазоліну (Далмаксину) – антиоксидантний. Він реалізується за рахунок регуляції продукції активних форм кисню, нормалізації тіол-дисульфідної системи тощо [2]. Гальмуючи надлишок АФК та NO при багатьох патологічних станах (гіпоксія, ішемія, стрес, запалення), Далмаксін (тіотриазолін) стримує процеси окислювальної модифікації білкових фрагментів рецепторно-іоноформних комплексів, тим самим попереджує десентинізацію рецепторів (адрено-; ГАМК; естрогенових) [8]. З огляду на те, що практично всі захворювання супроводжуються розвитком оксидативного стресу в органах і тканинах, у т.ч. при НВ, про що свідчать результати наших попередніх досліджень [8], комплексне застосування препаратів прогестерон натуральний мікронізований і супозиторіїв Далмаксін впливає на патогенетичні ланки НВ і відповідно поліпшує результати лікування.

Висновки

Результати проведеного дослідження вказують на позитивний вплив запропонованого

комплексного лікування вагітних із ЗПП на гормональний баланс. А це, своєю чергою, підвищує стресорезистентність організму вагітних.

Застосування комплексу препаратів прогестерон натуральний мікронізований та супозиторіїв Далмаксін у вагітних із ЗПП сприяє зни-

женню її частоти (14,0% проти 23,8%), а також позитивно впливає на показник перинатальної патології (14,0% проти 40,5%), що дає всі підстави рекомендувати запропоновану схему.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Астахов ВМ, Бацылева ОВ, Пузь ІВ. (2016). Психодіагностика в репродуктивній медицині. Вінниця: ООО «Нилан-ЛТД»: 380.
2. Беленічев ІФ, Визир ВА, Мамчур ВІ, Курята АВ. (2019). Место тиотриазолина в галереє сучасних метаболітопротних лікарських засобів. Запорізький медичний журнал. 21; 1 (112): 118—128.
3. Венцівська ІБ, Майданник ОФ, Вітовський ЯМ. (2010). Вплив психоемоційного навантаження на перебіг вагітності. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України: 20—24.
4. Мельниченко ГА і др. (2008). Применение глюкокортикоидов во время беременности. Вестник репродуктивного здоровья. 1—2: 7—17.
5. МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України» (2018). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік. Київ: МВЦ «Медінформ»: 458.
6. Огородник АО, Бутенко ЛП, Ліманська АЮ, Давидова ЮВ. (2017). Ефективність застосування Утрожестану при вкороченні шийки матки. Перинатологія і педіатрія. 3 (71): 60—64.
7. Потапов ВО, Чуగుнов ВВ, Сюсюка ВГ, Губа НО, Котлова ЮВ. (2017). Дослідження психологічного стану вагітних з урахуванням психосоматичного компоненту: навчальний посібник. Дніпро; Запоріжжя: ТОВ «Карат»: 126.
8. Пустотина ОА. (2006). Препараты прогестерона в комплексной терапии угрозы преждевременных родов. Эффективная фармако-терапия в акушерстве и гинекологии. 1: 16—17.
9. Руднева ОД. (2013). Преждевременные роды: джунгли контраверсий. Коллегиальное обсуждение проблемы. Здоровье женщины. 6: 42—46.
10. Серова ОФ, Фарин Д, Тапильская НИ. (2014). Новые подходы к профилактике и ведению преждевременных родов. Репродуктивна ендокринологія. 1 (15): 70—76.
11. Сидельникова ВМ. (2007). Эндокринология беременности и норме и при патологии. Москва : МЕДпресс-информ: 352.
12. Сюсюка ВГ, Абрамов АВ, Беленічев ІФ. (2015). Стан окислювально-антиоксидантного гомеостазу вагітних з невиношуванням в анамнезі на етапі санаторного оздоровлення. Медична гідрологія та реабілітація. 13; 1—3: 42—47.
13. Удовиченко С, Форкерт І. (2017). Стрес і його роль у виснаженні резервно-компенсаторних можливостей організму хворих на гіпертонічну хворобу. Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей. Відп. за вип. М.В. Погорелов. Суми: СумДУ: 268.
14. Хломов КД, Ениколопов СН. (2007). Влияние психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей на течение беременности женщин с угрозой прерывания. Сибирский психологический журнал. 26: 148—153.
15. Хломов КД, Ениколопов СН. (2007). Исследование психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей беременных с угрозой прерывания. Перинатальная психология и психология родительства. 3: 38—49.
16. Шостак ВА. (2016). Фетоплацентарная недостаточность: возможности фармакотерапии. Медицинские новости. 10: 40—43.
17. Яцишин НГ. (2006). Корекція окремих імунологічних показників та функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з непліддям ендокринного генезу в анамнезі. Галицький лікарський вісник. 1: 93—95.
18. Akinloye O et al. (2013). Cortisol plays central role in biochemical changes during pregnancy. Int. J. Med. Biomed Res. 2 (1): 3—23.
19. Dodd JM et al. (2009). The role of progesterone in prevention of preterm birth. Int. J. Womens Health. 1: 73—84.
20. Garcia-Blanco A, Diago V, Serrano De La Cruz V et al. (2017). Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? Psychoneuroendocrinology. 83: 216—217.

Сведения об авторах:

Круть Юрий Яковлевич — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.

Шевченко А.О. — ассистент каф. акушерства и гинекологии Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.

Сюсюка Владимир Григорьевич — к.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26. <https://orcid.org/0000-0002-3183-4556>

Беленічев І.Ф. — каф. акушерства и гинекологии Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.

Статья поступила в редакцию 13.02.2019 г.; принята в печать 20.06.2019 г.

О.Є. Абатуров, Л.І. Вакуленко

Прогнозування хронічного перебігу пієлонефриту у дітей

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

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):32-37; doi 10.15574/PP.2019.78.32

Актуальність. Визначення факторів, що спричиняють формування і прогресування хронічного пієлонефриту (ХПН) в дітей, забезпечує своєчасне проведення відповідних лікувальних та профілактичних заходів, які дають змогу уповільнити прогресування хронічної хвороби нирок і поліпшити прогноз захворювання.

Мета — визначити прогностичні фактори розвитку ХПН у дітей для проведення ранньої діагностики та своєчасного лікування.

Пацієнти та методи. Проаналізовано 176 випадків ХПН у дітей віком від 1 до 18 років. Групу порівняння становили 74 дитини з гострим пієлонефритом, які одужали. Для виявлення провідних прогностичних факторів ризику розвитку ХПН у дітей та визначення найбільш інформативних показників застосовано теорему Байєса і послідовний (секвенційний) аналіз Вальда з оцінкою інформативності ознак за розрахованою мірою Кульбака (I). Інформативною вважали ознаку з коефіцієнтом I більше 0,5.

Результати. Високу прогностичну інформативність для розвитку ХПН у дітей мають 11 клініко-лабораторних факторів ризику: аномалії розвитку сечової системи, порушення уродинаміки (міхурово-сечовідний рефлюкс), затяжний перебіг першого епізоду пієлонефриту або рецидив протягом 3 місяців; наявність більше 5 стигм дизембріогенезу; урогенітальний мікоплазмоз у дівчаток; артеріальна гіпертензія; нормохромна анемія в дебюті захворювання; нейрогенний сечовий міхур / енурез; оксалатна дисметаболічна нефропатія з екскрецією оксалату кальцію більше 1,5 мг/кг/добу; гідронефроз; супутні хронічні вогнища інфекції. Для найбільш інформативних прогностичних ознак ХПН розраховано діагностичні коефіцієнти, підсумовуючи які накопичують діагностичну інформацію. Підставляючи отримані під час обстеження хворого діагностичні симптоми в таблицю, розраховують суму відповідних їм діагностичних коефіцієнтів. При сумі діагностичних коефіцієнтів (+13) прогнозують імовірний розвиток ХПН із вірогідністю помилки $\leq 5\%$ ($p < 0,05$); при сумі діагностичних коефіцієнтів (+20) імовірність прогнозу становить 99% ($p < 0,01$), при сумі діагностичних коефіцієнтів менше (+13) і більше (-13) роблять висновок про недостатність інформації для прийняття рішення про ймовірний розвиток ХПН із заданим рівнем помилки (негативну відповідь).

Висновки. Розроблена прогностична таблиця може бути використана для визначення ймовірності розвитку ХПН у дітей віком від 1 до 18 років.

Ключові слова: діти, хронічний пієлонефрит, хронічна хвороба нирок, фактори ризику, прогнозування.

Prediction of chronic pyelonephritis course in children

O.Ye. Abatur, L.I. Vakulenko

SI «Dnipropetrovsk medical academy of Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

Introduction. Defining factors which promote development and progressing of chronic pyelonephritis (CPN) in children is provided by timely taking preventive and adequate treatment measures, which will improve the prognosis of the disease and reduce the progression of chronic kidney disease.

Purpose — defining predictive factors for development of CPN in children for carrying out early diagnostics and timely treatment.

Patients and methods. The analysis of 176 chronic pyelonephritis cases in children aged from 1 to 18 years has been made. Group of comparison included 74 children with acute pyelonephritis resulted in recovery. To reveal leading predictive risk factors for development of CPN in children and to define the most informative indices, Bayes theorem and sequential Wald analysis with the assessment of informative value of signs, calculated by Kullback's measure were used (I). The sign with the coefficient 1 and more than 0.5 was considered to be informative.

Results. Of high predictive informative value for the development of chronic pyelonephritis in children were 11 clinical-laboratory risk factors: abnormalities of urinary system, urodynamic disorders (vesico-urinary reflux), lingering course of the first episode of pyelonephritis or relapse during 3 months; presence of more than 5 dysembryogenic stigmas; urogenital mycoplasmosis in girls; arterial hypertension; normochromal anemia in the disease onset; neurogenic cyst / enuresis; oxalate dysmetabolic nephropathy with excretion of calcium oxalate more than 1,5 mg/kg/daily; hydronephrosis; concomitant chronic foci of infection. For more informative predictive signs of chronic pyelonephritis there were calculated diagnostic coefficients in their summing-up, diagnostic information can be accumulated. Inserting diagnostic symptoms obtained on patient's examination in the table, one can calculate the total of corresponding diagnostic coefficients. In the total of diagnostic coefficients equal to (+13), a probable development of chronic pyelonephritis with probability of error $\leq 5\%$ ($p < 0,05$) is predicted; in the total of diagnostic coefficients equal to (+20) the probability of prognosis is 99% ($p < 0,01$). If the total of diagnostic coefficients is less than (+13) and more than (-13), the conclusion is drawn about insufficient amount of information to make a decision about a probable development of chronic pyelonephritis with the set level of error (negative response).

Conclusions. Predictive table can be used for defining probability of chronic pyelonephritis development in children aged from 1 to 18 years.

Key words: children, chronic pyelonephritis, chronic kidney disease, risk factors, prognosis.

Прогнозирование хронического течения пиелонефрита у детей

А.Е. Абатуров, Л.И. Вакуленко

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

Актуальность. Определение факторов, способствующих формированию и прогрессированию хронического пиелонефрита у детей, обеспечивает своевременное проведение соответствующих лечебных и профилактических мероприятий, которые позволяют улучшить прогноз заболевания и снизить прогрессирование хронической болезни почек.

Цель — определить прогностические факторы развития хронического пиелонефрита у детей для проведения ранней диагностики и своевременного лечения.

Пациенты и методы. Проанализированы 176 случаев хронического пиелонефрита у детей от 1 до 18 лет. Группу сравнения составили 74 ребенка с острым пиелонефритом, которые выздоровели. Для выявления ведущих прогностических факторов риска развития ХПН у детей и определения наиболее информативных показателей применена теорема Байеса и последовательный (секвенциальный) анализ Вальда с оценкой информативности признаков по рассчитанной мере Кульбака (I). Информативным считали признак с коэффициентом I более 0,5.

Результаты. Высокую прогностическую информативность для развития ХПН у детей имеют 11 клинико-лабораторных факторов риска: аномалии развития мочевой системы, нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс), затяжное течение первого эпизода пиелонефрита или

рецидив в течение 3 месяцев; наличие более 5 стигм дизембриогенеза; урогенитальный микоплазмоз у девочек; артериальная гипертензия; нормохромная анемия в дебюте заболевания; нейрогенный мочевой пузырь / энурез; оксалатная дисметаболическая нефропатия с экскрецией оксалата кальция более 1,5 мг/кг/сутки; гидронефроз; сопутствующие хронические очаги инфекции. Для наиболее информативных прогностических признаков ХПН рассчитаны диагностические коэффициенты, при суммировании которых накапливают диагностическую информацию. Подставляя полученные при обследовании больного диагностические симптомы в таблицу, рассчитывают сумму соответствующих им диагностических коэффициентов. При сумме диагностических коэффициентов (+13) прогнозируется вероятное развитие хронического пиелонефрита с вероятностью ошибки $\leq 5\%$ ($p < 0,05$); при сумме диагностических коэффициентов (+20) вероятность прогноза составляет 99% ($p < 0,01$); при сумме диагностических коэффициентов меньше (+13) и больше (-13) делается вывод о недостаточности информации для принятия решения о вероятном развитии ХПН с заданным уровнем ошибки (отрицательный ответ).

Выводы. Прогностическая таблица может быть использована для определения вероятности развития ХПН у детей в возрасте от 1 до 18 лет.

Ключевые слова: дети, хронический пиелонефрит, хроническая болезнь почек, факторы риска, прогнозирование

Вступ

Останніми роками в багатьох країнах світу спостерігається стійке збільшення частоти ниркових захворювань у різних вікових групах, починаючи з періоду новонародженості [12, 20, 25]. Численні літературні дані свідчать про те, що хронічний пієлонефрит (ХПН) є найчастішою причиною формування хронічної хвороби нирок (ХХН) та інвалідності [24]. При цьому відмічається брак специфічних і, водночас, доступних для застосування в повсякденній клінічній практиці діагностичних методів для прогнозування розвитку хронічного процесу в тубуло-інтерстиціальній тканині нирок [6, 17].

Актуальність проблеми пієлонефриту визначається й тим, що він є найчастішим захворюванням сечової системи у всіх вікових групах [1, 6, 25]. За останні десятиріччя значно змінився патоморфоз ХПН – майже у 2–2,5 разу збільшилася кількість латентних і малосимптомних форм, рідше настає повна ремісія, інтенсивніше розвивається вторинне зморщування нирок зі зниженням їхніх гомеостатичних функцій [24, 25]. Ці особливості сучасного перебігу захворювання відносяться повною мірою не тільки до ускладнених, але й до неускладнених форм пієлонефриту (ПН).

Захворювання нирок на ранніх стадіях часто мають безсимптомний перебіг, виявляються при обстеженні з приводу супутніх захворювань та можуть бути оборотними. Невміння розпізнати ХХН призводять до недооцінювання її наслідків і ускладнень [25].

Визначення факторів, що зумовлюють формування і прогресування ХПН у дітей, забезпечує своєчасне проведення відповідних лікувальних та профілактичних заходів, що дозволять уповільнити прогресування ХХН і поліпшити прогноз захворювання.

Мета дослідження – визначити прогностичні фактори розвитку ХПН у дітей для проведення ранньої діагностики та своєчасного лікування.

Матеріали та методи дослідження

Нами проаналізовано 176 випадків ХПН у дітей віком від 1 до 18 років, які перебували на стаціонарному обстеженні й лікуванні у відділенні нефрології КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Групу порівняння становили 74 дитини з гострим ПН, які одужали. Усім хворим в умовах стаціонару проведено загальноклінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Дослідження виконано відповідно

Таблиця 1

Супутня патологія з боку сечовидільної системи в обстежених дітей

Супутня патологія	Усього		Хлопчики		Дівчатка	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дисметаболическа нефропатія (ДМН)	93	54,1	51	29,7	42	24,4
Міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР)	57	33,1	37	21,5	20	11,6
Нейрогенна дисфункція сечового міхура	48	27,9	14	8,1	28	16,3
Нефроптоз	36	20,9	16	9,3	20	11,6
Подвоєння чашково-мискової системи (ЧМС)	32	18,6	19	11,1	13	7,6
Гіпоплазія та аплазія нирок	24	14,0	11	6,4	13	7,6
Полікістоз	18	10,5	12	7,0	6	3,5
Гідронефроз	18	10,5	16	9,3	2	1,2
Синдром Фрейлі	15	8,7	3	1,7	12	7,0
Дистопія нирок	9	5,2	3	1,7	6	3,5
Мегауретер	7	4,1	5	2,9	2	1,2
Сечокам'яна хвороба	6	3,5	2	1,2	4	2,3

Таблиця 2

Високоінформативні фактори ризику розвитку хронічного пієлонефриту в дітей

Фактор ризику	Наявність ознаки (так/ні)	Діагностичний коефіцієнт (ДК)	I
Аномалії розвитку сечової системи (подвоєння ЧМС і сечоводів, гіпоплазія нирок, мегауретер)	Так Ні	17,8 -2,0	3,29
Затяжний перебіг першого епізоду пієлонефриту або рецидив протягом 3 місяців	Так Ні	15,6 -0,3	2,73
Наявність більше 5 стигм дизембріогенезу	Так Ні	15,1 -1,6	2,34
Артеріальна гіпертензія в дебюті пієлонефриту	Так Ні	11,3 -0,9	1,02
ДМН оксалатна більше 1,5 мг/кг/добу	Так Ні	7,3 -1,1	0,8
Порушення уродинаміки (МСР)	Так Ні	11,1 -0,6	0,78
Нормохромна анемія в дебюті захворювання	Так Ні	6,7 -0,9	0,67
Мікоплазмоз уrogenітальний (у дівчаток)	Так Ні	13,0 -0,4	0,65
Нейрогенний сечовий міхур, енурез	Так Ні	6,0 -1,1	0,63
Хронічні вогнища інфекції (хронічний тонзиліт, хронічний гінгівіт, лямбліоз)	Так Ні	3,2 -2,4	0,64
Гідронефроз	Так Ні	11,5 -0,3	0,57

до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений етичним комітетом ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Критеріями включення в дослідження були: наявність добровільної інформованої згоди дитини та її батьків (або опікунів) на участь у клінічному дослідженні; вік пацієнтів від 1 року до 17 років 11 місяців 29 днів; наявність верифікованих діагнозів гострого ПН та ХПН.

Математичну і статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel 7.0. Цифрові результати статистично оброблені за допомогою методів альтернативного і варіаційного аналізу. Достовірність відмінності оцінено за допомогою параметричного критерію Фішера—Стьюдента. Для виявлення провідних анамнестичних і клінічних прогностичних факторів ризику розвитку ХПН у дітей та визначення найбільш інформативних показників застосовано теорему Баєса і послідовний (секвенційний) аналіз Вальда з оцінкою інформативності ознак за розрахованою мірою Кульбака (I). Інформативною вважали ознаку з коефіцієнтом I більше 0,5.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні факторів ризику ХПН ми звертали увагу на вікові та статеві особливості,

пренатальні, спадково-конституційні дані, екологічні, соціально-побутові, наявність у дітей фонових станів та супутніх патологій, органічних, функціональних чи метаболічних розладів із боку сечовидільної системи (СВС).

Залежно від віку та статі сформовано групи хворих: 1–6 років — 82 дитини (24 хлопчики, 58 дівчаток); 7–10 років — 32 пацієнти (15 хлопчиків, 17 дівчаток), 11–14 років — 28 дітей (12 хлопчиків, 16 дівчаток), 15–17 років — 34 хворі (19 хлопчиків, 15 дівчаток).

Латентний перебіг ХПН відмічався у переважної більшості пацієнтів — 67,4%, в інших захворювання перебігало з рецидивами.

Супутня патологія з боку СВС в обстежених дітей наведена в таблиці 1.

Після аналізу анамнестичних, клінічних та лабораторних ознак для визначення провідних факторів ризику розвитку ХПН математична оцінка інформативності показала, що вік, стать, місце проживання, житлові умови, наявність ХПН у матері, штучне вигодовування, нефроптоз мали низьку прогностичну інформативність у нашому дослідженні ($I < 0,5$). Високу прогностичну інформативність мали фактори ризику, наведені в таблиці 2.

Для найбільш інформативних прогностичних ознак ХПН розраховано діагностичні коефіцієнти (ДК), при підсумовуванні яких накопичують діагностичну інформацію. Підставляючи отримані під час обстеження хворо-

го діагностичні симптоми в таблицю, розраховують суму відповідних їм ДК. При сумі ДК (+13) прогнозують імовірний розвиток ХПН із вірогідністю помилки $\leq 5\%$ ($p < 0,05$); при сумі ДК (+20) імовірність прогнозу становить 99% ($p < 0,01$). Якщо сума ДК менше (+13) і більше (-13) роблять висновок про недостатність інформації для прийняття рішення про ймовірний розвиток ХПН із заданим рівнем помилки (негативну відповідь).

Розроблену прогностичну таблицю можна використовувати для визначення ймовірності розвитку ХПН у дітей віком від 1 до 18 років. Об'єктивні симптоми і синдроми, лабораторні та функціональні показники для роботи з таблицею виявляються і реєструються в дитини під час обстеження з приводу захворювань СВС. При позитивному прогнозі розвитку ХПН з імовірністю 95% і більше пацієнтові проводять загальноприйняті в таких випадках лікувально-профілактичні заходи і відповідне спостереження в диспансерній групі.

Перевірка ефективності прогнозування ризику формування ХПН за запропонованою діагностичною таблицею показала, що збіг прогнозованих результатів із фактичними даними становить для розвитку ХПН (чутливість) 94,1%; для відсутності розвитку ХПН (специфічність) – 86,5%, точність (безпомилковість) прогнозу – 87,2%.

На цей час визначено, що хворі на ПН мають ризики хронічного перебігу та формування ХХН, що значно знижує якість життя в дитячому та дорослому віці [12]. Поряд із традиційними факторами ризику ХПН, серед яких у дитячій популяції пацієнтів із ХХН одними із вагомих є аномалії розвитку СВС, МСР, важливу роль відіграють інші чинники, такі як ДМН, хронічні вогнища інфекції, анемія, артеріальна гіпертензія тощо. Однак до цього часу механізми, покладені в основу асоціації між цими факторами та розвитком хронічного запального процесу в нирках, остаточно не з'ясовані.

У цьому дослідженні виявлено, що пацієнти дитячого віку з ризиком формування ХПН мають передусім вроджені вади розвитку СВС. Ці відомості узгоджуються з попередніми дослідженнями, згідно з якими, аномалії розвитку сечової системи мають місце практично у 50% дітей з інфекціями сечової системи (ІСС) [1]. Вроджені порушення, включаючи вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів та спадкові нефропатії, є причиною приблизно

двох третин усіх випадків ХХН у розвинених країнах [16]. У 40% дітей з пієлонефритом спостерігається МСР, який є однією з провідних причин рецидивного перебігу [23]. Рецидивний перебіг інтерстиціального запалення нирок на фоні МСР ініціює розвиток і прогресування нефросклерозу, призводить до ХХН [1, 5, 27].

У попередньому дослідженні встановлено, що наявність обструкції СВС у дітей у вигляді МСР у поєднанні з декількома вогнищами інфекції, серед яких хронічний тонзиліт – найбільш значущий чинник, призводить до збільшення числа загострень ХП [7].

Безпосередній зв'язок із рецидивами ІСС, МСР, мають порушення сечовипускання у вигляді дисфункції сечового міхура та енурезу [18, 26]. Незважаючи навіть на нетяжкий перебіг останніх, у пацієнтів доволі часто реєструються ускладнення з боку верхніх сечових шляхів та ХХН [22]. Енурез є поширеним захворюванням у дітей, що уражує, за даними різних авторів, близько 15–20% дітей віком 5 років, 5–10% дітей віком 7 років, 5% дітей віком 10 років і 1–3% дітей віком 15 років [15, 26]. Отримані нами дані (енурез частіше реєструвався у дівчаток молодшого віку) збігаються з попередніми дослідженнями [22, 26].

У попередніх дослідженнях показано, що пренатальний гідронефроз належить до значних факторів ризику ІСС, особливо у хлопчиків, хоча деякі питання на сьогодні ще не чітко визначені і дискусійні [28]. Серед усіх факторів гідронефроз у нашому дослідженні мав найменшу прогностичну інформативність.

Відомо, що урогенітальні інфекції, передусім урогенітальний хламідіоз і мікоплазмоз, є супутніми патологіями, що обтяжують перебіг ІСС. Асоціація бактеріальної флори та генітальної інфекції ускладнює перебіг ХПН, особливо в дівчаток, спричиняє формування поєднаних уражень різних відділів, розвиток і збереження уродинамічних порушень, часті рецидиви і прогресування хронічного запального процесу в нирках [13, 14]. За нашими даними, вульвіт мікоплазменної етіології реєструвався у 20,8% дівчаток із ХПН.

Наше дослідження продемонструвало взаємозв'язок між розвитком ХПН та наявністю у хворої дитини більше 5 стигм дизембріогенезу. На думку Лук'яненко Н.С., така кількість стигм дизембріогенезу з великою вірогідністю є ознакою недиференційованої дисплазії сполучної тканини, здатної змінювати клінічні симптоми захворювання і формувати тяжкі

ускладнення із залученням диспластикозалежних органів [4]. Мікроаномалії внутрішніх органів, своєю чергою, є фоном для розвитку інфекційно-запальної патології з тенденцією до затяжного перебігу та хронізації [4].

Наступним фактором ризику ХХН, за нашими даними, є оксалатна ДМН. Отримані нами результати свідчать, що з віком поступово збільшується кількість дітей, які мають поєднання ДМН та ХПН (з 13,9% випадків у дітей віком 0–3 років до 58,3% у дітей віком 11–17 років) [2]. Відомо, що кристалурія є сприятливим фоном розвитку інфекції СВС, ускладненого пієлонефриту, тубуло-інтерстиціальних змін у нирках [9].

За останніми даними, анемія є поширеною супутньою патологією у дітей з ХХН, обумовлена низкою факторів, включаючи порушення еритропоезу, дефіцит заліза і запалення [10, 12, 19, 21]. Анемія при ХХН, як правило, гіпопроліферативна, нормохромна і нормоцитарна, тобто морфологічно не відрізняється від анемії хронічних захворювань [19]. Наші результати, що підтверджують зв'язок між анемією і формуванням ХПН, дають додаткові докази, що підтверджують ці асоціації в дітей.

Відомо, що артеріальна гіпертензія є важливою складовою розвитку ХХН. У випадку ХПН розвивається паренхіматозна форма нефрогенної артеріальної гіпертензії [3, 8]. Якщо ж артеріальна гіпертензія виявляється

в дебюті пієлонефриту, можна думати про аномалії нирок (гіпоплазія, подвоєння тощо), на фоні яких виникає запальне захворювання [3].

Перераховані фактори підтримують запальний процес, спричиняючи затяжний перебіг і ранні рецидиви, викликаючи формування рубців, склерозування паренхіми нирки та прогресування ХХН [16, 24, 27].

Висновки

Таким чином, розроблена прогностична таблиця може бути використана для визначення ймовірності розвитку ХПН у дітей віком від 1 до 18 років.

З урахуванням отриманих результатів дослідження для своєчасної діагностики ХПН у дітей, які належать до групи ризику, доцільно проводити такі заходи: раннє виявлення аномалій розвитку нирок для подальшого диспансерного спостереження та проведення профілактичних заходів; УЗД нирок у перші 3 місяці життя; за показаннями — проведення спеціальних інструментальних та лабораторних методів обстеження; своєчасну корекцію порушень уродинаміки органічного і функціонального характеру; лікування урогенітальних інфекцій у дівчаток; раціональне лікування загострень пієлонефриту та корекцію метаболічних порушень.

Автори зазначають про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисова ТП, Багдасарова ИВ. (2012). Инфекции мочевой системы у детей. Пиелонефрит. Диагностические подходы и лечебная тактика на уровне первичной медико-санитарной помощи. *Здоровье ребенка*. 4 (39): 9–13.
2. Вакуленко ЛІ. (2018). Дисметаболическая нефропатия как фактор ризику розвитку пієлонефриту в дітей. *Здоровье ребенка*. 1 (13): 85–89.
3. Іванов ДД. (2009). Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків: нефрологічний аспект. *Дитячий лікар*. 2 (2): 22–25.
4. Лук'яненко НС, Петрица НА, Кенс КА. (2015). Місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в патології дитячого віку (огляд літератури). *Здоровье ребенка*. 2 (61): 80–85.
5. Макеева НІ, Морозова ОО. (2018). Рівень біологічних маркерів фіброгенезу й ангіогенезу в сечі дітей з везикоуретральним рефлексом. *Здоровье ребенка*. 13 (5). URL: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/46422.
6. Мальцев СВ, Мансурова ГШ. (2012). Инновационный подход к оценке факторов риска развития заболевания почек у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2 (3): 5–11.
7. Просова ЕЕ, Горемыкин ВИ. (2018). Прогнозирование обострений хронического пиелонефрита у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 6 ISSN 2070-7428. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28318>.
8. Савенкова НД. (2017). Нефрогенная артериальная гипертензия у детей и подростков: причины, классификация, диагностика. *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. 62 (4): 43–48. URL: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-4-43-48>.
9. Amancio L, Fedrizzi M, Bresolin NL, Penido MG. (2016). Pediatric urolithiasis: experience at a tertiary care pediatric hospital. *J Bras Nefrol*. 38 (1): 90–98. doi: 10.5935/0101-2800.20160014.
10. Arena S, Iacona R, Impellizzeri P, Russo T, Marseglia L, Gitto E, Romeo C. (2016). Physiopathology of vesico-ureteral reflux. *Ital J Pediatr*. 42: 103. doi: 10.1186/s13052-016-0316-x.
11. Atkinson MA, Xiao R, Kottgen A, Wuhl E, Wong CS, Wuttke M et al. (2019). Furth Genetic Associations of Hemoglobin in Children with Chronic Kidney Disease in the PediGFR Consortium. *Pediatr Res*. 85 (3): 324–328. doi: 10.1038/s41390-018-0148-z.
12. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. (2016). Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J*. 9 (4): 583–591. doi: 10.1093/ckj/sfw047.
13. Cheung KK, Montgomery D, Benjamins LJ. (2015). Prevalence of Sexually Transmitted Infections Among Adolescents Entering Child Protective Services. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 28 (5): 324–326.
14. Frej-Madrzak M, Teryks-Wolyniec D, Jama-Kmieciak A, Sarowska J et al. (2015). Diagnosing Chlamydia Trachomatis Urinary Tract Infections- Preliminary Report. *Adv Clin Exp Med*. 24 (3): 441–445.

15. Haid B, Tekgul S. (2017). Primary and secondary enuresis: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Urol Focus*. 3: 198–206. URL: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.08.010>.
16. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 27 (3): 363–373. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1.
17. Hewitt IK, Montini G. (2011). Pediatric febrile urinary tract infections: the current state of play. *Ital J Pediatr*. 30: 37–57.
18. Jiang R, Kelly MS, Routh JC. (2018). Assessment of pediatric bowel and bladder dysfunction: a critical appraisal of the literature. *J Pediatr Urol*. 14 (6): 494–501. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.08.010.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2 (4): 331–335.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. (2013). KDIGO 2012 Clinical practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 3 (1): 1–150.
21. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, Isaac H, Bhandari S. (2017). Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol*. 18 (1): 345. doi: 10.1186/s12882-017-0688-1.
22. Morin F, Akhavadegan H, Kavanagh A, Moore K. (2018, Apr.). Dysfunctional voiding: Challenges of disease transition from childhood to adulthood. *Can Urol Assoc J*. 12 (4 Suppl. 1): S42–S47. doi: 10.5489/cuaj.5230.
23. Morozova O. (2018). Features of formation and progression of chronic kidney disease in children with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Inter Collegas*. 3 (5): 132–136.
24. Park YS. (2012). Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr*. 55 (10): 367–370.
25. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Koc'vara R, Nijman M, Stein R et al. (2018). EAU Guidelines on Paediatric Urology: 159. ISBN 978-94-92671-01-1.
26. Sousa AS, Veiga ML, Braga AA Carvalho MC, Barroso U Jr. (2016). Enuresis and overactive bladder in children: what is the relationship between these two conditions? *Int Braz J Urol*. 42 (4):798–802. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0579.
27. Yılmaz I, Peru H, Yılmaz FH, Sekmenli T, Ciftci I, Kara F. (2018). Association of vesicoureteral reflux and renal scarring in urinary tract infections. *Arch Argent Meredith*. 116 (4): e542-e547. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e542.
28. Zee RS, Herbst KW, Kim C, McKenna PH, Bentley T, Cooper CS, Herndon CD. (2016). Urinary tract infections in children with prenatal hydronephrosis: A risk assessment from the Society for Fetal Urology Hydronephrosis Registry. *J Pediatr Urol*. 2 (4): 261. e1-7. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.04.024.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Вакуленко Людмила Ивановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Статья поступила в редакцию 18.01.2019 г.; принята в печать 11.06.2019 г.

XIII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»

Вельмишановний(а)

Національна академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Асоціація педіатрів України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Національний медичний університет імені О.О. Богомольця та Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика запрошують Вас взяти участь у роботі XIII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», який відбудеться 9-11 жовтня 2018 року в м. Києві в Конгрес-холі «Президент-готелю».

Відкриття конгресу 9 жовтня 2018 р. о 10.00 годині у Конгрес-холі «Президент Готелю» (вул. Госпітальна, 12).
Реєстрація учасників: 9 жовтня 2018 р. з 8.00 у фойє Конгрес-холу «Президент Готелю» (вул. Госпітальна, 12).
Прізд: станція метро «Палац спорту».

Учасники конгресу мають змогу отримати сертифікат для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії та зарахувати встановлену кількість балів відповідно до «Шкали значень різних видів діяльності лікарів (провізорів) у період між передатестаційними циклами» (Наказ МОЗ від 07.07.2009 р. №484, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 27.07.2009, №693/16709).

Телефони для довідок: +38 050 387-22-83; 044 401-81-33

E-mail: info@pcongress.org.ua

Сайт: www.pcongress.org.ua

УДК 616.248-053.2:616-056.7:615.234

Л.А. Лівшиць¹, П.Ф. Татарський¹, О.В. Городна¹, А.В. Маяковська¹,
Г.П. Волинець¹, Н.Г. Чумаченко², Т.Р. Уманець², В.Ф. Лапшин², Ю.Г. Антипкін²

Поліморфізм гена *ADRB2* як чинник спадкової схильності до розвитку бронхіальної астми та відповіді на терапію салбутамолом

¹Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):38-45; doi 10.15574/PP.2019.78.38

Мета — дослідити асоціацію поліморфізму С79G гена *ADRB2* із ризиком розвитку бронхіальної астми (БА) у дітей, що мешкали в різних умовах забруднення навколишнього середовища, а також змодельувати 3D структури ізоформ білка β₂-адренорецептора, що кодуються поліморфними варіантами гена *ADRB2* (A46G, C79G, та C491T) *in silico*, для передбачення структурно-функціональних властивостей, які можуть впливати на взаємодію із салбутамолом.

Пацієнти та методи. Обстежено 114 дітей віком від 3 до 18 років із БА середньої тяжкості, контрольованого перебігу, які методом рандомізації були розподілені на дві групи: групу I (діти з умовно чистого регіону Києва та Київської області) та групу II (діти з екологічно забрудненого регіону). До групи контролю увійшли 86 неспоріднених здорових дорослих із різних регіонів України.

Поліморфний варіант гена *ADRB2* (C79G) досліджено методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції. Комп'ютерне моделювання за гомологією 3D структури білка β₂-адренорецептора проведено з використанням вебсерверів SWISS-MODEL та I-TASSER, молекулярний докінг здійснено за допомогою програми Auto Dock Vina.

Результати. Встановлено, що частота носіїв поліморфної алелі 79G гена *ADRB2* є статистично вірогідно вищою (p<0,05) у групі обстеження II (69,4%) порівняно з частотою (55,8%) у контрольній групі. За результатами аналізу змодельованої просторової структури білка *ADRB2*, заміни p.16Arg>Gly та p.27Gln>Glu знаходяться в N-кінцевій послідовності і можуть впливати на взаємодію з білками-партнерами, у свою чергу, амінокислотна заміна p.164Thr>Ile локалізована поблизу сайту зв'язування з лігандами і може знижувати афінність салбутамолу до відповідного мутантного рецептора.

Висновки. Поліморфний варіант 79G гена *ADRB2* можна розглядати як фактор спадкової схильності розвитку БА в умовах антропогенного навантаження навколишнього середовища. Мононуклеотидну заміну 491C>T гена *ADRB2* можна розглядати як фармакогенетичний маркер поганої відповіді пацієнта на лікування салбутамолом.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, поліморфізм гена β₂-адренорецептора, салбутамол.

Polymorphism of the *ADRB2* gene as a factor of hereditary susceptibility to the development of asthma and response to salbutamol therapy

L.A. Livshits¹, P.F. Tatarsky¹, O.V. Gorodna¹, A.V. Mayakovskaya¹, G.P. Volynets¹, N.G. Chumachenko², T.R. Umanets², V.F. Lapshin², Yu.G. Antipkin²¹Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine, Kyiv²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to investigate the association of the C79G polymorphism of the *ADRB2* gene with the risk of developing Bronchial asthma (BA) in children living under different environmental conditions and to generate *in silico* 3D structures of β₂-adrenoreceptor isoforms encoded by polymorphic variants of the *ADRB2* gene (A46G, C79G, and C491T) in order to predict conformational changes which can impact the interaction with salbutamol.

Patients and methods. 114 children aged 3 to 18 years with BA of moderate to severe, controlled course, were randomized into two groups: group I (children from conditionally pure region of Kyiv and Kyiv region) and group II (children from ecologically polluted region). The control group climbed 86 unrelated healthy adults from different regions of Ukraine. The polymorphic variant of the *ADRB2* gene (C79G) was investigated by the allelic-specific polymerase chain reaction. The computer modeling of the 3D β₂-adrenergic protein structure homology was performed using SWISS-MODEL and I-TASSER web servers, molecular docking was performed using the AutoDock Vina program.

Results. It was found that the frequency of the polymorphic variant 79G of the *ADRB2* gene carriers is statistically significantly higher (p<0.05) in the group II (69.4%) compared with the control group (55.8%). According to the analysis of the spatial structure of the *ADRB2* protein, it was determined that p.16Arg>Gly and p.27Gln>Glu substitutions localized on the N-terminal sequence, and can affect interaction with protein partners, in turn the amino acid substitution p.164Thr>Ile is localized near the ligand binding site and may reduce the affinity of salbutamol for the corresponding mutant receptor.

Conclusions. The polymorphic variant of 79G of the *ADRB2* gene can be considered as a factor of the hereditary susceptibility of BA development in conditions of environmental anthropogenic loading. The 491C>T *ADRB2* gene mononucleotide substitution can be considered as a pharmacogenetic marker of a poor patient response to treatment with salbutamol.

Key words: asthma, children, polymorphism of β₂-adrenoreceptor gene, salbutamol.

Поліморфізм гена *ADRB2* как фактор наследственной предрасположенности к развитию бронхиальной астмы и ответа на терапию салбутамолом

Л.А. Лившиць¹, П.Ф. Татарский¹, А.В. Городная¹, А.В. Маяковская¹, Г.П. Волинец¹, Н.Г. Чумаченко², Т.Р. Уманец², В.Ф. Лапшин², Ю.Г. Антипкин²¹Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, г. Киев²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — исследовать ассоциацию полиморфизма С79G гена *ADRB2* с риском развития бронхиальной астмы (БА) у детей, проживающих в различных условиях загрязнения окружающей среды, а также смоделировать 3D структуры изоформ белка β₂-адренорецептора, которые кодируются полиморфными вариантами гена *ADRB2* (A46G, C79G, и C491T) *in silico* для прогноза структурно-функциональных свойств, которые могут влиять на взаимодействие с салбутамолом.

Пациенты и методы. Обследовано 114 детей в возрасте от 3 до 18 лет с БА средней тяжести, контролируемого течения, которые методом рандомизации были разделены на две группы: группу I (дети из условно чистого региона Киева и Киевской области) и группу II (дети из экологически загрязненного региона). Группу контроля составили 86 неродственных здоровых взрослых из разных регионов Украины.

Полиморфный вариант гена *ADRB2* (C79G) исследован методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции. Компьютерное моделирование 3D структуры изоформ белка β_2 -адренорецептора проведено с использованием веб-серверов SWISS-MODEL и I-TASSER, молекулярный докинг проведен с использованием программы Auto Dock Vina.

Результаты. Установлено, что частота носителей полиморфного варианта 79G гена *ADRB2* статистически достоверно выше ($p < 0,05$) в группе обследования II (69,4%) по сравнению (55,8%) с частотой в контрольной группе. По результатам анализа смоделированной пространственной структуры белка *ADRB2*, замены p.16Arg>Gly и p.27Gln>Glu находятся в N-концевой последовательности и могут влиять на взаимодействие с белками-партнерами, в свою очередь, аминокислотная замена p.164Thr>Ile локализована вблизи сайта связывания с лигандами и может снижать аффинность сальбутамола к соответствующему мутантному рецептору.

Выводы. Полиморфный вариант 79G гена *ADRB2* может рассматриваться в качестве фактора наследственной предрасположенности развития БА в условиях антропогенной нагрузки окружающей среды. Мононуклеотидная замена 491C>T гена *ADRB2* может рассматриваться в качестве фармакогенетического маркера плохого ответа пациента на лечение сальбутамолом.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, полиморфизм гена β_2 -адренорецептора, сальбутамола.

Вступ

Захворювання органів дихання посідають одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності дитячого віку. Поряд із гострою патологією дихальних шляхів значну частку в структурі цих захворювань становлять рецидивні та хронічні хвороби, серед яких найбільш поширена бронхіальна астма (БА) [1].

Бронхіальна астма — хронічне рецидивне захворювання, в основі якого лежить підвищена реактивність бронхіального дерева імунного та неімунного генезу, основним клінічним проявом якого є напад задухи або астматичний стан. Ця патологія є однією з актуальних медико-соціальних проблем в Україні та світі, що обумовлено високою захворюваністю і смертністю, а також значними економічними втратами, пов'язаними з інвалідністю.

Нині БА — одне з найпоширеніших захворювань серед дітей. За даними епідеміологічних досліджень останніх років, від цього захворювання страждають від 5 до 10% дітей, і з кожним роком показник збільшується за рахунок забруднення навколишнього середовища та появи нових хімічних алергенів.

Сучасні дослідження молекулярно-генетичних основ спадкової схильності до БА в останні роки зосереджені на встановленні ролі різних генів-кандидатів та кодованих ними ферментів у патогенезі БА, а також в індивідуальних особливостях відповіді на терапію цього захворювання [2, 11].

β_2 -адренорецептори локалізовані практично на всіх клітинах, що беруть участь в імунній відповіді. Зокрема *ADRB2* локалізовані на клітинній поверхні та переважно експресуються у бронхах, судинах більшості органів: у матці, печінці, підшлунковій залозі, тромбоцитах, жировій тканині, на кардіоміоцитах і, окрім того, нещодавно описані в ендотеліальних клітинах, в аксонах нейронів, на огрядних клітинах, у нирках та в гепатоцитах [14, 21, 30].

Під час їхньої взаємодії з лігандом розширюються бронхи, розслаблюються гладенькі м'язи матки, посилюється гліколіз і ліполіз, зменшується здатність тромбоцитів до агрегації. Блокада *ADRB2* призводить до протилежних ефектів [6, 20]. З огляду на це *ADRB2*-рецептори є цільовою та клінічно важливою мішенню при БА та кардіоваскулярних захворюваннях. Ген, що кодує β_2 -адренорецептор, локалізований на 5-й хромосомі (5q31-32), складається з одного екзону розміром 2015 пар основ, який кодує білок із 413 амінокислотних залишків, що являє собою 7 альфа-спіральний трансмембранний (7ТМ) рецептор [13]. На сьогодні відомо 281 мононуклеотидну заміну, локалізовану в різних ділянках гена *ADRB2*. Низка досліджень показує, що мононуклеотидні заміни в гені *ADRB2* (A46G, C79G, та C491T) [22] асоційовані з ризиком розвитку БА, тяжкістю перебігу та відповіддю на лікування β -агоністами [15] і, зокрема, сальбутамолом [17]. Проте слід зазначити, що дані отримані за результатами різних досліджень, є суперечливими і неоднозначними [10, 12, 19, 27].

Мета дослідження — дослідити асоціацію поліморфізму C79G гена *ADRB2* із ризиком розвитку БА в дітей, які проживали в різних умовах забруднення навколишнього середовища, а також змодельовати ізоформи білка β_2 -адренорецептора, що кодуються поліморфними варіантами гена *ADRB2* (A46G, C79G, та C491T) *in silico* для передбачення структурно-функціональних властивостей, що можуть впливати на взаємодію із сальбутамолом.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано три групи індивідів. Дві досліджувані групи дітей, хворих на БА, представлені неспорідненими індивідами з двох регіонів України: міста Києва і Київської області (група обстеження I) та міста Горішні Плавні Дніпропетровської області (група обстеження II). Згідно з опублікованою на сайті Державного комітету статистики України

аналітичною доповіддю «Довкілля України у 2009 році», Кам'янське посідає 8-ме місце серед міст України за антропогенним навантаженням від стаціонарних джерел забруднення з 110,8 тис. т викидів шкідливих речовин [33]. Тоді як екологічний стан міста Києва і Київської області є суттєво кращим.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від батьків кожного з учасників. Дане дослідження схвалено комітетами з біоетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Групу обстеження I становили 52 пацієнти, серед яких 32 (61,5%) хлопчики та 20 (38,5%) дівчаток; а групу обстеження II – 62 пацієнти, серед яких 43 (69,4%) хлопчики та 19 (30,6%) дівчаток. Усього в цих групах із клінічним діагнозом БА обстежено 114 пацієнтів (75 (65,8%) хлопчиків та 39 (34,2%) дівчаток) віком від 3 до 18 років.

Протягом декількох років пацієнти з обох дослідних груп мали встановлений діагноз БА та перед включенням у дослідження проходили уніфікований медичний огляд згідно з рекомендаціями МОЗ України та Глобальною ініціативою щодо боротьби з БА (Global Initiative for Asthma). За результатами клінічних обстежень та відповідно до симптомів, у всіх хворих дітей встановлено персистуючу БА середньої тяжкості, контрольовану.

Контрольну групу становили 86 неспоріднених здорових дорослих індивідів із різних регіонів України (донори ооцитів, стан здоров'я і, зокрема, відсутність БА в анамнезі підтверджена результатами медогляду).

ДНК виділено з лейкоцитів периферійної крові за стандартним методом [25]. Поліморфний варіант гена *ADRB2* (C79G) досліджено методом алейспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), як описано раніше [3].

Полімеразну ланцюгову реакцію проведено в автоматичному режимі на ампліфікаторі «2720 Thermal Cycler» фірми «Applied Biosystems». Молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму 79C>G здійснено методом алейспецифічної ампліфікації. Суть методу полягає в паралельному проведенні двох ПЛР, для кожної з яких застосовується пара праймерів – один з яких загальний, інший – у першому варіанті реакції є комплементарний послідовності без заміни «нормальний» (79C), а в дру-

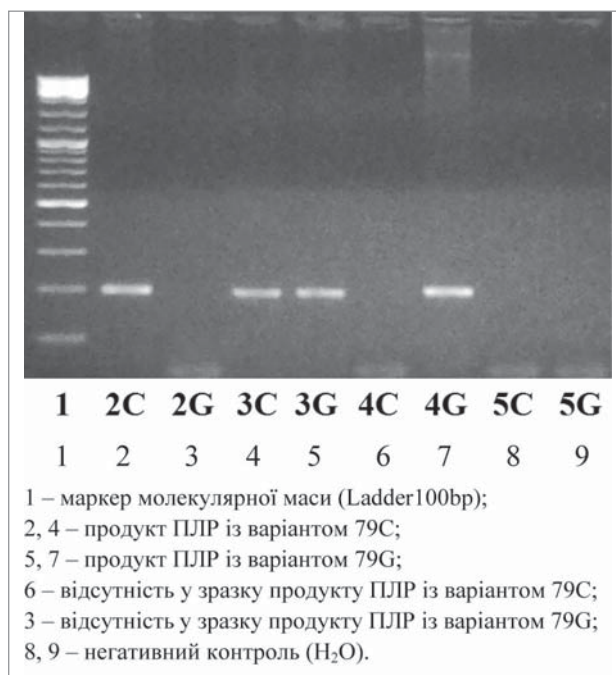


Рис. 1. Електрофореграма полімеразних ланцюгових реакцій продуктів гена *ADRB2* (2-процентний агарозний гель)

гому варіанті є комплементарний послідовності із заміною «мутантний» (79G). Наявність продуктів ампліфікації проаналізовано за допомогою електрофорезу у 2-процентному агарозному гелі (рис. 1).

У результаті, під час аналізу зразка з нормальним варіантом 79C спостерігають продукт ПЛР, що утворився внаслідок ампліфікації з використанням нормального праймеру, а індивід, в якого відмічається лише такий продукт ампліфікації, визначають як гомозиготу 79CC (рис. 1 (дор. 2, 3)).

У разі заміни 79C>G відбувається ампліфікація лише продукту, для якого в реакційній суміші міститься праймер із відповідною заміною на 3'-кінці (мутантний).

Індивід, в якого візуалізується лише такий амплікон, визначають як гомозиготу 79GG (рис. 1 (дор. 6, 7)).

У випадку гетерозиготи 79C/G спостерігають продукти ПЛР як із «нормальним» праймером (79C), так і з «мутантним» праймером (79G) (рис. 1 (дор. 4, 5)).

Статистичну обробку даних проведено з використанням критерію Фішера, розрахунок та оцінку показників якого здійснено за допомогою програмного забезпечення Open Epi [34].

Комп'ютерне моделювання за гомологією 3D структури білка β_2 -адренорецептора проведено за допомогою вебсервера SWISS-MODEL [7, 8, 9, 16, 38]. За «матрицю» використано кри-

Таблиця 1

Розподіл генотипів та алельних варіантів rs1042714 гена *ADRB2* у досліджуваних групах

Генотип/алель	Група обстеження I (n=52)		Група обстеження II (n=62)		Контрольна група (n=86)	
	кількість	частота	кількість	частота	кількість	частота
CC	21	0,40	19	0,31	38	0,44
CG	20	0,39	36	0,58	36	0,42
GG	11	0,21	7	0,11	12	0,14
CG + GG	31	0,60	43	0,70*	48	0,56
C	62	0,60	74	0,60	112	0,65
G	42	0,40	50	0,40	60	0,35

Примітка: * – статистично достовірна різниця ($p < 0,05$).

сталічну структуру *ADRB2* людини (Protein Data Bank (PDB) ID: 2R4R) [29]. Також проведено моделювання *in silico* з використанням вебсервера I-TASSER [31, 39, 40]. Для виявлення формування стабільного комплексу між рецептором та лігандом — салбутамолом — здійснено молекулярний докінг за допомогою програми Auto Dock Vina [36]. Візуалізацію комплексу салбутамолу з ізоформами β_2 -адренорецептора проведено з використанням програми Discovery Studio Visualizer 4.0.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами генотипування в усіх досліджуваних групах виявили всі теоретично передбачувані генотипи 79CC, 79CG, 79GG.

Результати аналізу розподілу виявлених генотипів та алельних варіантів у групі пацієнтів I, групі пацієнтів II та в контрольній групі наведено в таблиці 1.

За результатами порівняльного аналізу частоти алелей в усіх досліджуваних групах найбільш поширеною виявилася алель C, частота якої становила 0,65 у контрольній групі та 0,60 — у групах I та II. Тоді як поліморфна алель G переважала за частотою в обох групах пацієнтів із БА (0,40) порівняно з контрольною групою (0,35). Саме тому в подальшому в досліджуваних групах пацієнтів провели порівняльний аналіз індивідів, які є носіями поліморфної алелі G.

За результатами аналізу встановили, що сумарна частота гетеро- та гомозиготних носіїв поліморфного варіанта 79G гена *ADRB2* є статистично вірогідно вищою ($p < 0,05$) в групі обстеження II (69,4 %) порівняно з контрольною групою (55,8 %). Тенденцію до збільшення частоти таких генотипів також спостерігали в групі обстеження I (59,6 %) порівняно з контрольною групою (55,8%). Отже, носійство алелі G може бути фактором спадкової схильності до розвитку БА в дітей. А за раніше отриманими даними, ризик розвитку БА у дорослих

асоційований з поліморфізмом C79G, а також із поліморфізмом A46G [5, 10, 12, 19, 27]. У роботах деяких авторів також встановили асоціацію поліморфного варіанта C79G з ризиком розвитку БА [18, 24]. Хоча, з іншого боку, в низці досліджень таку закономірність не підтвердили, і це може віддзеркалювати суттєві відмінності у формуванні досліджуваних груп, ключовим фактором якого можна вважати антропогенне навантаження довкілля забруднювальними речовинами.

Для з'ясування молекулярно-генетичної природи асоціації алельного варіанта 79C>G гена *ADRB2*, з патогенезом БА у дітей, провели *in silico* моделювання білкового продукту, що кодується послідовністю з алельним варіантом 79C>G(rs1042714), а також поліморфним варіантом 46A>G(rs1042713), який, за літературними даними [35], є нерівноважно зчепленим із досліджуваним нами rs1042714. Дослідження інших авторів показали, що в індивідів із поліморфним варіантом rs1800888 491C>T (хворих на БА) спостерігається погана відповідь на лікування препаратами β_2 -агоністів. Для з'ясування можливих молекулярних механізмів такої відповіді на лікування ми провели моделювання *in silico* процесу утворення комплексів між різними ізоформами β_2 -адренорецептора з досліджуваним препаратом салбутамолом, широко використовуваним у терапевтичній практиці для лікування БА в дітей. Необхідно зазначити, що при мононуклеотидній заміні 79C>G у кодованому білку відбувається амінокислота заміна p.27Gln>Glu, а за наявності в гені *ADRB2* мононуклеотидної заміни 46A>G — амінокислота заміна p.16Arg>Gly, а при 491C>T — амінокислота заміна p.164Thr>Phe.

За результатами аналізу змодельованої просторової структури білка *ADRB2* визначили, що заміни p.16Arg>Gly та p.27Gln>Glu знаходяться в N-кінцевій послідовності білка. Оскільки в базі даних PDB представлена кристаліграфічна

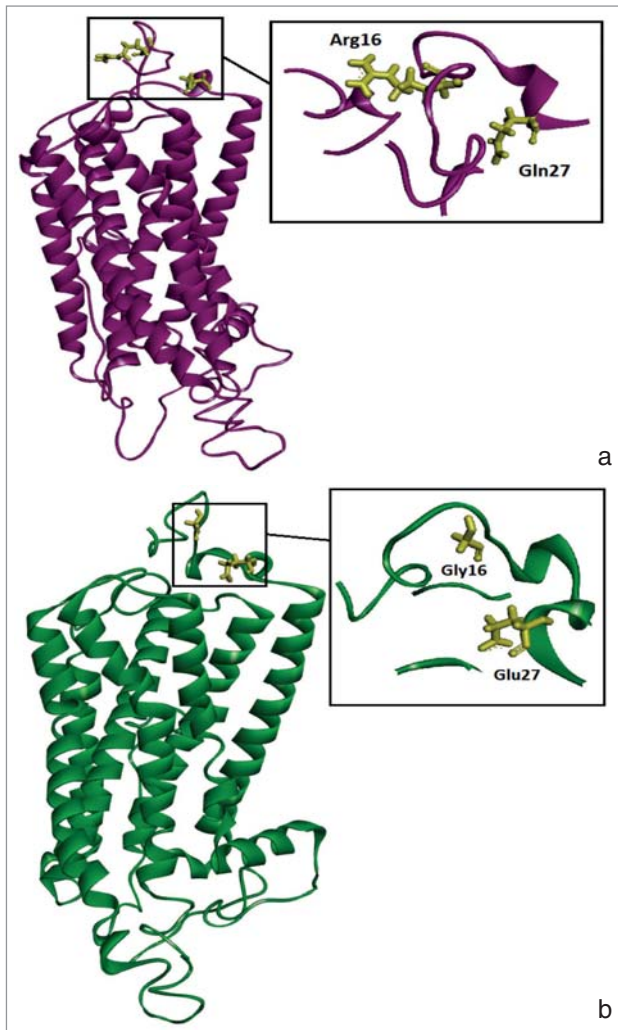


Рис. 2. Просторові структури рецептора ADRB2 «дикого типу» та з амінокислотними замінами р.16Arg>Gly та р.27Gln>Glu: а) «дикий тип» ADRB2; б) ADRB2 з амінокислотними замінами р.16Arg>Gly та р.27Gln>Glu.

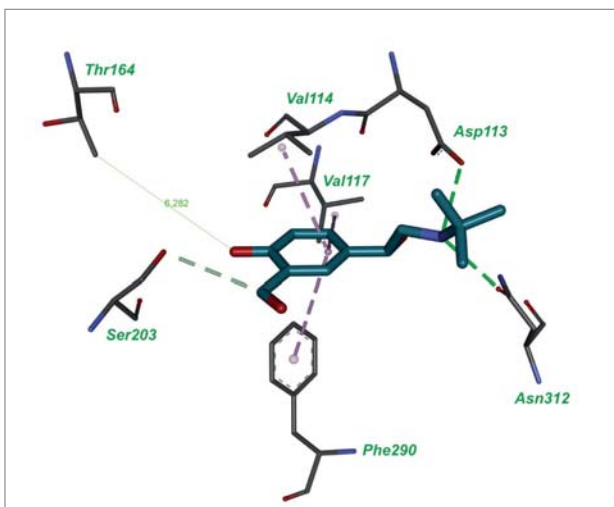


Рис. 3. Комплекс салбутамолу з амінокислотними залишками β₂-адренорецептора людини, отриманий за допомогою молекулярного докінгу. Водневі зв'язки показано зеленими пунктирними лініями, гідрофобні взаємодії — фіолетовими пунктирними лініями

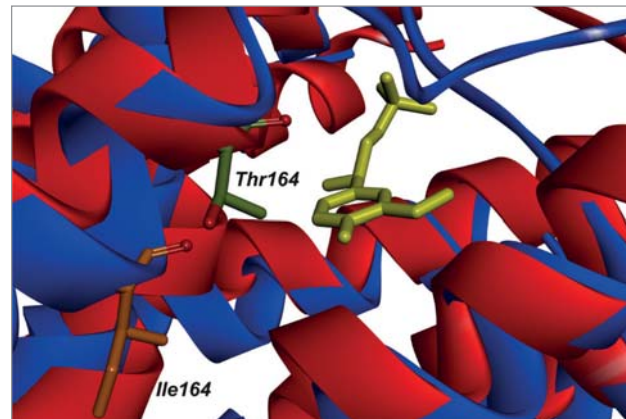


Рис. 4. Суперпозиція кристалічної структури β₂-адренорецептора дикого типу (позначено червоним кольором) із гомологічною моделлю β₂-адренорецептора, що має амінокислотну заміну р.164Thr>Ile (позначено синім кольором) у комплексі із салбутамолем (позначено жовтим кольором)

3D структура рецептора *ADRB2* без N-кінця, ми провели моделювання повнорозмірної 3D структури білка. За «матрицю» використали кристалографічну структуру «дикого типу» (PDBID: 2RH1), моделювання провели за допомогою вебресурсу SWISS-MODEL.

Отримали п'ять моделей білка *ADRB2* із N-кінцем «дикого типу» з наступними значеннями C-score (-0.56, -1.55, -1.52, -3.65, -1.03). Для подальшої роботи обрали модель із найбільшим значенням C-score -0.56 (рис. 2,а).

Наступним кроком було моделювання структури білка з амінокислотними замінами р.16Arg>Gly та р.27Gln>Glu, яке провели з використанням вебресурсу I-TASSER. У результаті отримали п'ять варіантів просторової структури даних ізоформ білка *ADRB2* з амінокислотними замінами з наступним значенням C-score (-0.55; -0,79; -3,41; -1,48; -3,77). Для подальшого аналізу обрали модель із найвищим значенням C-score -0.55 (рис. 2,б).

При поліморфізмі 46A>G гена *ADRB2*, що кодує амінокислотну заміну р.16Arg>Gly однойменного білка, відбувається заміна позитивно зарядженого амінокислотного залишку аргініну в 16 положенні на неполярну амінокислоту гліцин. При поліморфізмі 79C>G гена *ADRB2* відбувається заміна р.27Gln>Glu гідрофільного незарядженого амінокислотного залишку глутаміну в 27 положенні на негативно заряджений амінокислотний залишок глутамінову кислоту (рис. 2).

За результатами дослідження структурних особливостей білка, що кодуються зазначеними мононуклеотидними замінами, можна зробити висновок, що за наявності відповідних

амінокислотних заміні, N-кінцева петля білка *ADRB2* притягується до рецептора. Така зміна структури може впливати на характер взаємодії рецептора *ADRB2* з білками партнерами, залученими до процесів гідроксилювання, у бік вітилювання та деградації білкових молекул рецептора *ADRB2* [26, 28, 32], а також білками сигнального шляху, до якого задіяний *ADRB2*.

З огляду на те, що β_2 -адренорецептори локалізовані практично на всіх клітинах імунної відповіді, індивіди з такими поліморфними алелями, можливо, є більш чутливими до алергенів і, як наслідок, — до розвитку алергії і запалень різного характеру. На користь цього свідчать отримані нами дані стосовно підвищення частоти носіїв поліморфного варіанта 79G гена *ADRB2* у групі пацієнтів, що мешкають в антропогенно більш забрудненому місті Кам'янське, порівняно з контрольною групою і групою пацієнтів із Києва.

Саме в цій групі пацієнтів виявили неkontrolьований перебіг захворювання, для якого визначили суттєву спадкову обтяженість за алергічними захворюваннями, яка відзначалася у 84% пацієнтів і суттєво перевищувала ($p < 0,05$) цей показник у групі обстеження І. При цьому найчастіше БА поєднувалася з алергічним ринітом (64,8 %, $p < 0,05$).

Таким чином, ці мононуклеотидні заміни можна розглядати як генетичні маркери тяжкості перебігу БА [18, 24].

Слід зазначити, що інший поліморфний варіант rs1800888 у багатьох дослідженнях визначили як маркер поганої відповіді лікування БА з використанням β -агоністів і, зокрема, салбутамолом [4, 18]. Для оцінки молекулярної природи відмінності в ефективності лікування пацієнтів із різними генотипами за поліморфізмами гена *ADRB2* ми провели моделювання просторової структури білка β -адренорецептора з амінокислотою заміною 164Thr>Ile, що кодується мононуклеотидною заміною 491C>T (rs1800888).

Амінокислотна заміна p.164Thr>Ile знаходиться у четвертій трансмембранній альфа-спіралі білка *ADRB2*, де також розміщений сайт зв'язування з β_2 -агоністами. Заміна гідрофільного амінокислотного залишку треоніну в 164 положенні на гідрофобний залишок ізолейцин може призводити до зміни просторової структури білка *ADRB2*.

Для визначення того, як заміна амінокислотного залишку Thr164 в β_2 -адренорецепторі (*ADRB2*) людини на Ile164 впливає на

афінність зв'язування із салбутамолом, ми провели дослідження комплексів дикого типу та мутантної форми *ADRB2* із досліджуваним агоністом.

Для побудови комплексу *ADRB2* із салбутамолом використали кристалічну структуру, одержану з Protein Data Bank (PDBID: 5X7D) [23]. Спочатку зробили суперпозицію цієї кристалічної структури зі структурою β_1 -адренорецептора із салбутамолом (PDBID: 2Y04) [37], для ідентифікації місця знаходження сайту зв'язування цього агоніста. За допомогою програми Auto Dock Vina [36] здійснили молекулярний докінг салбутамолу в знайдений сайт кристалічної структури *ADRB2*. З використанням програми Discovery Studio Visualizer 4.0 провели візуалізацію комплексу салбутамолу з амінокислотними залишками *ADRB2*. Комплекс салбутамолу з амінокислотними залишками β_2 -адренорецептора людини, отриманий за допомогою молекулярного докінгу, наведено на рис. 3.

На основі кристалічної структури *ADRB2* із салбутамолом (PDBID: 5X7D) провели гомологічне моделювання *ADRB2* з амінокислотою заміною p.164Thr>Ile за допомогою вебсервера Swiss-Model [38]. Зробили суперпозицію кристалічної структури *ADRB2* (дикий тип) із гомологічною моделлю *ADRB2* та порівняли їх взаємодію із салбутамолом за результатами молекулярного докінгу (рис. 4).

У процесі дослідження комплексів *ADRB2* дикого типу та з амінокислотою заміною p.164Thr>Ile із салбутамолом, одержаних у результаті молекулярного докінгу, виявили, що Thr164 безпосередньо не залучений до взаємодії з агоністом. Thr164 знаходиться на відстані 6,282 Å від ліганди — відстань між найближчими атомами в досліджуваному комплексі. Однак заміна Thr164 на Ile164 призводить до конформаційних змін β_2 -адренорецептора поблизу сайту зв'язування із салбутамолом, що може впливати на афінність взаємодії з цим агоністом. Таким чином, цю мононуклеотидну заміну можна розглядати як фармакогенетичний маркер поганої відповіді пацієнта на лікування салбутамолом. Отримані результати можуть бути актуальними для оптимізації лікарських засобів (хімічних модифікацій β_2 -агоністів).

Висновки

За результатами порівняльного аналізу частоти носіїв поліморфного варіанта 79G гена *ADRB2* встановлено, що носійство цього алельного варіанта є фактором спадкової схильності

розвитку БА в умовах антропогенного навантаження навколишнього середовища.

За результатами комп'ютерного моделювання просторової структури білка, що кодується проаналізованою нами мононуклеотидною заміною 79C>G(rs1042714), а також нерівноважно зчепленою з нею заміною 46A>G(rs1042713) можна зробити висновок, що за наявності відповідних амінокислотних заміни р.27Gln>Glu та р.16Arg>GlyN-кінцева петля білка *ADRB2* притягується до рецептора. Така зміна структури може впливати на характер взаємодії рецептора *ADRB2* з білками партнерами, включаючи білки сигнального шляху, до якого задіяний *ADRB2*. Таким чином, ці мононуклеотидні заміни можна

розглядати як генетичні маркери ризику розвитку БА.

За наявності мононуклеотидної заміни 491C>T гена *ADRB2* відбувається амінокислотна заміна р.164Thr>Ile у кодованому білку. Заміна Thr164 на Ile164 призводить до конформаційних змін β_2 -адренорецептора поблизу сайту зв'язування із сальбутамолом, що може знижувати афінність взаємодії з цим агоністом. Таким чином, таку мононуклеотидну заміну можна розглядати як фармакогенетичний маркер поганої відповіді пацієнта на лікування сальбутамолом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Уманець ТР, Лапшин ВФ. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатология и педиатрия*. 1 (65): 95–99.
2. Полонников АВ, Иванов ВП, Богомазов АД. (2015). Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы. *Биомедицинская химия*. 61, 4: 427–439.
3. Татарський ПФ, Чумаченко НГ, Кучеренко АМ, Гулковський РВ, Арабська ЛП, Смірнова ОА, Толкач СІ, Антипкін ЮГ, Лівшиць ЛА. (2011). Дослідження можливої ролі поліморфізму генів CYP1A1, GSTT1, GSTM1, GSTP1, NAT2 і ADRB2 у розвитку бронхіальної астми у дітей. *Biopolymers and Cell*. 27, 1: 66–73.
4. Bandaru S, Tarigopula P, Akka J et al. (2016). Association of Beta 2 adrenergic receptor (Thr164Ile) polymorphisms with Sulbutamol refractoriness in severe asthmatics from Indian population. *Gene*. 592 (1): 15–22.
5. Baranov VS, Baranova EV, Ivaschenko TE, Aseev MV. (2002). Human genome and «predisposition» genes. Introduction into predictive medicine. St. Petersburg: Intermedika: 272.
6. Barnes PJ, Dollery C, MacDermot J. (1980). Increased pulmonary β -adrenergic and decreased β -adrenergic receptors in experimental asthma. *Nature*. 285: 569–571.
7. Benkert P, Biasini M, Schwede T. (2011). Toward the estimation of the absolute quality of individual protein structure models. *Bioinformatics* 27: 343–350.
8. Bertoni M, Kiefer F, Biasini M, Bordoli L, Schwede T. (2017). Modeling protein quaternary structure of homo- and hetero-oligomers beyond binary interactions by homology. *Scientific Reports*: 7.
9. Bienert S, Waterhouse A, de Beer TAP, Tauriello G, Studer G, Bordoli L, Schwede T. (2017). The SWISS-MODEL Repository — new features and functionality. *Nucleic Acids Res*. 45: D313–D319.
10. Birbalian N, Singh J, Jindal SK, Singla N. (2012). Association of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms with asthma in a North Indian population. *Lung*. 190 (5): 497–504.
11. Ober C, Yao TC. (2011). The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21st Century Perspective. *Immunol Rev*. 242 (1): 10–30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21682736>.
12. Chung LP, Waterer G, Thompson PJ. (2011). Pharmacogenetics of β_2 adrenergic receptor gene polymorphisms, long-acting β -agonists and asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 41 (3): 312–326.
13. Danielewicz H. (2014). What the Genetic Background of Individuals with Asthma and Obesity Can Reveal: Is β_2 -Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Important? *Pediatric allergy, Immunology, and Pulmonology*. 27; 3: 23–24.
14. Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB et al. (2000). Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 97: 83–88.
15. Finkelstein Y, Bournissen FG, Hutson JR, Shannon M. (2009). Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled β -agonists in children with asthma: A metaanalysis. *J Asthma*. 46 (9): 900–905.
16. Guex N, Peitsch MC, Schwede T. (2009). Automated comparative protein structure modeling with SWISS-MODEL and Swiss-PdbViewer: A historical perspective. *Electrophoresis*. 30: S162–S173.
17. Jovicic N, Babic T, Dragicevic S, Nestorovic B, Nikolic A. (2018). ADRB2 Gene Polymorphisms and salbutamol and responsiveness in serbian children with asthma. *BJMG*. 21 (1): 33–38. Doi: 10.2478/bjmg-2018–0007.
18. Jovicic N, Babic T, Dragicevic S, Nestorovic B, Nikolic A. (2018). ADRB2 gene polymorphisms and salbutamol responsiveness in Serbian children with asthma. *BJMG*. 21 (1): 33–38. Doi: 10.2478/bjmg-2018–0007.
19. Karam RA, Sabbah NA, Zidan HE, Rahman HM. (2013). Association between genetic polymorphisms of β_2 -adrenergic receptors and nocturnal asthma in Egyptian children. *J. Investig Allergol. Clin. Immunol*. 23 (4): 262–266.
20. Liggett SB. (1997). Polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 156: 156–162.
21. Liggett SB. (2000). Beta2-adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 161: 197–201.
22. Littlejohn MD, Taylor DR, Miller AL, Kennedy MA. (2002). Determination of beta2-adrenergic receptor (ADRB2) haplotypes by a multiplexed polymerase chain reaction assay. *Hum. Mutat*. 20 (6): 479.
23. Liu X, Ahn S, Khsai AW, Meng KC, Latorraca NR, Pani B, Venkatarishnan AJ, Masoudi A, Weis WI, Dror RO, Chen X, Lefkowitz RJ, Kobilka BK. (2017). Mechanism of intracellular allosteric beta 2AR antagonist revealed by X-ray crystal structure. *Nature*. 548: 480–484.
24. Man Tian, Hui Liang, Qiao-Zhi Qin, Wen-xin Zhang and Shan-shan Zhang (2016). ADRB2 polymorphisms in allergic asthma in Han Chinese children. *Int. Forum of Allergy & Rhinology*. 6 (4): 367–372. Doi: 10.1002/alr.21673.
25. Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J. (1982). *Molecular cloning: a laboratory manual*. New York: Cold Spring Harbor Lab. Publ: 545.
26. Nabhan JF, Pan H, Lu Q. (2010). Arrestin domain-containing protein 3 recruits the NEDD4 E3 ligase to mediate ubiquitination of the beta2-adrenergic receptor. *EMBO Rep*. 11: 605–611.
27. Petrovic-Stanojevic N, Topic A, Nikolic A, Stan-Kovic M, Dopudja-Pantic V, Milenkovic B et al. (2014). Polymorphisms of β_2 -adrenergic receptor gene in Serbian asthmatic adults: Effects on response to β -agonists. *Mol Diagn Ther*. 18 (6): 639–646.

28. Qi S, O'Hayre M, Gutkind JS, Hurley JH. (2014). Insights into beta2-adrenergic receptor binding from structures of the N-terminal lobe of ARRDC3. *Protein Sci.* 23: 1708—1716.
29. Rasmussen SGF, Choi HJ, Rosenbaum DM et al. (2007). Crystal structure of the human beta2 adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature.* 450: 383—387.
30. Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N et al. (1993). Mutations in gene encoding for the beta2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 8: 334—339.
31. Roy A, Kucukural A, Zhang Y. (2010). I-TASSER: a unified platform for automated protein structure and function prediction. *Nature Protocols.* 5: 725—738.
32. Sauvageau E, Rochdi MD, Oueslati M, Hamdan FF, Percherancier Y, Simpson JC, Pepperkok R, Bouvier M. (2014). CNH4 interacts with newly synthesized GPCR and controls their export from the endoplasmic reticulum. *Traffic.* 15: 383—400.
33. Statistical publication Environment of Ukraine. (2009). SSC of Ukraine. Kyiv: 270.
34. Sullivan KM, Dean A, Soe MM. (2009). OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. *Public Health Rep.* 124; 3: 471—474.
35. Thakkinian A, McEvoy M, Minelli C. et al. (2005). Systematic review and meta-analysis of the association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 162: 201—211.
36. Trott O, Olson AJ. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry.* 31: 455—461.
37. Warne A, Moukhametzianov R, Baker JG, Nehme R, Edwards PC, Leslie AGW, Schertler GFX, Tate CG. (2011). The structural basis for agonist and partial agonist action on a beta1-adrenergic receptor. *Nature.* 469: 241—244.
38. Waterhouse A, Bertoni M, Bienert S, Studer G, Tauriello G, Gumienny R, Heer FT, de Beer TAP, Rempfer C, Bordoli L, Lepore R, Schwede T. (2018). SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Res.* 46 (W1): W296-W303.
39. Yang J, Yan R, Roy A, Xu D, Poisson J, Zhang Y. (2015). The I-TASSER Suite: Protein structure and function prediction. *Nature Methods.* 12: 7—8.
40. Zhang Y. (2008). I-TASSER server for protein 3D structure prediction. *BMC Bioinformatics.* 9:

Сведения об авторах:

Лившиц Людмила Аврамовна — д.биол.н., проф., зав. лаборатории геномики человека Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины.

Адрес: г. Киев, ул. Акад. Заболотного, 150; тел. (044) 200-03-56.

Татарский П.Ф. — к.биол.н., н.с. лаборатории геномики человека Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины.

Адрес: г. Киев, ул. Акад. Заболотного, 150; тел. (044) 200-03-56.

Городна О.В. — к.биол.н., н.с. лаборатории геномики человека Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины.

Адрес: г. Киев, ул. Акад. Заболотного, 150; тел. (044) 200-03-56.

Маяковская А.В. — сотр. лаборатории геномики человека Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины. Адрес: г. Киев, ул. Акад. Заболотного, 150; тел. (044) 200-03-56.

Волинець Г.П. — к.биол.н., ст.н.с. отдела биомедицинской химии Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины.

Адрес: г. Киев, ул. Акад. Заболотного, 150; тел. (044) 200-03-56.

Чумаченко Нина Григорьевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов у детей ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-90-94.

Уманец Татьяна Рудольфовна — д.мед.н., гл.н.с. отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов у детей ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-90-94. <https://orcid.org/0000-0001-9058-7383>

Лапшин Владимир Федорович — д.мед.н., проф., зам. директора по научно-организационной работе ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-16. <http://orcid.org/0000-0003-1896-1865>

Антипкин Юрий Геннадиевич — д.мед.н., проф., акад. НАМН Украины, директор, зав. отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов у детей ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-67.

Статья поступила в редакцию 02.02.2019 г.; принята в печать 25.05.2019 г.



The annual ESPNIC Summer School will happen once again in sunny Bilbao, Spain from 2nd to 4th September. The programme will cover mainly topics in the area of Nutrition, Respiratory Support, and Analgesedation.

More information about how to register can be found on the event website
<https://www.symporg-registrations.com/symporg/frontend/reg/thome.csp?pageID=78983&eventID=158>

УДК 616.233-002.1-053.2]-085-048.56

О.Є. Абатуров, І.Л. Височина, Н.М. Токарева
Алгоритм дифференційованого вибору
лікарських засобів при терапії гострого
простого бронхіту у дітей

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

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):46-50; doi 10.15574/PP.2019.78.46

Мета — розробити алгоритм дифференційованого вибору лікарських засобів для терапії гострого простого бронхіту (ГПБ) у дітей на стаціонарному етапі надання медичної допомоги та вивчити ефективність зазначеного алгоритму.

Пацієнти та методи. На основі кореляційного аналізу та послідовного аналізу Вальда розроблено алгоритм дифференційованого вибору лікарських засобів (рекомбінантний інтерферон альфа-2β; пробіотичні бактерії *Bacillus subtilis*; бактеріальні лізати OM-85; екстракт листя плюща звичайного) для терапії дітей з ГПБ.

Результати. Дифференційоване призначення лікарських засобів при ГПБ у дітей сприяло швидшому нівелюванню розвитку катарального і запального синдромів, відновленню показників неспецифічного імунітету. За результатами впровадження в практичну ланку охорони здоров'я алгоритму дій лікаря за необхідності підсилення стандартної терапії ГПБ у дітей, ефективність використання та вірогідність отримання кінцевого результату становила 75–86%.

Висновки. Особливості роботи системи неспецифічного захисту респіраторного тракту в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, їх клініко-анамнестичні характеристики та динаміка перебігу ГПБ за шкалою тяжкості проявів захворювання (BSS) обґрунтовують необхідність підсилення стандартної терапії ГПБ в умовах стаціонарного лікування.

Патогенетично обґрунтовано можливість введення препаратів рекомбінантних інтерферонів, пробіотиків, бактеріальних лізатів та екстракту листя плюща в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, для відновлення показників неспецифічного імунітету, на основі доведеної їх клініко-імунологічної ефективності та впливу на основні клінічні ознаки ГПБ за шкалою BSS.

Ключові слова: гострий бронхіт, діти, алгоритм дифференційованого лікування.

Algorithm of differential choice of medicines in the therapy for acute simple bronchitis in children

O. Ye. Abatur, I. L. Vysochyna, N. M. Tokarjeva

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

Purpose — to develop and study the effectiveness of the author's algorithm of differential choice as regards medicines in the inpatient therapy for acute bronchitis in children.

Patients and methods. On the basis of correlation analysis and sequential Wald's analysis, the algorithm of differential choice of medicines (recombinant interferon alpha-2β; probiotic agent *Bacillus subtilis*; bacterial lysates OM-85; Ivy extract) which are to be used in management of children with acute simple bronchitis (ASB) was developed.

The differential administration of medicines for management of ASB in children was shown to lead to the faster resolution of catarrhal and inflammatory syndromes, as well as contribute to the restoration of non-specific immunity indicators. The results of introduction of the algorithm of doctor's actions into healthcare practice have demonstrated that the estimated effectiveness of usage and likelihood of acquiring the final result are equal to 75–86%.

Conclusions. Features of functioning of the system of non-specific respiratory tract defense in children of 1 to 6 years old with ASB, their clinical and anamnesic characteristics, as well as dynamics of ASB course according to BSS justify the necessity to reinforce standard inpatient therapy of ASB.

The administration of recombinant interferon, probiotic agents, bacterial lysates and Ivy extract for children of 1 to 6 years old with ASB in order to restore non-specific immunity was pathogenetically justified based on proved clinical and immunologic effectiveness along with their influence on major clinical signs of acute bronchitis according to Bronchitis severity score (BSS).

Key words: acute bronchitis, children, algorithm of differential treatment.

Алгоритм дифференцированного выбора лекарственных средств при лечении острого простого бронхита у детей

А.Е. Абатуров, И.Л. Височина, Н.М. Токарева

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

Цель — разработать алгоритм дифференцированного выбора лекарственных средств для лечения острого простого бронхита (ОПБ) у детей на стационарном этапе оказания медицинской помощи и изучить эффективность этого алгоритма.

Пациенты и методы. На основании корреляционного анализа и последовательного анализа Вальда разработан алгоритм дифференцированного выбора лекарственных средств (рекомбінантний інтерферон альфа-2β; пробіотическіе бактерии *Bacillus subtilis*; бактеріальніе лизаты OM-85, екстракт листьев плюща обыкновенного) для лечения ОПБ у детей.

Результаты. Дифференцированное назначение лекарственных средств при ОПБ у детей способствовало более быстрому нивелированию развития катарального и воспалительного синдромов, восстановлению показателей неспецифического иммунитета. По результатам внедрения в практическое звено здравоохранения алгоритма действий врача, при необходимости усиления стандартной терапии ОПБ у детей, эффективность использования и вероятность получения конечного результата составила 75–86%.

Выводы. Особенности работы системы неспецифической защиты респіраторного тракта у детей в возрасте от 1 до 6 лет с ОПБ, их клиничко-анамнестическіе характеристики и динамика течения ОПБ по шкале тяжести проявлений заболевания (BSS) обосновывают необходимость усиления стандартной терапии ОПБ в условиях стационарного лечения.

Патогенетически обоснована возможность включения препаратов рекомбінантних інтерферонов, пробіотиків, бактеріальних лизатів и екстракта листьев плюща у детей в возрасте от 1 до 6 лет с ОПБ, с целью восстановления показателей неспецифического иммунитета, на основании доказанной их клиничко-імунологіческой эффективности и влияния на основные клиническіе признаки острого бронхита по шкале BSS.

Ключевые слова: острый бронхит, дети, алгоритм дифференцированного лечения.

Вступ

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) становлять соціальну, медичну та економічну проблему, що залишається актуальною упродовж багатьох десятиліть. У світі у структурі дитячої інфекційної патології саме ГРВІ становлять до 80%, і немає тенденції до зниження їх частоти.

Гострий простий бронхіт (ГПБ) є однією з основних причин амбулаторного звернення до лікаря первинної ланки та педіатра [5]. Тому особливого значення у вирішенні питання контролю захворюваності на ГРВІ та ГПБ у дитячій популяції набувають заходи щодо визначення дієвих схем раціонального лікування та ведення цих пацієнтів, особливо в умовах стаціонару. За даними літератури, розвиток патологічного процесу при ГРВІ та ГПБ пов'язаний зі зниженням рівня мукозального імунітету [2, 7, 8] та особливостей функціонування як протимікробних пептидів, так і системи інтерферонів.

Сьогодні спостерігається збільшення ГПБ із тривалим перебігом, значним відсотком ускладнень і неефективністю антибактеріальної терапії, що визначає актуальність розробки нових підходів до лікування цих пацієнтів. Насамперед це стосується можливостей, пов'язаних зі знаннями та пошуком нових стратегій лікування, що базуються на вивченні неспецифічних механізмів та обґрунтуванні призначення препаратів, спрямованих на відновлення функціонування системи мукозального імунітету та системи інтерферону. Фундаментальні відкриття з питань функціонування неспецифічних механізмів захисту респіраторного тракту змінили парадигму патогенетичного континууму розвитку інфекційного процесу [2, 7, 8, 10].

Мультифакторна залежність інформативно значущих клініко-анамнестичних, лабораторних та імунологічних факторів, що визначають перебіг і стан сприйнятливості лікування ГПБ у дітей, є однією з основних причин, що утруднює оцінку ефективності різних схем лікування, а багатфакторна залежність структурування феномену, що вивчається, створює об'єктивні умови для виникнення як діагностичних, так і прогностичних помилок лікаря.

Мета дослідження — розробити алгоритм диференційованого вибору лікарських засобів для терапії ГПБ у дітей на стаціонарному етапі надання медичної допомоги та вивчити ефективність зазначеного алгоритму.

Матеріали та методи дослідження

На основі кореляційного аналізу та послідовного аналізу Вальда розроблено алгоритм диференційованого вибору лікарських засобів (рекомбінантний інтерферон альфа-2β; пробіотичні бактерії *Bacillus subtilis*; бактеріальні лізати ОМ-85; екстракт листя плюща звичайного) для терапії дітей, хворих на гострий простий бронхіт (ГПБ).

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

Результати дослідження та їх обговорення

За нашими даними, серед причин госпіталізації домінують повторні епізоди ГПБ (40%). Тяжкість захворювання обумовлена проявами гіпертермічного синдрому, фебрильними судомними та проявами функціональних дихальних розладів у пацієнтів молодшого віку, а в дітей дошкільного віку основним обтяжливим фактором є нашарування бактеріальної інфекції та загострення хронічних (супутніх) вогнищ інфекції.

В усіх дітей із ГПБ захворювання починається гостро і проявляється у вигляді катарального і запального синдромів. У симптоматичній структурі проявів ГПБ переважають кашель (2,4–2,7 балу) і вологі різнокаліберні розсіяні хрипи (2,3–2,9 балу за шкалою BSS). Тяжкість стану дітей основної групи спостереження з ГПБ при надходженні до стаціонару обумовлена виразністю та тривалістю основних клінічних синдромів захворювання, насамперед синдромом інтоксикації, проявами катарального синдрому та гіпертермії. Легкий перебіг ГПБ відмічається лише у 5% дітей, середньої тяжкості — у 60% дітей, тяжкий — у 35%.

У попередніх наших публікаціях описані особливості роботи системи неспецифічного захисту респіраторного тракту в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, зокрема: особливості мукозального імунітету та системи інтерферонів (ГПБ супроводжується фазовою зміною вмісту інтерферонів та антимікробних молекулярних компонентів мукозального захисту респіраторного тракту); їх клініко-анамнестичні характеристики (класичним проявом ГПБ у дітей є поєднання катарального та загальнозапального синдрому); динаміка перебігу ГПБ (за шкалою тяжкості проявів захворювання (BSS), най-

Таблиця 1

Порівняння клінічних ефектів (шкала BSS) введення різних лікарських засобів до стандартної терапії гострого простого бронхіту

Препарат	Кашель	Мокротиння	Хрипи	Біль при кашлі	Диспное
Препарат IFN α -2 β	+	+	+	-	+
Пробіотичний препарат <i>Bacillus subtilis</i>	+	-	+	-	+
Бактеріальні лізати ОМ-85	+	-	+	-	+
Екстракт листя плюща	+	-	+	-	+

Таблиця 2

Порівняння імунологічних ефектів різних лікарських засобів, введених до стандартної терапії гострого простого бронхіту в дітей віком від 1 до 6 років

Препарат	HNP1-3 (ротоглоткова рідина)	LF (ротоглоткова рідина)	IFN- γ (ротоглоткова рідина)	IFN- γ (сироватка крові)	IFN- α (сироватка крові)
Рекомбінантний IFN α -2 β	-	↑	-	↓	-
Пробіотичний препарат <i>Bacillus subtilis</i>	-	↑	-	↓	-
ОМ-85	-	-	-	-	↑
Екстракт листя плюща	-	↑	-	-	-

більш стійкою ознакою ГПБ років є кашель, а максимально регресивною ознакою – аускультативно визначальні хрипи) за всіма напрямками розвитку патологічного процесу, що обґрунтовує необхідність підсилення стандартної терапії ГПБ в умовах стаціонарного лікування [3, 4].

Нами патогенетично обґрунтована можливість включення препаратів рекомбінантних інтерферонів, пробіотиків, бактеріальних лізатів та екстракту листя плюща в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, для відновлення показників неспецифічного імунітету, на підставі доведеної їх клініко-імунологічної ефективності та впливу на основні клінічні ознаки гострого бронхіту за шкалою BSS [3, 4].

Порівняння за валідною шкалою BSS клінічних ефектів додавання різних лікарських засобів до стандартної терапії ГПБ, зокрема, препарату інтерферону (IFN) α -2 β , пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis*, бактеріального лізату ОМ-85 та екстракту листя плюща (табл. 1), можливість використання яких обґрунтована в наших численних публікаціях, дає змогу підвищити ефективність надання медичної допомоги дітям із ГПБ в умовах стаціонарного лікування [1, 2, 3, 4].

Слід зазначити, що, з клінічної точки зору оцінки ефективності можливості підсилення стандартної терапії, сукупні ефекти контролю всіх заявлених симптомів ГПБ за шкалою BSS [17], яка визначає насамперед тяжкість захворювання [17, 20], найбільш характерні для препарату рекомбінантного інтерферону, причому його особливе місце серед усіх препаратів пов'язане з впливом на розрідження мокротиння (табл. 1).

За нашими даними, жоден препарат не впливає на прояви болю під час кашлю в дітей з ГПБ віком від 1 до 6 років, що, можливо, пов'язано з об'єктивними труднощами описання цієї скарги в пацієнтів молодшого та дошкільного віку. Призначення рекомбінантного інтерферону або пробіотичного препарату *Bacillus subtilis* або бактеріальних лізатів хворим на ГПБ, за даними шкали BSS, сприяє швидшому регресу клінічних проявів захворювання і попереджає розвиток затяжного перебігу [3, 4].

Слід зазначити, що всі препарати однаково впливають на складові контролю основних клінічних ознак ГПБ (кашель, аускультативно визначальні хрипи, диспное), що обумовлює необхідність подальшого аналізу основних імунологічних ефектів молекул, використаних відповідно до завдань дійсного дослідження.

Порівняння імунологічних ефектів різних препаратів для підсилення саногенезу ГПБ у пацієнтів віком від 1 до 6 років, які проходили лікування в умовах стаціонару, наведено в таблиці 2.

За нашими даними, застосування рекомбінантного інтерферону або пробіотичного препарату *Bacillus subtilis* сприяє зниженню продукції IFN- γ в сироватці крові та підвищенню лактоферину в ротоглотковій рідині; а застосування бактеріальних лізатів – підвищенню IFN- α у сироватці крові.

Введення рекомбінантного інтерферону до стандартної терапії ГПБ у дітей віком від 1 до 6 років достовірно змінює клінічні прояви за шкалою BSS у динаміці перебігу захворювання та зумовлює більш контрольований перебіг запалення в організмі дитини на рівні

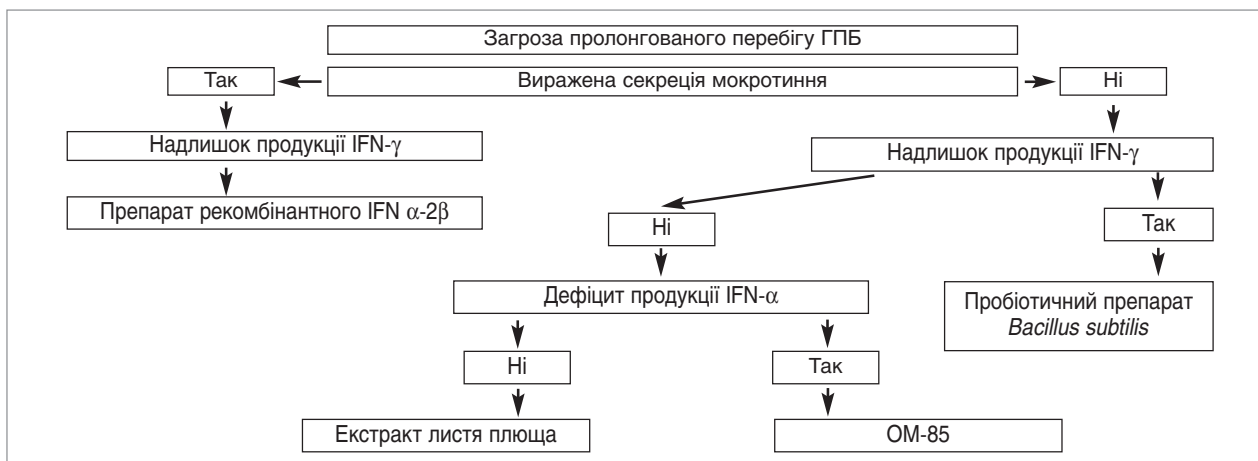


Рис. 1. Алгоритм диференційованого вибору різних препаратів для підсилення саногенезу гострого простого бронхіту в дітей віком від 1 до 6 років

протективного імунітету, що пов'язано зі змінами вмісту лактоферину, і на рівні клініко-імуннологічного патерну [2, 3] має подібні характеристики з ефективністю терапії, підсиленої пробіотичним препаратом *Bacillus subtilis* та екстрактом плюща звичайного. Однак ці ефекти досягаються в кожному окремому випадку через власні унікальні зміни кореляційної матриці взаємозв'язків між імунними показниками. Зокрема, для препаратів рекомбінантного інтерферону та пробіотичного препарату *Bacillus subtilis* підтверджено ефективність та контроль запалення з підвищенням антибактеріального імунітету [3, 4, 12, 18].

За даними таблиці 2 і результатами оцінки імуннологічної ефективності різних лікарських засобів, застосовуваних для підсилення саногенезу ГПБ у дітей віком від 1 до 6 років, препарати рекомбінантного інтерферону та пробіотичного препарату виявили ефективність та контроль запалення з підвищенням антибактеріального імунітету [2, 3, 4].

Застосування в терапії бактеріальних лізатів OM-85 у дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ сприяє швидшому зменшенню клінічних ознак захворювання з високим рівнем достовірності, що пов'язано з динамікою клінічних проявів за шкалою BSS, тоді як імуннологічна ефективність такого лікування пов'язана з достовірно вищим рівнем приросту вмісту IFN- α у цих дітей майже удвічі до періоду реконвалесценції, а це свідчить про підсилення першої ланки імунного захисту [2, 4, 10]. Бактеріальний лізат OM-85 суттєво впливає на рівень IFN- α , підсилюючи тим самим першу ланку імунного захисту [4].

Імуннологічний вплив екстракту листя плюща звичайного обумовлений впливом на

концентрацію лактоферину в ротоглотковій рідині, тобто екстракт листя плюща звичайного чинить антибактеріальну дію [2, 4, 10].

За результатами кореляційного аналізу, вищеописані імуннологічні ефекти досягаються через зміни кореляційних матриць взаємозв'язків між імунними показниками, різними для кожного виду лікування.

У результаті узагальнення отриманих нами даних удосконалено терапевтичні заходи та розроблено алгоритм диференційованого вибору патогенетично обґрунтованого лікування ГПБ на етапі стаціонарного ведення пацієнтів (рис. 1).

Відповідно до запропонованого алгоритму дій, у групі дітей із ГПБ оцінюють інтенсивність секреції мокротиння і рівень продукції IFN- α та IFN- γ .

Якщо секреція мокротиння виражена і відмічається надлишок продукції IFN- γ , то рекомендують рекомбінантний інтерферон.

Якщо секреція мокротиння не виражена і спостерігається надлишок продукції IFN- γ , то застосовують пробіотичний препарат *Bacillus subtilis*.

Якщо секреція мокротиння не виражена і виявляється дефіцит IFN- α , призначають бактеріальний лізат OM-85.

У разі відсутності мокротиння та нормального рівня продукції IFN- α рекомендують екстракт листя плюща звичайного.

За результатами впровадження в практичну ланку охорони здоров'я вищенаведеного алгоритму дій лікаря за необхідності підсилення стандартної терапії ГПБ у дітей, ефективність використання та вірогідність отримання кінцевого результату становить 75–86%.

Таким чином, зазначений алгоритм слід використовувати для попередження тривалого

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

перебігу ГПБ під час лікування захворювання в дітей віком від 1 до 6 років, отже, застосування диференційованого вибору препаратів у лікуванні ГПБ сприяє сприятливому перебігу захворювання.

Висновки

Особливості роботи системи неспецифічного захисту респіраторного тракту в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, їх клініко-анамнестичні характеристики та динаміка перебігу ГПБ за шкалою тяжкості проявів захворювання (BSS) обґрунтовують необхідність підсилення стандартної терапії ГПБ в умовах їх стаціонарного лікування.

Патогенетично нами обґрунтовано можливість включення препаратів рекомбінантних

інтерферонів, пробіотиків, бактеріальних лізатів та екстракту листів плюща в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, для відновлення показників неспецифічного імунітету, на підставі доведеної їх клініко-імунологічної ефективності та впливу на основні клінічні ознаки ГПБ за шкалою BSS.

Узагальнення отриманих нами результатів, проведення кореляційного аналізу та послідовного аналізу Вальда дали змогу розробити алгоритм диференційованого вибору патогенетично обґрунтованого лікування ГПБ та удосконалити терапевтичні заходи на етапі стаціонарного ведення пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров АЕ, Агафонова ЕА, Крючко ТА. (2016). Пробиотики и врачебная практика. Харьков: Планета-Принт: 128.
- Абатуров АЕ, Юлиш ЕИ. (2007). Роль интерферонов в защите респираторного тракта. Ч. 1. Здоровье ребенка. 5 (8): 71—76.
- Абатуров ОЕ, Токарева НМ. (2018). Эффективность пробиотических бактерий *Bacillus subtilis* для лечения острого простого бронхита у детей. Современная педиатрия. 6 (94): 84—87.
- Агафонова ОО, Токарева НМ. (2019). Прогнозування ризику розвитку тривалого перебігу гострого бронхиту в дітей. Здоровье ребенка. 14 (3): 19—23.
- Джумагазиев АА. (2016). Применение иммуномодуляторов и метаболитов для профилактики острого бронхита и острой пневмонии у детей. Новая наука: Теоретический и практический взгляд. 117 (3): 44—45.
- Зайцев АА. (2017). Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. Практические рекомендации. Москва.
- Крючко ТО, Абатуров ОЕ, Ткаченко ОЯ, Токарева Н.М. (2018). Пріоритетність застосування фітопрепаратів у лікуванні вірусних респіраторних інфекцій у дітей. Здоровье ребенка. 1 (13): 59—65. Doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127062.
- Лысенко ИМ, Баркун ГК, Журавлева ЛН. (2016). Этиопатогенетические аспекты терапии заболеваний респираторного тракта у детей и подростков. Охрана материнства и детства. 2 (28): 35—57.
- Сухорукова ДН, Кузнецова ТА. (2016). Эпидемиология острого бронхита и бронхоолита у детей. Евразийский союз ученых. 32: 19—21.
- Чернышева ОЕ. (2016). Применение рекомбинантного α -2b-интерферона в лечении острых респираторных вирусных заболеваний у детей. Здоровье ребенка. 6 (74): 69—73.
- Юлиш ЕИ. (2013). Противовирусная терапия в лечении острых респираторных заболеваний у детей. Современная педиатрия. 5 (53): 1—4.
- Alkaya B, Laleman I, Keceli S. et al. (2017, Jun.). Clinical effects of probiotics containing *Bacillus* species on gingivitis: a pilot randomized controlled trial. J. Periodontal. Res. 52 (3): 497—504. Doi: 10.1111/jre.12415.
- Berluti F, Pantanella F, Natalizi T et al. (2011, Aug.). Antiviral properties of lactoferrin—a natural immunity molecule. Molecules. 16 (8): 6992—7018. Doi: 10.3390/molecules16086992.
- Bo L, Tao T et al. (2014, Oct.). Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 25; (10): CD009066. Doi: 10.1002/14651858.CD009066.pub2.
- Cook DJ, Johnstone J, Marshall JC et al. (2016, Aug.). Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial-PROSPECT: a pilot trial. Trials. 2; 17: 377. Doi: 10.1186/s13063-016-1495-x.
- Gualdi L, Mertz S, Gomez AM et al. (2013, Aug.). Lack of effect of bovine lactoferrin in respiratory syncytial virus replication and clinical disease severity in the mouse model. Antiviral Res. 99 (2): 188—195. Doi: 10.1016/j.antiviral.2013.05.013.
- Kardos P, Lehl S, Kamin W, Matthys H. (2014, Aug.). Assessment of the effect of pharmacotherapy in common cold/acute bronchitis — the Bronchitis Severity Scale. Pneumologie. 68 (8): 542—546. Doi: 10.1055/s-0034-1377332.
- Lefevre M, Racedo SM, Ripert G et al. (2015, Dec.). Probiotic strain *Bacillus subtilis* CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-controlled study. Immun. Ageing. 3; 12: 24. Doi: 10.1186/s12979-015-0051-y.
- Lefevre M, Racedo SM, Denayrolles M et al. (2017, Feb.). Safety assessment of *Bacillus subtilis* CU1 for use as a probiotic in humans. Regul. Toxicol. Pharmacol. 83: 54—65. Doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.010.
- Moawad EM, Haron MA, Maher RM et al. (2017, Mar.). Cross-sectional evaluation of the Bronchitis Severity Score in Egyptian children: A move to reduce antibiotics. S. Afr. Med. J. 29. 107 (4): 342—345. Doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i4.11428.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Высочина Ирина Леонидовна — д.мед.н., доц., зав. каф. семейной медицины и ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9.

Токарева Наталья Михайловна — ассистент каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9.

Статья поступила в редакцию 02.02.2019 г.; принята в печать 05.06.2019 г.

За належної медичної допомоги жінки з системним червоним вовчаком можуть нормально виношувати вагітність

Dr. Liji Thomas, MD

Системний червоний вовчак (СЧВ) — це аутоімунне захворювання, яке історично сприймалося як неприйнятно високий ризик як для матері, так і для дитини під час вагітності. Як наслідок, більшості жінкам з такою хворобою радили уникати або перервати вагітність. Проте, як показує нове дослідження, опубліковане в журналі *Annals of Internal Medicine*, слід надати жінкам з СЧВ шанс народити дитину.

Автор дослідження Белла Мехта каже: «Більшість пацієнок з вовчаком намагаються завагітніти, більшість лікарів не рекомендують, а жінки мають успішні пологи».

Частота СЧВ складає близько 240 на 100 000 тільки в Північній Америці. Більшість з них — жінки у репродуктивному віці. До ускладнень вагітності при СЧВ належать тяжкі гіпертонічні розлади, до яких відносять прееклампсію та еклампсію, що загрожують як жінці, так і плоду. Проте дослідження, в період між 1960 і 2003 роками, показало, що втрати вагітності знизилися з 40% до 17%. Частота інших ускладнень також залишається вищою, ніж у інших жінок, але тенденція до зменшення є обнадійливою.

Хоча за останні 20 років вчені ретельно вивчали, що саме спричиняє особливості СЧВ, його лікування, і як більш точно прогнозувати ускладнення, у дослідженнях прагнули з'ясувати, яким чином ці знання допомогли жінкам з СЧВ щодо вагітності. Дослідники з декількох медичних центрів Нью-Йорка шукали відомості в базі даних National Inpatient Sample (NIS), щоб отримати записи всіх дорослих вагітних жінок, які були госпіталізовані з або без СЧВ у період з 1998 по 2015 рік, виписані з громадських лікарень у США.

Дані аналізували щодо материнської смерті під час перебування у стаціонарі, загибелі плода, виникнення прееклампсії та еклампсії, розродження шляхом кесаревого розтину, госпіталізації, не пов'язаної з пологами, і тривалості перебування в стаціонарі.

Важливі висновки включають різке падіння кількості вагітних жінок зі СЧВ, які померли

в лікарні, з 442/100 000 у 1998–2000 роках до рівня нижче 50/100 000 у період 2013–2015 років. Відповідні показники для пацієнок, що не входять до групи вагітних з СЧВ, були відповідно 13 і 10. Це означає, що у жінок з СЧВ був приблизно в 35 разів вищий ризик померти під час вагітності внаслідок ускладнень, пов'язаних з хворобою протягом 1998–2000 років. До 2013–2015 рр. цей показник скоротився приблизно в 5 разів, порівняно з групою пацієнок, що не мають СЧВ. Різниця у смертності плода також спостерігалася, але не досягала статистичної значущості.

Частота прееклампсії та еклампсії змінилась у пацієнок із вовчаком від 9,5% до 9,1%, а у не-вовчакових пацієнок — з 3,3% до 4,1%. Тривалість перебування в стаціонарі для жінок з вовчаком також знизилася з 4,3 дня в середньому до 3,8 дня, а у жінок, які не мали вовчака, трохи зросла з 2,5 до 2,7 дня.

Лише близько 0,15% всіх вагітних у стаціонарі або під час пологів мають вовчак, але відсоток збільшився з приблизно 0,08%, що свідчить про те, що більше жінок з цим станом зараз вагітніють і успішно народжують дітей.

Причини такого вираженого поліпшення, ймовірно, включають кращу діагностику стану, раннє направлення пацієнок до фахівців; заохочення пацієнок до вагітності, коли активність захворювання низька; поява кращих методів лікування СЧВ і його ускладнень під час вагітності. Це також включає профілактичне використання гідрохлорохіну під час вагітності, застосування препаратів для розрідження крові, таких як гепарин, і низькі дози аспірину у жінок, які мають антифосфоліпідний синдром, ускладнення вагітності, що частіше зустрічаються з СЧВ, і мають більш високий ризик ранніх та пізніх втрат вагітності.

Хоча ризики вагітності при СЧВ все ще залишаються помітно вищими, ніж у вагітностей без СЧВ, досягнення в діагностиці та менеджменті захворювання під час вагітності показують хороші результати. За словами доктора Мехта: «Для молодих пацієнок з СЧВ, які думають про вагітність, слід знати, що

у багатьох жінок з вовчаком протягом останніх двох десятиліть вагітності пройшли успішно, що дозволило виносити і народити, а смертність була мінімальна». У 1980-х роках з'явилися клініцисти, які радили молодим жінкам з вовчаком не вагітніти, тому що вони

стурбовані високою вірогідністю материнської смертності. Це дослідження доводить, що це більше не відповідає дійсності. Для жінок з вовчаком можливо нормально виносити вагітність, якщо вони перебувають під відповідним наглядом.

Більшість жінок задоволені генетичним тестуванням перед екстракорпоральним заплідненням

Reviewed by Alina Shrourou, B.Sc. (Editor) Jun 21 2019

Найбільш ефективним способом збільшити шанси успішної імплантації ембріона під час екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є генетичне тестування, щоб побачити, чи є ембріон нормальним. Але досить часто новини не є добрими. Коли жінці виповниться 44 роки, переважна більшість її ембріонів буде ненормальними.

У новому дослідженні запитали жінок, у яких ембріони проходили тестування перед ЕКЗ, яке їх ставлення до процедури?

Незалежно від того, чи є у них нормальний ембріон чи ні, 94% опитаних пацієнок були раді отримати цю інформацію, повідомляють у новому дослідженні від Northwestern Medicine та Нью-Йоркського університету.

Це перше дослідження, в якому вивчається ризик жалю і тривоги у пацієнок після проведення скринінгу на хромосомні аномалії у ембріонів перед ЕКЗ.

Доповідь опублікована 21 червня в журналі «Репродукція людини» Європейського товариства репродукції та ембріології людини.

«Традиційна практика ЕКЗ включає передачу ембріона з невідомою ймовірністю імплантації і з'ясування, чи буде він імплантований і призведе до здорової вагітності, — говорить автор дослідження д-р Кара Голдман. — Ми виявили, що навіть після негативного результату більшість жінок вважають, що інформація, отримана від тестування ембріона, є цінною для репродуктивного планування».

Голдман є доцентом кафедри акушерства та гінекології в репродуктивній ендокринології та безпліддя в медичній школі Фейнберг у Північно-західному університеті. Вона

також є директором центру Північно-Західної медицини із збереження фертильності.

«Жінки в пізньому репродуктивному віці розуміють, що їхній час обмежений, — говорить Голдман. — Якщо вони втратять три місяці через викидень, це дуже багато часу. Більшість пацієнок віддають перевагу ідеї мати якомога більше інформації, таким чином їм не потрібно проходити дуже важкий період очікування між перенесенням ембріонів і тестом на вагітність, якщо патологічний ембріон не призведе до вагітності».

Під час генетичного тестування клініцисти перевіряють, чи є хромосомна патологія, що призведе до викидня, ембріона, який не буде імплантований, або хромосомно-аномального плода. Останній вимагає від батьків вирішити, чи хочуть вони припинити вагітність.

Не велика, але значна кількість пацієнок, які мали аномальний результат або не завагітніли одним із своїх нормальних ембріонів, відчували жаль після процедури тестування.

«Це дослідження визначило, де ми повинні краще допомагати пацієнтам з точки зору служб психічного здоров'я, — говорить Голдман. — Ми повинні переконатися, що наші психологи та лікарі підтримують пацієнок, коли вони мають ненормальні ембріони і готуються до прийняття подальших рішень щодо лікування».

«Найбільш поширеною причиною виходу пацієнок з програми ЕКЗ до успіху є психологічне навантаження, — говорить Голдман. — Генетичне тестування ембріонів — це сфера, де ми маємо тисячі пацієнок, які використовують цю технологію, і ніхто не вивчив їх психологічний тягар».

ЕКЗ широко використовується серед пацієнтів з безпліддям, і в Сполучених Штатах майже 2 відсотки всіх народжених дітей були зачаті шляхом ЕКЗ.

Дослідження проводилося за допомогою анонімного інтернет-опитування, проведеного 69 пацієнтами з січня 2014 року по березень 2015 року після скринінгу на хромосомні

аномалії. Пацієнти були з Нью-Йоркського університету Лантонський центр фертильності, де Голдман працювала на факультеті до приходу до Північно-Західного регіону. Опитування включало три перевірені анкети, у тому числі шкалу скарг з приводу рішень Брехаута, коротку форму визначення тривожності державного зразка та шкалу медичної грамотності.

Новий підхід використовує магнітні кульки для лікування гестозу

Reviewed by Alina Shrourou, B.Sc. (Editor) May 13 2019

Попередні лабораторні тести показують, що функціоналізовані магнітні кульки успішно знижують рівень шкідливої молекули у крові вагітної, котрий підвищується під час прееклампсії, згідно з новим дослідженням, опублікованим у журналі American Heart Association Hypertension.

Прееклампсія — це ускладнення вагітності, яке характеризується гіпертензією та порушенням функції нирок, що уражує приблизно 6–8% жінок у США, які щороку народжують. Прееклампсія відповідає за важкі ускладнення для матері (судоми, інсульт, ниркову недостатність, порушення функції печінки) і немовля (низька вага при народженні, передчасні пологи, мертвонародження). Виникнення прееклампсії також підвищує ризик захворювання жінки на серцево-судинні захворювання пізніше в житті (інсульт і високий кров'яний тиск). У даний час немає препаратів для лікування гестозу, і тільки пологи можуть полегшити симптоми.

Дослідники орієнтувалися на молекулу, яка називається sFlt-1, що вивільняється плацентою в кров жінки і підвищується до високих рівнів під час гестозу. Високий рівень sFlt-1 відповідає за дисфункцію стінки кровоносних судин, сприяє підвищенню кров'яного тиску і уловлює дві інші важливі молекули, які покращують функцію стінки кровоносних судин — VEGF і PlGF.

Використовуючи кров жінок з прееклампсією, дослідники провели лабораторні тести, щоб дізнатися, чи магнітні кульки можуть по суті витіснити sFlt-1 з кровообігу, таким чином збільшуючи рівні VEGF і PlGF. Вони виявили, що магнітні кульки зменшують sFlt-1 на 40% і вивільняють у два рази більше PlGF, зменшуючи відношення sFlt-1/PlGF на 63%.

«Це було доказом вивчення концепції, і наш підхід спрямований на відновлення фізіологічних рівнів ангіогенних факторів», — говорить провідний автор дослідження Василіс Цацаріс, доктор філософії, професор акушерства і гінекології в лікарні Кочин в Парижі. — Скорочення sFlt-1 і вивільнення ангіогенних факторів є дуже значним і перспективним».

Ангіогенні фактори — це будь-які з груп речовин, що знаходяться в кровообігу, більшість з яких є поліпептидами (тобто ангіогенином, фактором росту фібробластів, трансформуючими факторами росту і деякими ліпідами), які сприяють формуванню кровоносних судин.

Виходячи з успіху цих ранніх знахідок, Tsatsaris та його колеги хотіли б розширити своє дослідження і повторити ці експерименти, щоб побачити, чи може цей підхід контролювати прееклампсію і продовжувати вагітність, знижуючи ризик недоношеності дитини.

Рубрику підготував к.мед.н. Огородник А.О.

Г.І. Іщенко, Н.К. Деменіна

Динаміка оперативного розродження в сучасному акушерстві (огляд літератури)

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

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):54-57; doi 10.15574/PP.2019.78.54

Кесарів розтин — хірургічна процедура, яка може призвести до численних ускладнень як з боку матері, так і дитини. ВООЗ вважає, що коефіцієнт кесаревого розтину на рівні 5–15% є оптимальним для цілеспрямованого виконання кесарева розтину за медичної необхідності.

Останніми роками частота кесаревого розтину у світі зростає, як у розвинених, так і в країнах, що розвиваються (з 16 млн, або 12,1% усіх пологів, у 2000 р. до 29,7 млн, або 21,1% усіх пологів, у 2015 р.). Причини цього зростання різноманітні. Раніше це робилося для здоров'я матері, але зараз відіграє важливу роль плід.

У статті проведено систематичний огляд літератури для визначення частоти та материнських ускладнень, пов'язаних із кесаревим розтином, без медичного показання порівняно з вагінальним розродженням.

Кесарів розтин належить до складних оперативних втручань із високою частотою інтра- і післяопераційних ускладнень. Ризик ускладнень у матері під час абдомінального розродження зростає у понад 10 разів, а ризик материнської смертності — у 5 разів. Серед післяопераційних ускладнень найчастіше зустрічаються ендометрит, нагноєння післяопераційного шва, інфільтрати параметрію, інфільтрати передміхурової клітковини, гематоми різної локалізації, провисання лігатур, а також перитоніт, сепсис. Інфекційні ускладнення у світі входять до числа перших 5 причин материнської захворюваності та смертності. Післяпологовий період після кесаревого розтину характеризується розвитком больового синдрому, прояви якого значно погіршують загальне самопочуття, рухову активність та якість життя пацієнток.

Першочерговим завданням акушерства є вдосконалення методів зменшення частоти кесаревого розтину з урахуванням абсолютних показань до оперативного розродження.

Ключові слова: кесарів розтин, частота, материнська захворюваність, фактори ризику, післяопераційні ускладнення, показання.

Dynamics of Operative Delivery in Modern Obstetrics (literature review)

A.I. Ishchenko, N.K. Demenina

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

A cesarean section is a surgical procedure which can lead to numerous complications in both mother and child. The World Health Organization considers Cesarean section rates of 5-15% to be the optimal range for targeted provision of this life saving intervention.

In recent years, the cesarean section rate has increased in different parts of the world, both in developed and developing countries (from 16 million, or 12.1% of all births, in 2000 to 29.7 million, or 21.1% of all births in 2015). The reasons for the increase are multifaceted.

Earlier it used to be done for health of the mother but now fetal interest has played a major role.

This study aimed to perform a systematic review to determine the risks of rates, maternal complications associated with cesarean section without medical indication compared to vaginal delivery.

Caesarean section is a complex surgical intervention with a high incidence of intra- and postoperative complications. The risk of maternal complications during abdominal delivery increases by more than 10 times, and the risk of maternal mortality - by 5 times. Among postoperative complications, endometritis, postoperative suture suppuration, parametrium infiltrates, prostate tissue infiltrates, hematomas of various localization, sagging of ligatures, as well as peritonitis, sepsis are most common. Infectious complications are among the top 5 causes of maternal morbidity and mortality around the globe. Postpartum period after cesarean section is characterized by development of pain syndrome, manifestations of which significantly worsen general well-being, physical activity and quality of life of patients. The primary task of obstetrics is to improve methods for reducing the frequency of cesarean section, taking into account absolute indications for operative delivery.

Key words: Cesarean delivery, cesarean rate, maternal morbidity, risk factors, perioperative complications birth, Indications.

Динамика оперативного родоразрешения в современном акушерстве (обзор литературы)

Г.И. Іщенко, Н.К. Деменіна

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

Кесарево сечение — хирургическая процедура, которая может привести к многочисленным осложнениям, как со стороны матери, так и ребенка. ВОЗ считает, что коэффициент кесарева сечения на уровне 5–15% является оптимальным для целенаправленного выполнения кесарева сечения при медицинской необходимости.

В последние годы уровень кесарева сечения увеличился в мире, как в развитых, так и в развивающихся странах (с 16 млн, или 12,1% всех родов, в 2000 г. до 29,7 млн, или 21,1% всех родов, в 2015 г.). Причины этого роста разнообразны. Раньше это делалось для здоровья матери, но сейчас играет важную роль плод.

В статье проведен систематический обзор литературы для определения частоты и материнских осложнений, связанных с кесаревым сечением, без медицинского показания по сравнению с вагинальным родоразрешением.

Кесарево сечение относится к числу сложных оперативных вмешательств с высокой частотой интра- и послеоперационных осложнений. Риск осложнений у матери во время абдомінального родоразрешения возрастает более чем в 10 раз, а риск материнской смертности — в 5 раз. Среди послеоперационных осложнений чаще всего встречаются эндометрит, нагноение послеоперационного шва, инфильтраты параметрия, инфильтраты предстательной клетчатки, гематомы различной локализации, провисание лигатур, а также перитонит, сепсис. Инфекционные осложнения в мире входят в число первых 5 причин материнской заболеваемости и смертности. Послеродовой период после кесарева сечения характеризуется развитием больового синдрома, проявления которого значительно ухудшают общее самочувствие, двигательную активность и качество жизни пациенток.

Первоочередной задачей акушерства является совершенствование методов уменьшения частоты кесарева сечения с учетом абсолютных показаний к оперативному родоразрешению.

Ключевые слова: кесарево сечение, частота, материнская заболеваемость, факторы риска, послеоперационные осложнения, показания.

Кесарів розтин є найбільш поширеною операцією в багатьох країнах світу. Як правило, його виконують для збереження життя жінки та плода в разі виникнення ускладнень під час вагітності або пологів. Сьогодні у країнах із середнім та високим рівнем доходу відмічається тенденція до застосування непотрібних дороговартісних процедур та оперативних тактик, при цьому у країнах із низьким рівнем доходу, навпаки, спостерігається істотно недостатнє виконання дороговартісних процедур та оперативних втручань, навіть за необхідності. Однак використання кесаревого розтину з немедичних причин викликає занепокоєння, оскільки це пов'язано зі значними віддаленими наслідками та суттєвими витратами на медичне обслуговування [11]. Кількість новонароджених шляхом кесаревого розтину постійно зростає — приблизно з 16 млн (12,1% усіх пологів) у 2000 р. до 29,7 млн (21,1% усіх пологів) у 2015 р. (дані дослідження, опублікованого в журналі «The Lancet»). У багатьох випадках оперативна тактика не виправдана. Це підтверджують дані Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), за якими, лише 10–15% усіх пологів потребують проведення кесаревого розтину, а необґрунтоване підвищення його частоти призводить до збільшення кількості післяпологових ускладнень та порушення адаптаційних можливостей новонародженої дитини.

Серія з трьох статей, опублікованих у журналі «The Lancet», показує, що у 106 із 169 країн питома вага кесаревого розтину становить близько 10–15% усіх пологів, що вважається оптимальним (рис. 1). Щонайменше у 15 країнах рівень кесаревого розтину перевищує 40%, зокрема, у Домініканській Республіці (58,1%), Бразилії (55,5%), Єгипті (55,5%) і Туреччині (53,1%). У Великій Британії частота кесаревого розтину зросла з 19,7% у 2000 р. до 26,2% у 2015 р. [15].

За даними МОЗ України від 2017 р., частота кесаревого розтину в різних регіонах країни коливається в межах 18–25% від загальної кількості пологів та не має тенденції до зниження.

На підставі класифікації МКХ-10 (рис. 2), найпоширенішою причиною (24,1%) для виконання цієї операції є наявність кесаревого розтину в анамнезі. Інші показання включають: дистрес плода — 20,6%; тривалі і ускладнені пологи — 15,9%; патологію амніотичної рідини — 14,3%; перенесену вагітність — 13,1%; материнські причини, пов'язані з вагітністю — 4,5%; неправильне положення плода — 3,5%; гіпертонічний розлад у вагітних — 2,5%; плаценту Превія — 0,78%; тяжкі соматичні захворювання, що ускладнюють вагітність — 0,7% [4].

З 2014 р. ВООЗ запропонувала інструмент для моніторингу частоти кесаревого розтину на рівні медичних закладів, за основу якого взято класифікацію Робсона [5, 16, 20].

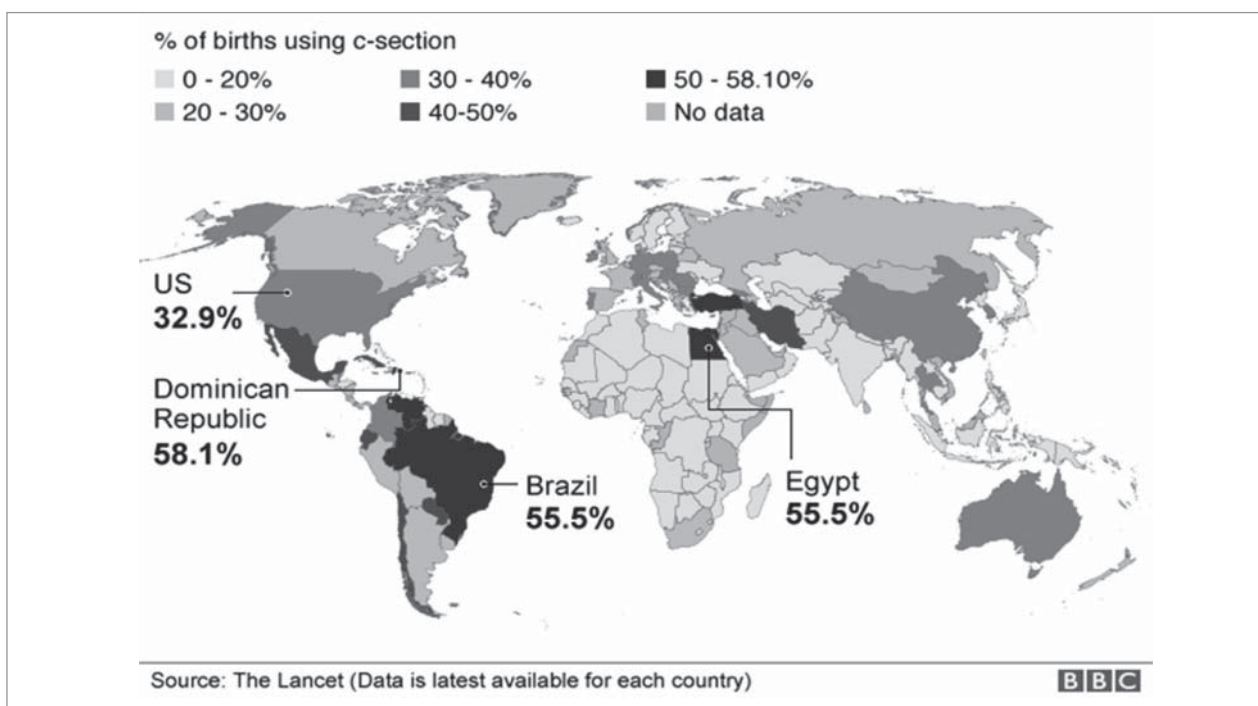


Рис. 1. Частота проведення кесаревого розтину у світі (за даними журналу «The Lancet»)

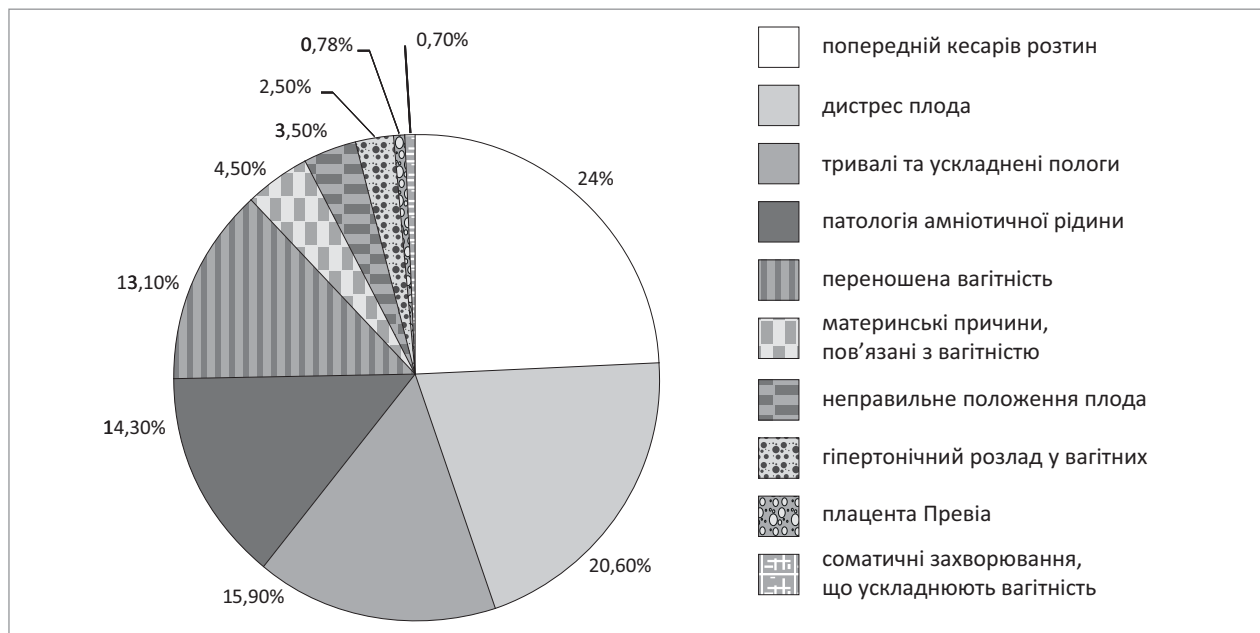


Рис. 2. Причини кесаревого розтину відповідно до класифікації МКХ-10

Згідно з цією системою, кожен жіночий анамнез, який надходить до пологового відділення, відносять до однієї з 10 груп на основі таких характеристик: кількість попередніх вагітностей; положення плода; гестаційний вік; кесарів розтин в анамнезі; кількість плодів. Використання цієї системи дає змогу проводити аналіз частоти виконання кесаревого розтину як у рамках закладу, так і між різними установами охорони здоров'я, а також між країнами і регіонами [7, 8]. Єдиного консенсусу щодо оптимальної хірургічної тактики згідно з ВООЗ ще не досягнуто. Вибір методу операції визначають за конкретною акушерською ситуацією, станом вагітної, плода, кваліфікацією хірурга. Проте під час кесаревого розтину перевагу надають методу хірургічного втручання шляхом розтину в нижньому сегменті матки поперечним розрізом [10, 13]. Гострий та хронічний біль після кесаревого розтину залежить переважно від типу шкірного розрізу і подальшого доступу в порожнину малого тазу, що, своєю чергою, пов'язано із соматичною іннервацією передньої черевної стінки [19].

Доступ за Пфанненштилем, імовірно, є найбільш частим розрізом в акушерстві та гінекології, оскільки він забезпечує адекватну експозицію органів малого тазу, відмінну післяопераційну спроможність швів і задовільні косметичні результати. Методика Місгав—Ладах — модифікована техніка кесаревого розтину з лапаротомією за Джоель—Кохан, розроблена Старком і колегами у 1995 р. Переваги

цього методу — коротший час оперативного втручання, менша кількість шовного матеріалу, менша інтраопераційна крововтрата, зменшення інтенсивності післяопераційного болю, зниження частоти гнійно-запальних ускладнень [17].

У кількох оглядах, два з яких були Кокранівськими статтями, порівнювали особливості перебігу післяопераційного періоду та реабілітацію жінок після технік за Пфанненштилем і Місгав—Ладах, де зазначили переваги останньої, зокрема зменшення частоти й тривалості післяопераційного болю [13, 18].

Незважаючи на уявну технічну простоту, кесарів розтин належить до складних оперативних втручань із високою частотою інтра- і післяопераційних ускладнень. Ризик ускладнень у матері під час абдомінального розродження зростає у понад 10 разів, а ризик материнської смертності — у 5 разів. Серед післяопераційних ускладнень найчастіше зустрічаються ендометрит, нагноєння післяопераційного шва, інфільтрати параметрію, інфільтрати передміхурової клітковини, гематоми різної локалізації, провисання лігатур, а також перитоніт, сепсис. Інфекційні ускладнення у світі входять до числа перших 5 причин материнської захворюваності та смертності [2, 3].

За деякими даними, інфекції в післяпологовому періоді виникають шляхом висхідного ураження порожнини матки мікрофлорою нижніх статевих шляхів. Неодноразово доведено, що післяпологові гнійно-запальні зах-

ворювання — це полімікробні захворювання, які можуть бути викликані хламідіями, мікоплазмами, вірусами та іншими мікроорганізмами, однак провідну роль в їх етіології відіграє умовнопатогенна мікрофлора, у більшості випадків (80–90%) асоціації аеробних та анаеробних спороутворюючих мікроорганізмів, що складають нормальну мікрофлору статевих шляхів у жінок [1, 3].

За даними Американської академії педіатрії та Американської колегії акушерів та гінекологів, післяпологовий ендометрит розвивається приблизно у 60% жінок, які перенесли кесарів розтин в екстремому порядку, та у 24% — у плановому [12].

Кесарів розтин — одна з найчастіших оперативних втручань на черевній порожнині, що проводять хірурги різних рівнів кваліфікації. Сучасні досягнення медичної науки та

практики (удосконалення хірургічної методики, синтетичні шовні матеріали, антибіотики та препарати для інфузійної терапії) дали змогу суттєво знизити показники материнської і неонатальної захворюваності та смертності. Проте необґрунтоване підвищення частоти абдомінального розродження провокує збільшення кількості інтра- та післяопераційних ускладнень, основними з яких є кровотечі та гнійно-запальні стани. З іншого боку, післяпологовий період після кесаревого розтину характеризується розвитком больового синдрому, прояви якого значно погіршують загальне самопочуття, рухову активність та якість життя пацієнток [3].

З огляду на вищенаведене, першочерговим завданням акушерства є вдосконалення методів зменшення частоти кесаревого розтину з урахуванням абсолютних показань до оперативного розродження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вдовин СВ, Ткаченко ЛВ, Селихова МС. (2012). Послеродовые инфекционные осложнения: проблемы и перспективы. Волгоград: 180.
2. Гайдай НВ, Силина НК, Силина ТН и др. (2010). Профилактика гнойно-септических осложнений у беременных с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения. Здоровье женщины. 10: 93–94.
3. Кульчицкий ДВ. (2017). Комплексна профілактика інтра- та післяопераційних ускладнень при кесаревому розтині. Автореферат канд. мед. наук, спец.14.01.01 — Акушерство та гінекологія. Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика: 20.
4. Ana Pilar Betran, Marleen Temmerman, Carol Kingdon, Abdu Mohiddin, Newton Opiyo, Maria Regina Torloni, Jun Zhang, Othiniel Musana, Sikolia Z Wanyonyi, Ahmet Metin Gulmezoglu. (2018, October 13–19). Soe Downe Interventions to reduce unnecessary caesarean sections in healthy women and babies. *Lancet*. 392; 10155: 1358–1368.
5. Appropriate technology for birth. *Lancet* 1985; 2: 436–437.
6. Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW et al. (2017). Healthcare infection control practices advisory committee: Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection. *JAMA*. 152: 784–791.
7. Betran AP, Vindevooghel N, Souza JP, Gulmezoglu AM, Torloni MR. (2014). A systematic review of the Robson Classification for caesarean section: what works, doesn't work and how to improve it. *PLoS ONE*. 9: e97769.
8. Betran A, Torloni M, Zhang J, Gulmezoglu A. (2015). WHO Statement on caesarean section rates. *VJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*.
9. Downe S, Simpson L, Trafford K. (2007). Expert intrapartum maternity care: a meta-synthesis. *Journal of Advanced Nursing*. 57: 127–140.
10. Franchi M, Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Miglierina M et al. (2002). Joel-Cohen or Pfannenstiel incision at cesarean delivery: does it make a difference? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 81: 1040–1046.
11. Gibbons L, Belizan JM, Lauer JA, Betran AP, Meriardi M, Althabe F. (2010). The Global Numbers and Costs of Additionally Needed and Unnecessary Caesarean Sections Performed per Year: Overuse as a Barrier to Universal Coverage. *World Health Report. Background Paper*. 30.
12. Guidelines for perinatal care (2007). 6th ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics; Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists: 450.
13. Hofmeyr GJ, Mathai M, Shah A, Novikova N. (2008). Techniques for caesarean section *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD004662.
14. Mathai M, Hofmeyr GJ, Mathai NE. (2013). Abdominal surgical incisions for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 5: CD004453.
15. Ties Boerma, Carine Ronsmans, Dessalegn Y Melesse, Aluisio J D Barros, Fernando C Barros, Liang Juan, Ann-Beth Moller, Lale Say, Ahmad Reza Hosseinpoor, Mu Yi, Dacio de Lyra Rabello Neto, Marleen Temmerman. (2018, October 13–19). Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet*. 392; 10155: 1341–1348.
16. Torloni MR, Betran AP, Souza JP, Widmer M, Allen T, Gulmezoglu M et al. (2011). Classifications for cesarean section: a systematic review. *PLoS ONE*. 6: e14566.
17. Xavier P, Ayres-De-Campos D, Reynolds A, Guimaraes M, Costa-Santos C et al. (2005). The modified Misgav-Ladach versus the Pfannenstiel-Kerr technique for caesarean section: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 84: 878–82.
18. Walsh CA (2010). Evidence-based cesarean technique. *Curr Opin Obstet Gynecol* 22: 110–115.
19. Whiteside JL, Barber MD, Walters MD, Falcone T. (2003). Anatomy of ilioinguinal and iliohypogastric nerves in relation to trocar placement and low transverse incisions. *Am J Obstet Gynecol*. 189: 1574–1578; discussion 1578.
20. WHO Statement on caesarean section rates: Executive summary (2015).

Сведения об авторах:

Деменина Надежда Каземировна — к.мед.н., н.с. 2-го акушерского отделения ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды.

Ищенко Анна Ивановна — к.мед.н., н.с. 2-го акушерского отделения ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-82-87.

Статья поступила в редакцию 18.01.2019 г.; принята в печать 27.05.2019 г.

Ю.Г. Антипкін, Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, О.О. Юзва, Л.І. Ткачук

Мітохондріальні захворювання, викликані мутаціями гена POLG: проблеми диференційної діагностики

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

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):58-66; doi 10.15574/PP.2019.78.58

Наведено огляд сучасних даних літератури стосовно мітохондріальних захворювань, пов'язаних із мутаціями гена POLG. Захворювання цієї групи мають різноманітні та неспецифічні клінічні прояви, що ускладнює їх діагностику. Такі захворювання можуть розвиватися внаслідок мутацій у власному ДНК мітохондрій або ядерних генах клітини, мають схожі клінічні прояви, однак різняться за тяжкістю перебігу та прогнозом. Дебют цих захворювань може відбуватися у віковому діапазоні від раннього дитинства до дорослого віку. Нами систематизовано сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клініко-діагностичну характеристику та напрями лікування мітохондріальних захворювань. Наведено клінічне спостереження з власного досвіду діагностики мітохондріальної нейрогастроінтестинальної енцефалопатії, що є нетиповим проявом мутацій даного гену, проте має місце в рідкісних випадках. У наведеному нами клінічному випадку, незважаючи на підвищення трансаміназ у пацієнта в анамнезі, у подальшому не виявлялося ураження печінки, характерне для синдрому Альперса. Також у дитини не розвинулися катастрофічні резистентні до терапії епілептичні припадки, проте відмічався порівняно м'який перебіг епілептичної енцефалопатії. Натомість, у клініці домінувало рецидивне блювання, втрата ваги, відмова від вживання їжі та ознаки дисфункції шлунково-кишкового тракту за даними інструментальних обстежень. Вирішальне значення для встановлення діагнозу в цьому випадку мало молекулярно-генетичне дослідження.

На нашу думку, лікарі педіатричного профілю мають проявляти певну настороженість та своєчасно спрямовувати до дитячого невролога дітей з підозрою на мітохондріальні захворювання. З огляду на трагічний прогноз деяких захворювань цієї групи, помилки у встановленні діагнозу неприпустимі. Точний діагноз має бути встановлений якнайраніше. На сьогоднішній це можливо лише за допомогою нейрорадіологічних і молекулярно-генетичних методів.

Ключові слова: мітохондріальні захворювання, мітохондріальна нейрогастроінтестинальна енцефалопатія, молекулярно-генетична діагностика, мутація гена POLG.

Mitochondrial diseases caused by mutations of the POLG gene: problems of differential diagnosis

Y.G. Antipkin, L.G. Kirilova, A.A. Miroshnikov, A.A. Yuzva

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

The article presents a review of current literature data relating to mitochondrial diseases associated with POLG-gene mutations. Diseases of this group have diverse and non-specific clinical manifestations, which makes their diagnosis a difficult task. Such diseases can develop as a result of mutations in their own mitochondrial DNA or nuclear cell genes, similar clinical manifestations, however, may differ in severity of flow and prognosis. The onset of these diseases can occur in the age range from early childhood to adulthood. Based on analysis of various literature sources, modern views on etiology, pathogenesis, clinical and diagnostical characteristics and therapeutic approaches to POLF-related mitochondrial diseases were generalized and systematically examined. Clinical case of a child with mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy, which is an atypical manifestation of POLG-gene mutations was also presented. In the clinical case presented, despite an increase in transaminases in the patient in history, no further liver damage characteristic of Alpers syndrome was observed. Also, the child did not develop catastrophic epileptic seizures resistant to therapy, however, a relatively mild course of epileptic encephalopathy was registered. However, the clinic was dominated by recurrent vomiting, weight loss, refusal to eat and signs of gastrointestinal dysfunction according to instrumental examinations. In this case, molecular genetic research was crucial for the diagnosis.

In our opinion, pediatric physicians should have a certain level of alertness and promptly refer children with suspected mitochondrial disease to children's neurologists. Despite the tragic prognosis of certain diseases of this group, errors in their diagnosis are unacceptable. Accurate diagnosis should be made as early as possible. Today, this is possible only with the help of neuroradiological and molecular genetic methods.

Key words: mitochondrial diseases, mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy, molecular genetic diagnosis, POLG gene mutation.

Мітохондріальні захворювання, вызванні мутаціями гена POLG: проблеми диференційної діагностики

Ю.Г. Антипкин, Л.Г. Кириллова, А.А. Мирошников, А.А. Юзва, Л.И. Ткачук

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

Представлен обзор современных данных литературы по митохондриальным заболеваниям, связанным с мутациями гена POLG. Заболевания этой группы имеют различные и неспецифические клинические проявления, что усложняет их диагностику. Такие заболевания могут развиваться вследствие мутаций в собственном ДНК митохондрий или ядерных генах клетки, имеют схожие клинические проявления, однако отличаются по тяжести течения и прогнозу. Дебют этих заболеваний может происходить в возрастном диапазоне от раннего детства до взрослого возраста. Нами систематизированы современные представления об этиологии, патогенезе, клинико-диагностической характеристике и направлении лечения данного заболевания. Приведено клиническое наблюдение из собственного опыта диагностики митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии, которая является нетипичным проявлением мутаций данного гена, однако имеет место в редких случаях. В приведенном нами клиническом случае, несмотря на повышение трансаминаз у пациента в анамнезе, в дальнейшем не выявлялось поражение печени, характерное для синдрома Альперса. Также у ребенка не развились катастрофические резистентные к терапии эпилептические припадки, однако отмечалось сравнительно мягкое течение эпилептической энцефалопатии. При этом в клинике доминировали рецидивирующая рвота, потеря веса, отказ от еды и признаки дисфункции желудочно-кишечного тракта по данным инструментальных обследований. Решающее значение для постановки диагноза в этом случае имело молекулярно-генетическое исследование.

По нашему мнению, врачи педиатрического профиля должны проявлять определенную настороженность и своевременно направлять к детскому неврологу детей с подозрением на митохондриальные заболевания. С учетом трагического прогноза некоторых заболеваний этой группы, ошибки в постановке диагноза недопустимы. Точный диагноз должен быть поставлен как можно раньше. На сегодняшний день это возможно только с помощью нейрорадиологических и молекулярно-генетических методов.

Ключевые слова: митохондриальные заболевания, митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия, молекулярно-генетическая диагностика, мутация POLG гена.

Вступ

Мітохондріальні захворювання мають різноманітні та неспецифічні клінічні прояви, що ускладнює їх діагностику. Захворювання цієї групи можуть розвиватися внаслідок мутацій у власному ДНК мітохондрій або ядерних генах клітини.

Синдроми деплеції (виснаження) мітохондріальної ДНК (мтДНК) — група аутосомно-рецесивних розладів, що викликаються зниженням кількості мтДНК в уражених тканинах.

POLG є ядерним геном, мутації в якому спричиняють тяжкі мітохондріальні захворювання внаслідок порушення реплікації мтДНК [6].

Захворювання цієї групи мають схожі клінічні прояви, однак різняться за тяжкістю перебігу та прогнозом. Ці захворювання можуть дебютувати у віковому діапазоні від раннього дитинства до дорослого віку. У роботі наведено клінічний випадок рідкісного захворювання, викликаного мутацією POLG — мітохондріальної нейрогастроінтестинальної енцефалопатії, що демонструє складність діагностичного пошуку при мітохондріальних захворюваннях.

Етіологія та патогенез

POLG — ген, що кодує каталітичну субодиницю мтДНК-полімерази, яка називається ДНК-полімераза-гамма. Ген розташований у хромосомному локусі 15q25 [23]. Мутації гена POLG порушують активність мтДНК-полімерази та викликають захворювання з переважним ураженням нервової системи та печінки. Зазначені захворювання належать до синдромів деплеції мтДНК, оскільки при них зменшується кількість мтДНК в уражених тканинах. POLG є одним із 30 ядерних генів, мутації в яких зумовлюють мітохондріальні захворювання.

Мутації в гені POLG викликають синдром Альперса, синдром атаксії-невропатії, доміную та рецесивну форми прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії, а також інші розлади органів та систем, що не об'єднуються в певний синдром [29]. Усього відомо 180 мутацій ДНК-полімерази-гамма, які можуть виникати в усіх екзонах гена POLG [3]. Більшість домінуючих мутацій спричиняють захворювання з дебютом у дорослому віці, тоді як при рецесивних мутаціях симптоми дебютують у дитинстві. Пацієнти з аутосомно-рецесивними захворюваннями мають складні гетерозиготні мутації з майже необмеженою кількістю можливих комбінацій.

Клінічні прояви

Виділяють такі клінічні форми захворювань, пов'язаних із мутаціями гена POLG.

Синдром Альперса—Хаттенлочера (Alpers—Huttenlocher syndrome) — зустрічається з частотою 1 випадок на 100 тис. осіб. Має ранній початок і тяжкий перебіг зі швидким прогресуванням. Класична тріада симптомів включає резистентні до лікування епілептичні напади, що призводять до енцефалопатії, прогресуючий регрес психомоторного розвитку та ураження печінки, однак можливі й інші прояви. Синдром Альперса дебютує в дитячому віці від 2 міс. до 8 років, але частіше — у дитячому віці 2–4 роки [24].

Діти із синдромом Альперса розвиваються нормально до початку епілептичних нападів, що часто є першим проявом захворювання та відмічаються в більшості пацієнтів. Переважно виникають мікродонні або генералізовані тоніко-клонічні напади, які швидко прогресують із можливим розвитком *epilepsia partialis continua* або епілептичного статусу. У неврологічному статусі відмічаються дифузна м'язова гіпотонія, атаксія, моторна незграбність, дискоординація рухів. Ураження печінки може виникати в будь-який час, іноді з'являючись тільки на термінальній стадії, однак печінкова недостатність розвивається майже в усіх пацієнтів [7]. Клінічні прояви та швидкість прогресування розладу можуть значно різнитися в різних пацієнтів, однак синдром Альперса завжди закінчується фатально.

Захворювання вперше описав американський невролог Bernard Jacob Alpers у 1931 р. на прикладі 4-місячної дівчинки з резистентними епілептичними нападами, яка нормально розвивалася до їх початку [2]. Через 45 років Peter Huttenlocher встановив аутосомно-рецесивний характер успадкування цього захворювання та описав характерні ураження печінки та зміни в лікворі [16].

Через 25 років Harding В. виділив такі симптоми захворювання, як нормальний ранній розвиток, раптовий початок регресу навичок, поганий набір маси тіла, епізоди блювання та виражена м'язова гіпотонія [13].

У 1996 р. Ropp P.A. et al. відкрили функції ДНК-полімерази-гамма [2], а у 1999 р. група дослідників на чолі з Naviaux R. встановила дефіцит активності мтДНК-полімерази-гамма при синдромі Альперса [21].

У 2001 р. описали першого пацієнта з мутацією мтДНК-полімерази-гамма, у якого відмічалася прогресуюча зовнішня офтальмоплегія [27]. У 2004 р. встановили взаємозв'язок між синдромом Альперса та мутацією гена POLG [20].

Таблиця 1

Діагностичні критерії синдрому Альперса

1. Тріада клінічних проявів: резистентні епілептичні напади, регрес психомоторного розвитку та ураження печінки
2. За відсутності ураження печінки або додаткових діагностичних критеріїв, діагноз може бути підтверджений за допомогою секвенування гена POLG, біопсії печінки або аутопсії
3. Додаткові критерії (необхідно хоча б 2 з 11 критеріїв): — виявлення на магнітно-резонансній спектроскопії головного мозку зниження N-ацетиласпартату, нормального рівня креатиніну та підвищення лактату; — підвищений рівень білка у лікворі (>100 мг/дл); — прогресуючі атрофічні зміни головного мозку, переважно центральних, ніж кортикальних відділів, із розвитком вен-трикуломегалії, за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку; — виявлення як мінімум на одній електроенцефалограмі (ЕЕГ) мультифокальної пароксизмальної активності з високоамплітудним уповільненим дельта-ритмом (200–1000 мкВ) та спайками/поліспайками (10–100 мкВ, 12–25 Гц); — кортикальна сліпота або атрофія зорових нервів; — порушення зорових викликаних потенціалів та нормальні результати електроретинографії; — деплеція в мтДНК скелетних м'язів або печінки (близько 35 % ДНК); — дефіцит активності ДНК-полімерази-гамма ($\leq 10\%$) у скелетних м'язах або печінці; — підвищений рівень лактату у крові або лікворі (>3 ммоль/л) або хоча б один епізод гострої печінкової недостатності; — ізольований дефіцит комплексу IV мітохондрій або поєднання дефіциту комплексів I, III, та IV ($\leq 20\%$ від норми) при дослідженні дихального ланцюга мітохондрій печінки; — сибілінг із підтвердженим синдромом Альперса

У 1999 р. розробили діагностичні критерії синдрому Альперса (табл. 1) [21].

При синдромі Альперса знижується активність цитохром-С-оксидази мітохондрій печінки, що призводить до прогресуючої гепатомегалії, жирової дистрофії та фіброзу печінки. Вальпроєва кислота викликає апоптоз клітин печінки, що призводить до фатального токсичного гепатиту в дітей із синдромом Альперса [1]. Внутрішньовенне введення L-карнітину та відміна вальпроєвої кислоти можуть зменшити прояви печінкової недостатності [5].

Поступово у хворих дітей розвивається дисфагія і порушення перистальтики кишечника унаслідок порушення функції м'язів стінок шлунково-кишкового тракту. При дисфагії встановлюють постійний шлунковий зонд і переводять дитину на парентеральне харчування [12]. Іноді в пацієнтів розвивається панкреатит [4]. Кардіоміопатія і серцева недостатність виникають у 10 % дітей із синдромом Альперса, у термінальних стадіях печінкова недостатність може посилюватися внаслідок правошлункової серцевої недостатності.

Під час гістологічних досліджень мозку виявлені ураження кори в ділянці *sulcus calcarinus* у вигляді спонгіозу, загибелі нейронів та астроцитозу, що прогресують у напрямку від поверхні до глибоких шарів кори [24].

Міоцереброгепатопатія дитячого віку (childhood myocerebrohepatopathy spectrum – MCHS) — спектр розладів, що зустрічаються рідше за синдром Альперса та проявляється печінковою недостатністю, затримкою або регресом психомоторного розвитку, лактат-ацидозом, міопатією, порушенням фізичного розвитку та енцефалопатією, часто з епілептичними нападами [28]. Обов'язковим є ураження печінки з розвитком її недостатності, нерідко виникає нирковий тубулярний ацидоз, панкреатит, циклічне блювання та втрата слуху. Розлади цієї групи дебютують у дітей віком від народження до 3 років, частіше протягом перших 6 міс., тобто раніше за синдром Альперса [25, 28].

Перебіг міоцереброгепатопатії відрізняється від синдрому Альперса. Захворювання може дебютувати розвитком печінкової недостатності та лактат-ацидозу, в подальшому розвивається енцефалопатія, яка не завжди супроводжується епілептичними нападами. Важливою диференційною ознакою є те, що при синдромі Альперса характерними є фармакорезистентні епілептичні напади з руйнівною енцефалопатією. Однак на практиці відрізнити обидва захворювання не завжди вдається, адже для обох характерне швидке прогресування, що призводить до ранньої смерті [21, 25].

Міоклонічна епілепсія та сенсорна атаксія (myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia – MEMSA) — спектр розладів, що проявляється епілепсією, міопатією та атаксією без розвитку офтальмоплегії. До цієї групи входить захворювання, раніше описане як спіноцеребелярна атаксія з епілепсією (SCAE). Мозочкова атаксія є першим проявом захворювання, що виникає переважно в молодих дорослих, також із часом розвивається сенсорна поліневропатія, дистальна та проксимальна міопатія, зниження толерантності до фізичних навантажень. Пізніше приєднуються фокальні, епілептичні напади, резистентні до терапії, а згодом — вторинногенералізовані [6].

Атаксія з невропатією (ataxia neuropathy spectrum – ANS) — включає захворювання, що раніше називали аутосомно-рецесивна мітохондріальна атаксія (mitochondrial recessive ataxia syndrome – MIRAS), а також сенсорну атаксію з невропатією, дизартрією та офтальмоплегією (sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia – SANDO) [8]. Близько 90% пацієнтів мають атаксію та невропатію, 75% пацієнтів — епілептичні напади, а близько 50% — офтальмоплегію. Міопатія відмічається в

небагатьох пацієнтів. Епілептична енцефалопатія прогресує повільно та може мати порівняно легкий перебіг. Невропатія може бути моторною, сенсорною або змішаною. У 25% спостерігаються м'язові судоми. Інші клінічні прояви включають міоклонус, сліпоту та порушення функцій печінки, зазвичай м'яке [25]. У пацієнтів можуть виникати мігреноподібні пароксизми ще задовго до дебюту захворювання, а також депресивні розлади [8].

Аутосомно-рецесивна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (autosomal recessive progressive external ophthalmoplegia – arPEO) — характеризується прогресуючою слабкістю зовнішніх м'язів ока, яка призводить до птозу та офтальмопарезу або парезу зовнішніх м'язів ока без ознак системного ураження, однак із віком можуть розвиватися інші прояви ураження гена POLG [18, 27].

Аутосомно-домінантна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia – adPEO) — проявляється, крім безпосередньо офтальмоплегії, генералізованою міопатією та часто варіабельним рівнем сенсоневральної втрати слуху, аксональною невропатією, атаксією. Серед додаткових проявів — депресія, паркінсонізм, гіпогонадизм та катаракта (варіант «хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія плюс») [19, 27].

Діагностика

Підтвердження діагнозу POLG-залежних захворювань базується на клінічних проявах та виявленні гомозиготного варіанта патологічного гена POLG при усіх перелічених вище захворюваннях, за винятком аутосомно-домінантної прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії, для якої необхідно виявити гетерозиготне носійство патологічного гена.

POLG-залежні захворювання можуть бути запідозрені в осіб із поєднанням таких клінічних проявів [6, 24]:

- гіпотонія;
- затримка або регрес психомоторного розвитку;
- епілептичні напади, у т.ч. фокальні або генералізовані, епілептичний статус;
- рухові порушення, у т.ч. міоклонус, дизартрія, хореоатетоз, паркінсонізм);
- міопатія (у т.ч. птоз, офтальмоплегія, слабкість проксимальних чи дистальних м'язів кінцівок, втомлюваність та зниження толерантності до фізичних навантажень);
- цереброваскулярні порушення (інсультподібні епізоди, мігрень);

- периферична моторно-сенсорна невропатія;
- атаксія;
- психіатричні розлади, у т.ч. депресія та інші порушення настрою, психоз, деменція;
- ураження органів чуття (ретинопатія, катаракта, атрофія зорових нервів, нейросенсорна туговухість, прогресуюча глухота);
- ураження печінки та шлунково-кишкового тракту (токсичний гепатит, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, блювання);
- ендокринопатії (цукровий діабет, передчасне згасання функції яєчників, дисфункція яєчок);
- кардіопатія.

Під час біохімічного дослідження крові можна виявити підвищення рівня трансаміназ, особливо на фоні застосування антиконвульсантів. Порушення синтетичної функції печінки призводить до гіпоглікемії, гіперамоніємії, підвищення рівня глутаміну в крові, збільшення тривалості кровотечі, гіпоальбуміємії та зниження холестерину.

На початку захворювання структурні зміни в головному мозку можуть не виявлятися, проте при прогресуванні захворювання на МРТ головного мозку можуть виявлятися вогнища гліозу (більш виражені в потиличних ділянках), а також генералізована атрофія великих півкуль. При резистентних епілептичних нападах на МРТ виявляються зони помірного гіперінтенсивного сигналу в таламусі та довгастому мозку, прогресуюча атрофія в ділянці базальних гангліїв та стовбура мозку, рідше — мозочка, в кінцевій стадії з атрофією сірої та білої речовин мозку і розвитком вторинної гідроцефалії [1].

Молекулярно-генетичне тестування можна виконувати в декілька етапів:

- моногенне тестування гена POLG для ідентифікації гомозиготних мутацій;
- мультигенні панелі, що включають декілька генів, зокрема, POLG та TWNK (перелік генів може різнитися в різних лабораторіях);
- повне геномне дослідження, що може включати секвенування ядерного генома та мтДНК.

Наводимо алгоритм молекулярно-генетичного обстеження при мітохондріальних захворюваннях (рис. 1).

Лікування

Діти з POLG-залежними захворюваннями потребують активного відновного лікування з

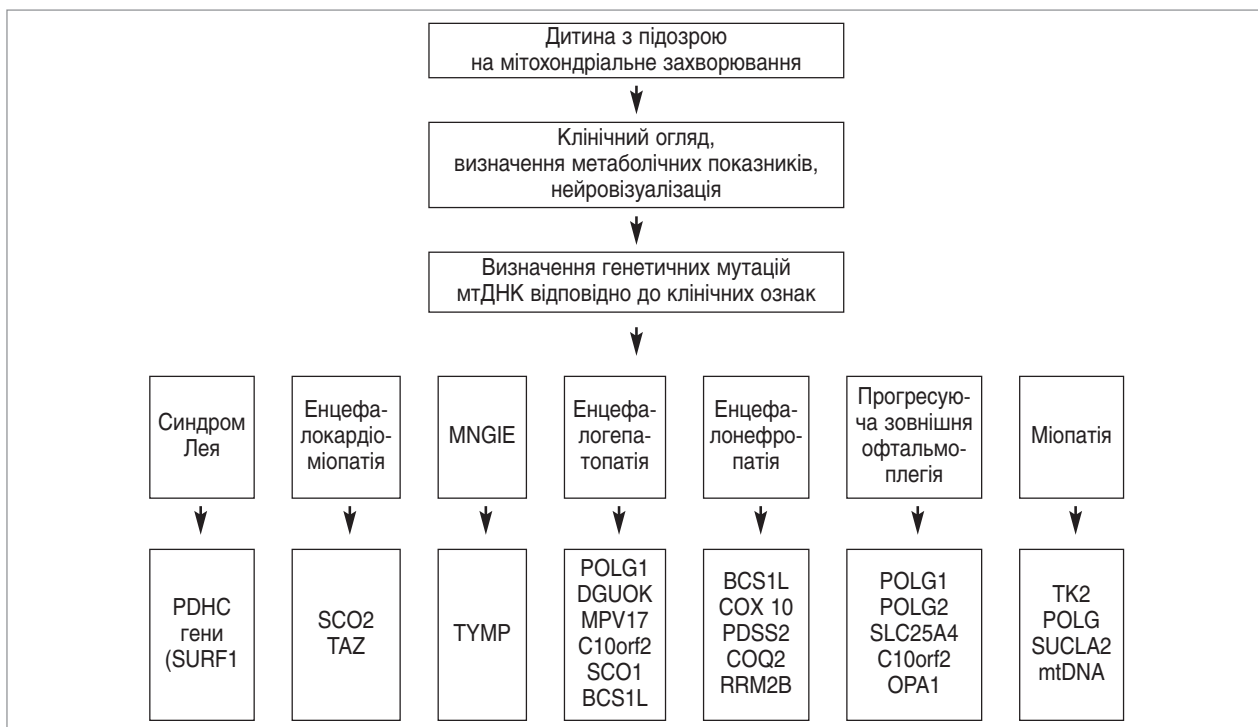


Рис. 1. Алгоритм діагностики мітохондріальних захворювань (адаптовано за Wongetal L.C., 2010)

метою попередження тяжких інвалідизуючих ускладнень, що повинно включати ерго- та фізіотерапію, мовну та логопедичну корекцію. Медикаментозне лікування є симптоматичним та спрямоване на корекцію порушень печінки, передбачає протисудомну терапію та застосування міорелаксативів при спастичності. Для запобігання ураженням печінки застосовують мінімальні дози препаратів.

Через ризик фатального ураження печінки уникають препаратів вальпроєвої кислоти. Контроль рівня трансаміназ проводять через 2–4 тиж. після введення нового антиконвульсанта.

Для поліпшення енергетичної функції мітохондрій дітям призначають: коензим Q10 (убіхінол) – 2–8 мг/кг/добу; рибофлавін – 50–400 мг/добу; L-креатин – 0,1 г/кг/добу; L-карнітин – 10–100 мг/кг/добу; аргінін – 150–300 мг/кг/добу, вітамін E – 1–2 МО/кг/добу, вітамін C – 5 мг/кг/добу, альфа-ліпоєву кислоту – 50–200 мг/добу, фолієву кислоту – 0,5–1 мг/кг/добу [15].

Клінічний випадок

Дівчинка Ж. у 2 роки перебувала на обстеженні та лікуванні у відділенні молодшого дитинства ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» з приводу частого блювання, нестійких випорожнень, відмови від вживання їжі, зниженого набору маси тіла, затримки ста-

токінетичного та психомовленнєвого розвитку, епізодів гіпоглікемії (до 1,68 ммоль/л).

Сумісно з неврологами провели консиліум та клінічно запідозрили мітохондріальне захворювання: мітохондріальну гастроінтестинальну енцефаломіопатію – враховуючи ураження нервової системи, шлунково-кишкового тракту, печінки, затримку статокінетичного та психомовленнєвого розвитку, наявність м'язової слабкості з гіпотонією, епізодів блювання, втрату ваги (маса тіла – 8 кг). Дитину перевели для дообстеження й уточнення діагнозу до відділення психоневрології.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від I вагітності, яка перебігала на фоні загрози переривання на 3–8-му тижні, пієлонефриту – на 30-му тижні. Пологи відбулися природним шляхом у терміні 41–42 тиж., проведена медикаментозна стимуляція. Маса тіла при народженні – 3350 г, зріст – 51 см. Закричала не відразу, груди відразу не взяла. Прикладена до грудей на 3-тю добу, смоктала в'яло. Виписана додому на 8-му добу. Перебувала на змішаному вигодовуванні, смоктала в'яло, відмічалися часті зригування. Голову утримувала з 4 міс. після курсу масажу. З 5 міс. невролог діагностував синдром м'язової гіпотонії, затримку статокінетичного розвитку. З 6 міс. з'явилися поперхування при годуванні. Сіла самостійно в 1 рік, стала на ноги біля опори в 1 рік 3 міс.

Ходила тільки з підтримкою, хода була порушена за типом степажу. В 1 рік 4 міс. після перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції перестала вставати біля опори на ноги. З 1 року 1 міс. — підвищення трансаміназ у межах 2 норм. Проходила стаціонарне обстеження в 1 рік 6 міс. із діагнозом «Криптогенний гепатит, мінімального ступеня активності. Затримка статокінетичного і психомовленнєвого розвитку, гідроцефальний синдром, стан субкомпенсації». За даними ЕНМГ виявили ознаки зниження швидкості проведення імпульсу по периферійних нервах. В 1 рік 7 міс. Дитину обстежили в неврологічному стаціонарі, де запідозрили спінальну аміотрофію. Обстежили генетики: виключили делецію генів SMN1, SMN2. Тандемна мас-спектрометрія патологічних відхилень не виявила.

Під час огляду в соматичному статусі відмічався дефіцит маси тіла (10,5 кг) блідість шкірних покривів. У неврологічному статусі — помірна затримка мовного розвитку (говорить 2–3 слова). Плаксива, дратівлива, має прояви негативізму. Майже постійно відмічається болісний плач. Інструкції виконує вибірково, лише прості, мало цікавиться іграшками. Голова макроцефальної форми (обвід — 48 см). Черепні нерви — без відхилень. Не сідає самотійно, сидить не стійко. Не ходить. Обсяг активних рухів у лівих кінцівках знижений. М'язовий тонус у кінцівках знижений, D>S. Опора на нижні кінцівки не стійка. Крокові рухи виконує. Сухожилкові рефлексі знижені, D=S. Черевні рефлексі позитивні. Симптом Бабинського позитивний з обох сторін. Менінгеальні симптоми відсутні. Функції тазових органів не контролює.

У загальному аналізі крові — помірний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ (до 37 мм/год.), підвищення рівня трансаміназ (АЛТ — до 93 од/л, АСТ — до 133 од/л), білірубину (до 46 мкмоль/л), тимолової проби (до 18,3), лактату (2,97 ммоль/л, норма — до 1,24 ммоль/л).

Загальний аналіз сечі, рівень гормонів щитоподібної залози, інсуліну, соматотропного гормону у крові, концентрація органічних кислот у сечі — в межах норми. Аналіз крові на ВІЛ — негативний. За даними УЗД органів черевної порожнини — ознаки реактивних змін паренхіми печінки, підшлункової залози, спленомегалії. На езофагофіброгастроуденоскопії (ЕФГДС) — ознаки езофагіту, мегауденуму, дуоденогастрального рефлюксу. На УЗД шлун-

ка — ознаки функціональної непрохідності шлунка.

На комп'ютерній томографії (КТ) органів черевної порожнини — ознаки абдомінальної лімфаденопатії, варіанта розвитку селезінки у вигляді її додаткової долі. При ЕКГ не виявлено патології міокарда, клапанів серця. На електроенцефалографії — помірні дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку у вигляді дезорганізації кіркової ритміки, уповільнення кіркової ритміки, помірних регіональних змін у лобно-центральных відведеннях з акцентом зліва. Під час МРТ головного мозку не виявлено вогнищевої патології головного мозку.

У відділенні дівчинка отримувала інфузійну та антибіотикотерапію, антиконвульсивну (леветирацетам 50 мг/кг/добу) та антиоксидантну терапію, спрямовану на підтримку енергетичного обміну (L-карнітин, цитохром С, коензим Q10, вітаміни групи В, кориліп), на фоні якої відмічалася позитивна динаміка стану: нормалізація загального та біохімічного аналізів крові, поліпшення апетиту, відсутність блювання і поперхування, збільшення активності, зникнення тремору кистей, покращення тону у кінцівках, з'явилася опора на нижні кінцівки, почала стояти біля опори, ходити з підтримкою за тулуб і за дві руки, почала цікавитися іграшками, виконувати прості інструкції, говорити 7–8 слів. Щоденно проводили контроль глікемії — відхилень від норми не виявлено.

Через місяць після виписки в дитини стався інсультподібний епізод у басейні задньої мозкової артерії справа (рис. 2), унаслідок чого розвинувся лівобічний геміпарез, частішали міоклонічні напади. Через 1 рік на МРТ — ознаки атрофічних змін кори та білої речовини правої нижньої тім'яної ділянки як наслідок перенесеного цитотоксичного набряку (рис. 3).

Під час мультигенного обстеження мутації ядерних генів, пов'язаних із мітохондріальними захворюваннями, в дитини виявили дві мутації гена POLG у компаунд-гетерозиготному стані: C1760T: p.P587Lu 10-му екзоні гена, та A2591T: p.N8641 у 16-му екзоні. Пряме секвенування гена POLG підтвердило виявлені мутації. Подальше обстеження у матері дитини виявило носійство мутації C1760T: p.P587L, а у батька — A2591T: p.N8641 у гетерозиготному стані.

Обговорення

Відомо, що пацієнти з мутаціями в гені POLG можуть мати широкий спектр клінічних проявів,

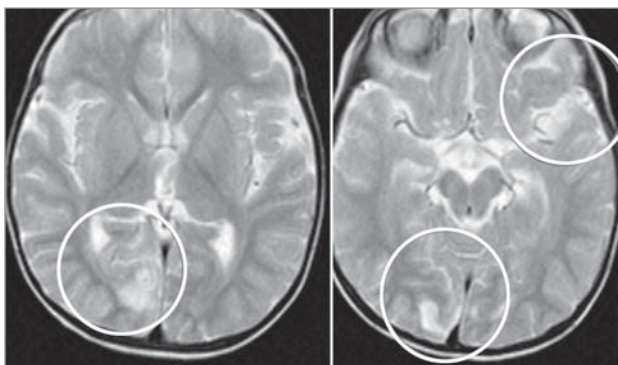


Рис. 2. МРТ головного мозку дитини з мутаціями гена POLG. Ознаки інсультподібних епізодів у правій потиличній та лівій скроневій ділянках

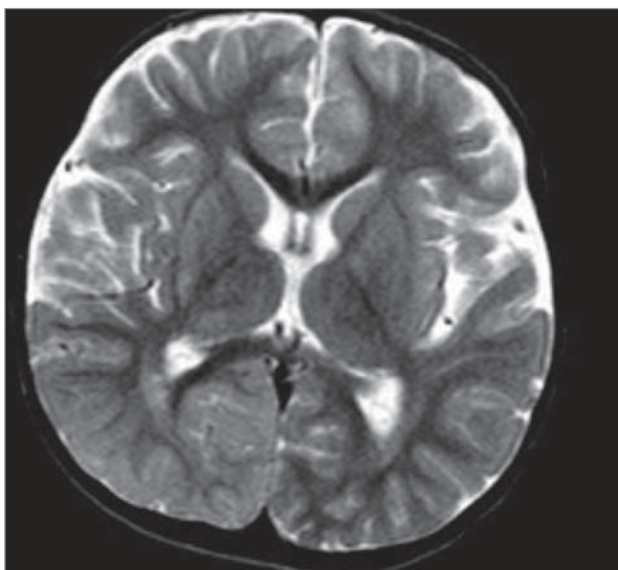


Рис. 3. МРТ головного мозку дитини з мутаціями гена POLG. Ознаки атрофічних змін кори та білої речовини правої нижньої тім'яної ділянки як наслідок перенесеного цитотоксичного набряку

однак співвідношення між генотипом та фенотипом на сьогодні до кінця не зрозумілі. На думку деяких дослідників [9], можна виділити 4 основні клінічні варіанти POLG-залежних захворювань: 1) гепатоенцефалопатія; 2) енцефалопатія; 3) прогресуюча зовнішня офтальмоплегія; 4) інші клінічні прояви, у т.ч. атаксія, дисфагія, невропатія, міопатія, кардіоміопатія, кортикальна сліпота, епілептичні припадки, міоклонус, діабет, деменція, дисфункція щитоподібної залози, втрата слуху та серцеві блокади. Серед виділених фенотипів у дітей частіше відмічається гепатоенцефалопатія, тоді як у дорослих — прогресуюча зовнішня офтальмоплегія та міопатія, часто в поєднанні з атаксією та аксональною сенсомоторною поліневропатією.

Ми навели клінічний випадок дитини з двома гетерозиготними місенс-мутаціями гена POLG1. У дитини виявили дві мутації гена POLG у компаунд-гетерозиготному стані —

C1760T, A2591T. Таким чином, йдеться про дві різні мутації в одному гені, одна з яких — від матері, а інша патологічна алель — від батька. Ці мутації описані в науковій літературі далеко не вперше. Відомо, що мутація C1760T, розташована у 10-му екзоні гена POLG, може поєднуватися з іншими мутаціями. Kurt V. et al. повідомили про 5-місячну дитину з поєднанням мутації C1760T та мутацій G3406A (21 екзон) і C752T (13 екзон), в якій розвинувся інфантильний гепатоцеребральний синдром деплеції мтДНК. В іншій пацієнтки — 35-річної жінки з поєднанням мутацій C1760T, G3616A (21 екзон) та C752T (13 екзон) відмічалася прогресуюча зовнішня офтальмоплегія та міопатія [17].

Harris et al. навели випадок розвитку у 4-річного хлопчика захворювання, схожого клінічно на розсіяний енцефаломієліт, при якому підвищився лактат у сироватці крові, що свідчило про мітохондріальну дисфункцію. Секвенування гена POLG виявило компаунд гетерозиготні мутації C752T (T251I) та C1760T (P587L) [14].

Filosto et al. описав двох пацієнтів із мутацією C1760T. В одного з них — чоловіка віком 61 рік, відмічалася м'язова слабкість, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, атаксія, зниження толерантності до фізичних навантажень, а також дисфункція шлунково-кишкового тракту у вигляді закрепів, діареї та спазмів у животі. В іншого пацієнта з 7 років відмічалася втрата слуху, пізніше розвинулися порушення координації та диплопія, гіпогонадізм, слабкість орофарингеальних м'язів, двобічний птоз та офтальмопарез, слабкість у кінцівках [10].

Pereira et al. навели C1760T у переліку відомих мутацій ядерної ДНК та зазначили, що вона відмічалася в декількох сімейних випадках, також у 2 сибсів. Таку мутацію пов'язали з розвитком синдрому деплеції мтДНК, за клінікою схожого на MNGIE (Mitochondrial DNA depletion syndrome 4B (MNGIE type)). Мутацію A2591T виявили у двох сестер із цим захворюванням [22].

Відомо, що мітохондріальна нейрогастроінтестинальна енцефалопатія — аутосомно-рецесивне нейродегенеративне захворювання, пов'язане з дефіцитом тимідинфосфорилази, що призводить до високого рівня тимідину в плазмі та характерного клінічного фенотипу. Хвороба характеризується клінічно птозом, прогресуючим зовнішньою офтальмоплегією, порушенням моторики шлунково-кишкового

тракту, кахексією, периферичною нейропатією та лейкоенцефалопатією. Класичну мітохондріальну нейрогастроінтестинальну енцефалопатію викликають мутації гена ТУМР, однак описано рідкісні випадки фенотипу, подібного до цього захворювання, пов'язані з мутаціями генів RRM2B та POLG (C752T, C1760T, A2591T). Серед 92 пацієнтів із рецесивними мутаціями гена POLG у 3,3 % пацієнтів відмітили прояви мітохондріальної нейрогастроінтестинальної енцефалопатії, однак без ознак лейкоенцефалопатії. У цій групі пацієнтів виявили мутації W748S, R953C, W748S та A467T [11, 26].

Висновки

Мутації гена POLG здатні викликати широкий спектр розладів зі значно варіабельним фенотипом, у т.ч. з ураженням шлунково-кишкового тракту. Фенотип мітохондріальної нейрогастроінтестинальної енцефалопатії (MNGIE) є нетиповим для мутацій зазначеного гена, проте має місце в рідкісних випадках. Такі розлади, з одного боку, необхідно диференціювати з іншими POLG-залежними захворюваннями, передусім із синдромом Альперса, а з іншого боку, — з класичною мітохондріальною нейрогастроінтестинальною енцефалопатією, що виникає внаслідок

док мутації гена ТУМР. У наведеному нами клінічному випадку, незважаючи на підвищення трансаміназ у пацієнта в анамнезі, у подальшому не виявили ураження печінки, характерне для синдрому Альперса. Також у дитини не розвинулися катастрофічні резистентні до терапії епілептичні припадки, проте відмічався порівняно м'який перебіг епілептичної енцефалопатії. Натомість, у клініці домінувало рецидивне блювання, втрата ваги, відмова від вживання їжі та ознаки дисфункції шлунково-кишкового тракту за даними інструментальних обстежень. Вирішальне значення для встановлення діагнозу в цьому випадку мало молекулярно-генетичне дослідження.

На нашу думку, лікарі педіатричного профілю мають проявляти певну настороженість та своєчасно спрямовувати до дитячого невролога дітей з підозрою на мітохондріальне захворювання. З огляду на трагічний прогноз деяких мітохондріальних захворювань, помилки у встановленні діагнозу неприпустимі. Точний діагноз має бути встановлений якнайраніше. На сьогоднішній день можливо лише за допомогою нейрорадіологічних і молекулярно-генетичних методів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Батышева ТТ, Трепилец ВМ, Ахадова ЛЯ, Голосная ГС. (2015). 14 Синдром Альперса—Хуттенлохера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 7 (1): 46—55.
2. Alpers BJ. (1931). 7 Diffuse progressive degeneration of the gray matter of the cerebrum. Arch. Neurol. Psychiatry. 25: 469—505
3. Anagnostou M, Ng Y, Taylor R and McFarland R. (2016). 4 Epilepsy due to mutations in the mitochondrial polymerase gamma (POLG) gene: A clinical and molecular genetic review. Epilepsia. 57 (10): 1531—1545.
4. Bai HX, MA MH et al. (2011). 17 Novel characterization of drag-associated pancreatitis in children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 53: 423—428.
5. Bohan TP, Helton E et al. (2001). 15 Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. Neurology. 56: 1405—1409.
6. Cohen B et al. (2005). 1 POLG-Related Disorders in GeneReviews. Seattle, WA: University of Washington.
7. Eggar J, Harding BN, Boyd SG, Wilson J, Erdohazi M. (1987). 6 Progressive neuronal degeneration of childhood (PNDC) with liver disease. Clin Pediatr. 26: 167—173.
8. Fadic R, Russell JA, Vedanarayanan VV, Lehar M, Kuncel RW, Johns DR. (1997). 20 Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. Neurology. 49: 239—245.
9. Ferrari G, Futterer N, Ahola S, Lamantea E, Prokisch H, Lochmuller H, McFarland R, Ramesh V, Klopstock T, Freisinger P, Salvi F, Mayr JA, Sarter R, Tesarova M, Zeman J, Udd B, Taylor RW, Turnbull D, Hanna M, Fialho D, Suomalainen A, Zeviani M, Chinnery PF. (2006). 24 Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. Brain. 129: 1674—1684.
10. Filosto M, Mancuso M, Nishigaki Y, Pancrudo J, Harati Y, Gooch C, Mankodi A, Bayne L, Bonilla E, Shanske S, Hirano M and DiMauro S. (2003). 27 Clinical and Genetic Heterogeneity in Progressive External Ophthalmoplegia Due to Mutations in Polymerase γ . Archives of Neurology. 60 (9): 5534.
11. Genome. jp. (2018). 29 KEGG DISEASE: Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. [online]. https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ds:H01390 [Accessed 23 Jul. 2018].
12. Giordano C, Powell H. (2009). 16 Fatal congenital myopathy and gastrointestinal pseudoobstruction due to POLG1 mutations. Neurology. 72: 1103—1105.
13. Harding BN, Egger J, Portmann B et al. (1986). 9 Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease. A pathological study. Brain. 109: 181—206.
14. Harris MO, Walsh LE, Hattab EM, Golomb MR. (2010). 26 Is it ADEM, POLG, or both? Archives of Neurology. 67 (4): 493—496. Doi: 10.1001/archneurol.2010.36.
15. Horvath R, HudsAvula, Parikh S, Demarest S, Kurz J and Gropman A. (2014). 23 Treatment of Mitochondrial Disorders. Current Treatment Options in Neurology, 16 (6): 3452.
16. Huttenlocher PR, Solitare GB, Adams G. (1976). 8 Infantile diffuse cerebral degeneration with hepatic cirrhosis. Arch. Neurol. 33: 186—192.
17. Kurt B, Naini A, Copeland W, Lu J, DiMauro S and Hirano M. (2012). 25 A novel POLG gene mutation in a patient with SANDO. Journal of Experimental and Integrative Medicine. 2 (2): 181.
18. Lamantea E, Tiranti V, Bordoni A, Toscano A, Bono F, Servidei S, Papadimitriou A, Spelbrink H, Silvestri L, Casari G, Comi GP, Zeviani M. (2002). 21 Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. Ann. Neurol. 52: 211—219.
19. Luoma P, Melberg A, Rinne JO, Kaukonen JA, Nupponen NN, Chalmers RM, Oldfors A, Rautakorpi I, Pelttonen L, Majamaa K, Somer H, Suomalainen A. (2004). 22 Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. Lancet. 364: 875—882.

20. Naviaux RK, Nguyen KV. (2004). 13 POLG mutations associated with Alpers syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann. Neurol.* 55: 706–712.
21. Naviaux RK, Nyhan WL, Barshop BA et al. (1999). 11 Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers' syndrome. *Ann. Neurol.* 45: 54–58.
22. Pereira L, Soares P, Triska P, Rito T, van der Waerden A, Li B, Radivojac P and Samuels D. (2014). 28 Global human frequencies of predicted nuclear pathogenic variants and the role played by protein hydrophobicity in pathogenicity potential. *Scientific Reports.* 4 (1): 352.
23. Ropp P and Copeland W. (1996). 2 Cloning and Characterization of the Human Mitochondrial DNA Polymerase, DNA Polymerase γ . *Genomics.* 36 (3): 449–458.
24. Saneto R, Cohen B, Copeland W and Naviaux R. (2013). 5 Alpers-Huttenlocher Syndrome. *Pediatric Neurology.* 48 (3): 167–178.
25. Saneto RP, Naviaux RK. (2010). 19 Polymerase gamma disease through the ages. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 16: 163–174.
26. Tang S, Dimberg EL, Milone M, Wong LJ (2012). 30 Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)-like phenotype: an expanded clinical spectrum of POLG1 mutations. *J. Neurol.* 259: 862–868.
27. Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A et al. (2001). 12 Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat. Genet.* 28: 211–212.
28. Wong L-JC, Naviaux RK, Brunetti-Pierri N, Zhang Q, Schmitt ES, Truong C, Milone M, Cohen BH, Wical B, Ganesh J, Basinger AA, Burton BK, Swoboda K, Gilbert DL, Vanderver A, Saneto RP, Maranda B, Arnold G, Abdenur JE, Waters PJ, Copeland WC. (2008). 18 Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations. *Hum Mut.* 29: E150-E172.
29. Yakubovskaya E, Chen Z, Carrodeguas JA et al. (2006). 3 Functional human mitochondrial DNA polymerase γ forms a heterotrimer. *J. Biol. Chem.* 281: 374–382.

Сведения об авторах:

Антипкин Юрий Геннадиевич — д.мед.н., проф., акад. НАМН Украины, директор, зав. отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов у детей ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-80-67.
Кирилова Людмила Григорьевна — д.мед.н., науч. руководитель отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Мирошников Александр Александрович — к.мед.н., мл.н.с. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Юзва Александр Александрович — мл.н.с. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Ткачук Людмила Ивановна — вед.н.с. отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 12.02.2019 г.; принята в печать 1.06.2019 г.

Шановні колеги!



XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії»

18–20 вересня 2019 р., м. Львів

Запрошуємо Вас взяти участь в роботі XXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова та 75-річчю кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Сідельниковських читань), яка внесена до проекту Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які будуть проводитись у 2019 році МОЗ України та НАМН України.

Конференція відбудеться 18–20 вересня 2019 року на базі Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького.

Під час читань 18–19 вересня 2019 року будуть розглянуті питання первинної медичної допомоги дітям; сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку на засадах доказової медицини; пріоритетні завдання педіатричної науки та практики;

актуальні питання імунізаційної профілактики, антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмазії та ін.

До участі у Всеукраїнській науково-практичній конференції запрошуються лікарі-педіатри, лікарі зі спеціальності «загальна практика – сімейна медицина», лікарі інших педіатричних спеціальностей, організатори охорони здоров'я, завідувачі та співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини закладів вищої освіти та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН України.

У відповідності до чинного законодавства, учасники конференції в установленому порядку отримають сертифікат, який надає відповідну кількість балів для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії.

З більш детальною інформацією можна ознайомитись <http://www.conference-sidelnikov.org.ua/>

УДК 616.74-007.21+616.34-007.43-031-053.36

О.К. Слєпов, О.П. Пономаренко, М.Ю. Мигур, О.П. Гладішко Рідкісний випадок асоціації гіоплазії м'язів і наскрізного дефекту діафрагми у 5-місячної дитини з природженою діафрагмальною грижею

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

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):67-71; doi 10.15574/PP.2019.78.67

Пізно діагностована природжена діафрагмальна грижа — рідкісна наднебезпечна вада розвитку в дітей та дорослих, при якій велика поліморфність клінічних ознак створює ризик діагностичних та лікувальних помилок, як на догоспітальному етапі, так і в умовах спеціалізованих центрів. Наведено клінічний випадок хірургічного лікування дитини з природженою вагою розвитку — пізно діагностованою лівобічною діафрагмальною грижею, з унікальними анатомічними особливостями грижового мішка, який представлений евертрованою діафрагмою, з наскрізним дефектом на верхівці. Проведено оперативне лікування: лапаротомію, низведення грижового вмісту, видалення гіоплазованої ділянки діафрагми та її пластику місцевими тканинами. Результат хірургічної корекції наведеної вади розвитку — позитивний. Описаний клінічний випадок є унікальним, оскільки не підпадає під жодну з класифікацій та об'єднує одночасно і евертерацію діафрагми і її наскрізний дефект. Цей випадок є прикладом пізно діагностованої діафрагмальної грижі з нехарактерними клінічними проявами. Правильний алгоритм діагностики та лікування дав змогу ефективно та оперативно провести корекцію життєво небезпечної природженої діагностованої діафрагмальної грижі у грудної дитини та врятувати життя. Описана природжена вада розвитку є рідкісною, тому має наукову і практичну значущість для дитячих хірургів, реаніматологів, неонатологів та інших спеціалістів.

Ключові слова: природжена діафрагмальна грижа, пізно діагностована, асоціація гіоплазії діафрагми і її наскрізного дефекту, хірургічна корекція, дитина грудного віку.

A rare case of association of muscle hypoplasia and diaphragm defect in a 5 month old child with congenital diaphragmatic hernia

O.K. Slepov, O.P. Ponomarenko, M.Yu. Migur, O.P. Gladishko

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

Late diagnosed congenital diaphragmatic hernia is a rare and highly dangerous developmental disorder in children and adults, in which a large polymorphism of clinical signs poses a risk of diagnostic and treatment mistakes, both at the pre-hospital stage and in the conditions of specialized centers.

The clinical case of a child with late-presenting left-sided congenital diaphragmatic hernia with unique anatomical features of a hernial sac was presented. The sac was represented by an everted diaphragm, with a non traumatic perforation on its apex. Reduction of hernial content, removal of the hypoplasized part of the diaphragm and its autologous reconstruction were performed during laparotomy. The result of surgical correction of the presented congenital malformation is good. The described clinical case is unique, since it does not fall under any of the classifications and combines both the aperture of the diaphragm and its transverse defect. This case is an example of a late diagnosed diaphragmatic hernia with uncharacteristic clinical manifestations. The correct algorithm for diagnosis and treatment allowed to efficiently and promptly correct the life-threatening inborn diagnosed diaphragmatic hernia in the newborn child and save the life. The described congenital malformation is rare, therefore, it has scientific and practical significance for children's surgeons, reanimatologists, neonatologists and other specialists.

Key words: congenital diaphragmatic hernia, late-presenting, association of hypoplasia of the diaphragm and perforation, surgical correction, infant.

Редкий случай ассоциации гипоплазии мышц и сквозного дефекта диафрагмы у 5-месячного ребенка с врожденной диафрагмальной грыжей

А.К. Слєпов, А.П. Пономаренко, М.Ю. Мигур, О.П. Гладішко

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

Поздно диагностированная врожденная диафрагмальная грыжа — редкостный опасный порок развития у детей и взрослых, при которой большая полиморфность клинических признаков создает риск диагностических и врачебных ошибок, как на догоспитальном этапе, так и в условиях специализированных центров. Представлен клинический случай хирургического лечения ребенка с врожденным пороком развития — поздно диагностированной левосторонней диафрагмальной грыжей, с уникальными анатомическими особенностями грыжевого мешка, который представлен эвертированной диафрагмой, со сквозным дефектом на верхушке. Проведено оперативное лечение: лапаротомия, низведение грыжевого содержимого, удаление гипоплазированного участка диафрагмы и ее пластику местными тканями. Результат хирургической коррекции представленного порока развития — позитивный. Описанный клинический случай является уникальным, поскольку не подпадает ни под одну классификацию и объединяет одновременно и эвертерацію діафрагми і її сквозной дефект. Этот случай является примером поздно диагностированной врожденной диафрагмальной грыжи с нехарактерными клиническими проявлениями. Правильный алгоритм диагностики и лечения позволил эффективно и оперативно провести коррекцию жизненно опасной поздно диагностированной врожденной диафрагмальной грыжи у грудного ребенка и спасти жизнь.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грыжа, поздно диагностированная, ассоциация гипоплазии диафрагмы и ее сквозного дефекта, хирургическая коррекция, ребенок грудного возраста.

Вступ

Природжена діафрагмальна грижа (ПДГ), діагностована після періоду новонародженості, вважається пізно діагностованою [3, 11, 15]. Пізно діагностована вада є досить рідкісною і зустрічається з частотою від 5% до 45,5% усіх ПДГ [7, 11]. Через рідкісність та надзвичайну різноманітність, як спектра клінічних проявів, так і часу маніфестації симптомів, пізно діагно-

стована ПДГ є предметом діагностичних і лікувальних помилок [5, 7, 17]. Більшість описаних у літературі випадків помилкового діагнозу та неправильного лікування пов'язані з гострими станами, обумовленими дихальною недостатністю [4]. Також наведено непоодинокі повідомлення про летальні наслідки, спричинені недіагностованою ПДГ, як у дітей, так і в дорослих [6, 8] Тому випадково діагностова-

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ні ПДГ у дітей різних вікових груп є надзвичайно важливими знахідками, що дають змогу попередити невідкладні стани та зберегти життя дітей [3].

Клінічний випадок

Дитина направлена в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ») із КЛПЗ «Чернігівська обласна дитяча лікарня» з діагнозом «Природжена вада розвитку (ПВР) — лівобічна діафрагмальна грижа, наслідки перинатального ураження нервової системи, гідроцефальний синдром». Під час госпіталізації до ДУ «ІПАГ» — скарги на епізоди зригування шлунковим вмістом, зниження апетиту, слабкість. З анамнезу захворювання дитини — на тлі абсолютного здоров'я (зі слів матері) у 5-місячному віці виникли епізоди неспокою, гіпертермії, задишки, відмови від їжі, в'ялості. У зв'язку з чим дівчинку госпіталізовано до центральної районної лікарні з підозрою на менінгіт, який виключено після пункції спинномозкового каналу та дослідження ліквору. Для подальшого лікування та обстеження дитину переведено до КЛПЗ «Чернігівська обласна дитяча лікарня», де після рентгенографії органів грудної клітки (ОГК) встановлено діагноз «ПВР — лівобічна діафрагмальна грижа» (рис. 1). З анамнезу життя — дитина від II вагітності (від I вагітності народилася здорова дитина), II вагінальних пологів, у строк. Проведено два пренатальні сонографічні дослідження: на 20 і 39-му тижнях гестації, ваду розвитку не виявлено. Маса тіла при народженні — 3200 г, довжина —

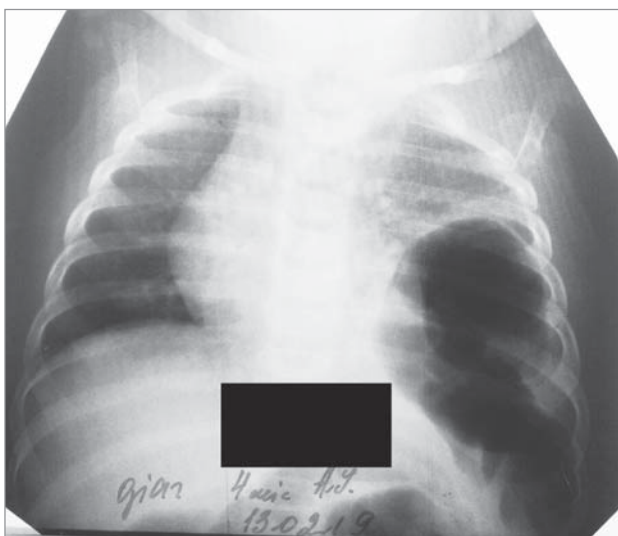


Рис. 1. Оглядова рентгенографія органів грудної клітки дитини А., 6 міс.

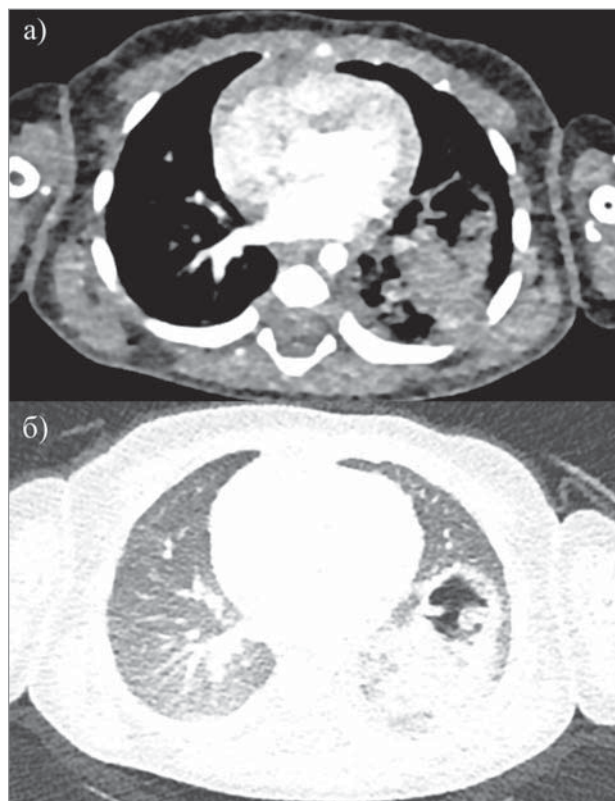


Рис. 2 (а, б). Комп'ютерна томографія органів грудної клітки з внутрішньовенним контрастуванням дитини А., 6 міс.

51 см, оцінка за шкалою Апгар — 8/9 балів. Дитину виписано з пологового будинку на 4-ту добу. Дівчинка зростала та розвивалася відповідно до віку. Спадковий анамнез не обтяжений.

При фізикальному обстеженні дитини виявлено ослаблення дихання зліва, у нижніх відділах, та зміщення серцевого верхівкового поштовху праворуч, до лівої парастернальної лінії. Дівчинці проведено рентгенографію ОГК, комп'ютерну томографію (КТ) ОГК із внутрішньовенним контрастуванням (рис. 2). Протягом періоду дообстеження стан дитини стабілізувався: годувалася самостійно по 60–90 мл молочної суміші, зригування відсутні, активність не порушена. Лише при неспокої спостерігалася помірна задишка.

На підставі анамнезу захворювання, клінічного огляду та даних променевих методів обстеження (рентгенографія ОГК і КТ ОГК) дитині встановлено клінічний діагноз «ПВР — лівобічна діафрагмальна грижа, гіпоплазія лівої легені, дихальна недостатність I–II ступеня».

Проведено планову операцію: лівобічну субкостальну лапаротомію, низведення грижового вмісту в черевну порожнину, резекцію гіпоплазованої частини діафрагми, пластику діафрагми місцевими тканинами (хірург проф. Слепов О.К.).

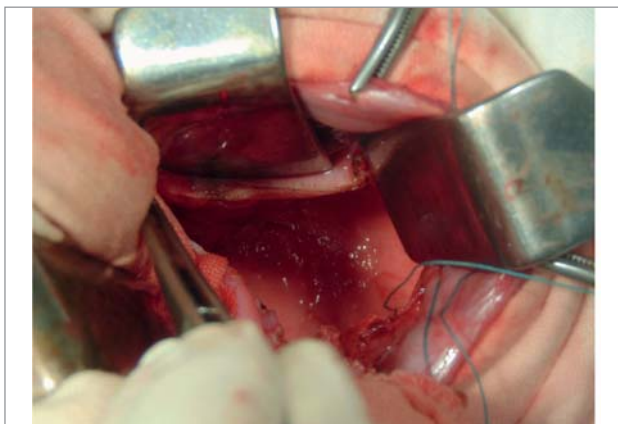


Рис. 3. Інтраопераційне зображення дефекту діафрагми у вигляді гіоплазії та евентерації

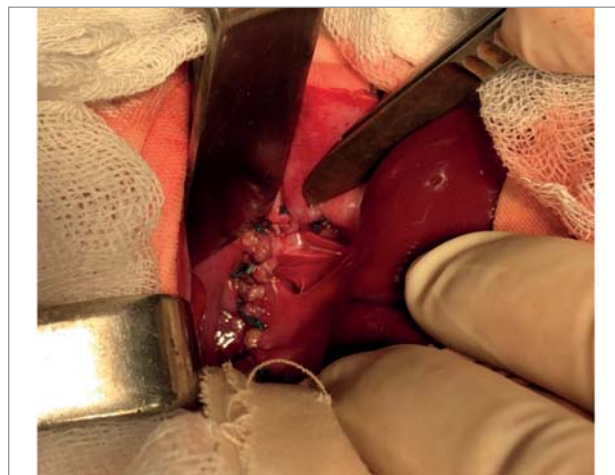


Рис. 6. Вигляд діафрагми після пластики

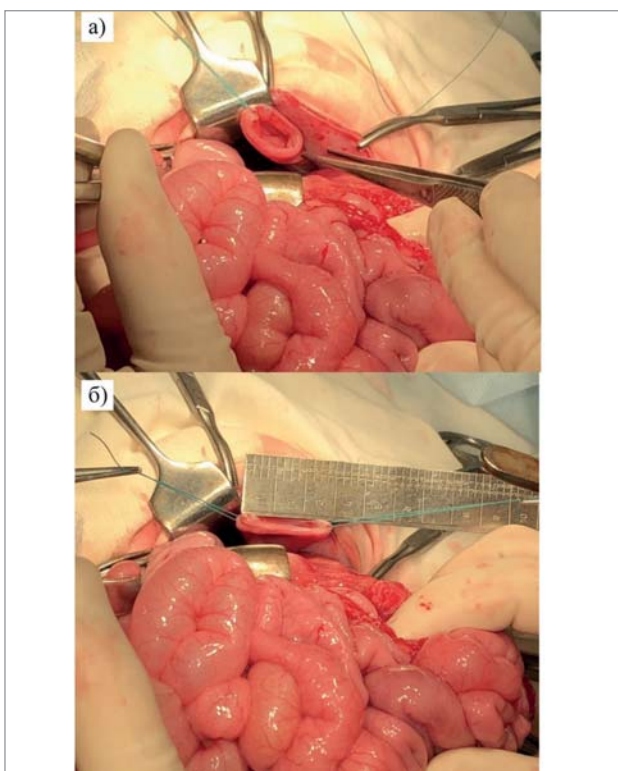


Рис. 4. Інтраопераційне зображення наскрізного дефекту евентерованої частини діафрагми (а, б)

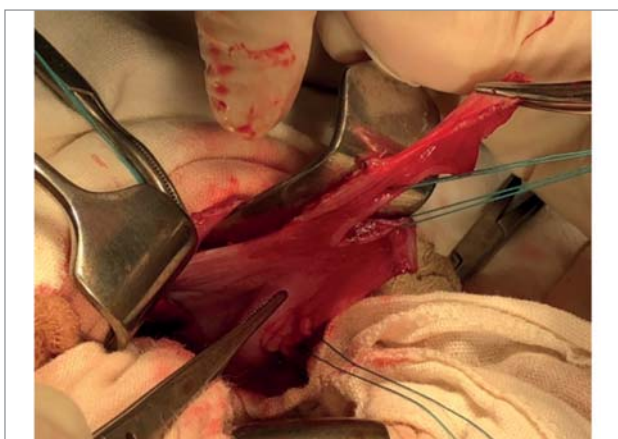


Рис. 5. Інтраопераційне зображення процесу резекції гіоплазованої частини діафрагми на межі зі здоровою



Рис. 7. Дитина на 14-й день після операції, у день виписки (а, б)

Особливості операції. Під ендотрахеальним наркозом проведено лівобічну субкостальну лапаротомію. Під час ревізії черевної порожнини виявлено дефект діафрагми в передньо-центральної частині, розмірами 6,5x4x3 см, у вигляді евентерованої гіоплазованої діафрагми (рис. 3). До черевної порожнини низведено гризовий вміст: петлі тонкої та товстої кишки, шлунок і селезінку.

Під час виведення евентерованої ділянки діафрагми в рану виявлено її наскрізний дефект, на верхівці (в центрі) зміненої частини грудно-черевної перетинки, діаметром до 3 см (рис. 4). Причому через останній в плевральну порожнину були гернійовані петлі тонкої кишки.

Проведено видалення гіпоплазованої частини діафрагми з використанням електроножа (рис. 5). Візуалізовано ліву легеню, що брала участь у диханні. Ця легеня була рожевого кольору, пухкою, проте зменшеною в розмірах.

Дефект діафрагми ушито вузловими швами, $n=12$ (поліестер 2/0), причому 2 вузли — із захопленням реберної дуги. Низведені органи розміщено в черевній порожнині у фізіологічному положенні. Рану ушито пошарово, наглухо (рис. 6).

Післяопераційний перебіг — без ускладнень, дитину екстубовано і переведено на спонтанне дихання в день операції, із 3-ї доби — повне ентеральне харчування, шви знято на 12-ту добу.

Дівчинку виписано додому в задовільному стані на 14-ту добу післяопераційного періоду (рис. 7).

За даними гістологічного дослідження № 1069–78 видаленої зміненої частини діафрагми, остання представлена гіпоплазованою гладком'язовою тканиною, із волокнами попереочно позмугованої скелетної мускулатури, що переходили в рихлу сполучну тканину, багату на повнокровні поверхневі судини, із вогнищевими крововиливами та набряком.

Дискусія

Розвиток пренатальної діагностики та практично повне охоплення всіх вагітних жінок сонографічним скринінговим обстеженням дає змогу в більшості випадків установити діагноз ПДГ у плода, причому на ранніх термінах. У розвинених країнах та високоспеціалізованих вітчизняних центрах виявляємість ПДГ у плодів становить понад 80% [2]. Це дає змогу дитячим хірургам розробити оптимальну тактику і стратегію ведення такого плода та новонародженої дитини [1]. Проте, за даними окремих клінік, частота пізно діагностованих ПДГ надзвичайно варіабельна і сягає 45% [7, 11, 14]. Під час оцінювання даних мультицентрових досліджень отримано менші показники виявлення пізно діагностованих ПДГ — близько 2–5% [10], що, на нашу думку, обумовлено вищим рівнем як пренатальної, так і ранньої постнатальної діагностики.

Клінічні прояви ПДГ та час їх маніфестації надзвичайно варіабельні. Частими є діагностичні помилки на етапах оцінки рентгенограм у дітей із внутрішньогрудним гострим розширенням шлунка, що приймаються за напружений пневмоторакс. Після чого проводиться дренажування плевральної порожнини

і часто травмується порожнистий орган [5]. Непоодинокі публікації описують дані аутопсії, з випадковими знахідками ПДГ у людей, що померли від непов'язаних із вадою захворювань [12, 18], чи випадкові знахідки при рутинних методах обстеження [13]. Також повідомляється про значну кількість клінічних випадків симптоматичної ПДГ у дітей та дорослих, усіх вікових груп [13, 17]. При цьому порівняно із симптоматичними ПДГ у новонароджених дітей є відмінності в характері грижового вмісту в пацієнтів із пізно діагностованою ПДГ. Так, в останніх превалує герніація порожнистих органів, що, як відомо, призводять до менш вираженої внутрішньогрудної компресії та гіпоплазії легень. Тому в групі дітей з пізно діагностованою ПДГ, частими її проявами є не респіраторні порушення, викликані гіпоплазією легень, а порушення дихання, обумовлені розширенням шлунка чи петель кишечника [10, 16]. Сприяють цьому і анатомічні особливості фіксації кишечника. Так, при пізно діагностованій ПДГ у більшості випадків мальротация відсутня, тоді як при симптоматичній ПДГ переважно наявна мальротация [10]. Також суттєве значення в патогенезі ПДГ відіграє грижовий мішок. У вітчизняній літературі дотепер застосовується класифікація Долецького С.Я. (1960), який виділяв «справжні» та «несправжні» ПДГ, залежно від відсутності / наявності грижового мішка відповідно. Проте в англійській літературі джерелах розділяють ПДГ із торакально-перитонеальною комунікацією (наскрізний дефект) чи без неї (евентерація діафрагми) [9]. При цьому описаний клінічний випадок є унікальним, оскільки не підпадає під жодну з класифікацій та об'єднує одночасно і евентерацію діафрагми і її наскрізний дефект. Цей випадок є прикладом пізно діагностованої ПДГ із нехарактерними клінічними проявами. Правильний алгоритм діагностики та лікування дав змогу ефективно та оперативно провести корекцію життєво небезпечної ПДГ у грудної дитини та врятувати життя.

Висновки

Пізно діагностована ПДГ — рідкісна наднебезпечна вада розвитку в дітей та дорослих, при якій велика поліморфність клінічних ознак створює ризик діагностичних та лікувальних помилок, як на догоспітальному етапі, так і в умовах спеціалізованих центрів. Наведений клінічний випадок наглядно

ілюструє правильну діагностичну та лікувальну тактику в дитини з унікальною вадою розвитку діафрагми. Описана ПВР є рідкісною, тому має наукову і практичну значущість

для дитячих хірургів, реаніматологів, неонатологів та інших спеціалістів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Слепов ОК, Весельський ВЛ, Гордієнко ІЮ, Пономаренко ОП, Слепова ЛФ, Сорока ВП, Джам ОП, Голопапа ГВ, Гладішко ОП. (2012). Сучасний підхід до тактики і стратегії лікування природженої діафрагмальної грижі в новонароджених дітей. Хірургія дитячого віку. 4: 51–57.
2. Слепов ОК, Гордієнко ІЮ, Пономаренко ОП, Тарапурова ОМ, Сорока ВП, Величко АВ, Гребініченко ГО. (2011). Перинатальні фактори ризику виживання новонароджених з природженими діафрагмальними грижами. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 1 (1): 77–81.
3. Слепов ОК, Сорока ВП, Слепов ЄО, Пономаренко ОП. (2014). Особливості клінічних проявів та діагностики пізно виявлених природжених хибних діафрагмальних гриж у дітей. Перинатологія та педіатрія. 2 (58): 30–33.
4. Ayala JA, Naik-Mathuria B, Olutoye OO. (2008). Delayed presentation of congenital diaphragmatic hernia manifesting as combined-type acute gastric volvulus: a case report and review of the literature. J. Pediatr. Surg. 43: 35–39.
5. Chitra Sanjeev Juwarkar, Deependra Suresh Kamble, and Vishal Sawant. (2010). A late presenting congenital diaphragmatic hernia misdiagnosed as spontaneous pneumothorax. Indian J Anaesth. 54 (5): 464–466.
6. DeAlwis K, Mitsunaga EM. (2009). Sudden Death due to Nontraumatic Diaphragmatic Hernia in an Adult. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology: 30 (4): 366–368.
7. Dong Jin Kim, Jae Hee Chung (2013). Late-Presenting Congenital Diaphragmatic Hernia in Children: The Experience of Single Institution in Korea. Yonsei Med J. 54 (5): 1143–1148.
8. Hilal Ahmet, Bilgin Gamsiz, Cekin Necmi. (2006). Bochdalek hernia evaluated as sudden unexpected suspicious death: a case report. Journal of Forensic Medicine. 20 (1): 35–38.
9. Ackerman KG, Vargas SO, Wilson JA, Jennings RW, Kozakewich HPW, Pober BR. (2012). Congenital Diaphragmatic Defects: Proposal for a New Classification Based on Observations in 234 Patients. Pediatr Dev Pathol. 15 (4): 265–274.
10. Kitano Y, Lally KP, Lally PA. (2005). Congenital Diaphragmatic Hernia study group: Late-presenting congenital diaphragmatic hernia. J. Pediatr. Surg. 40: 1839–1843.
11. Maciej Baglaj (2004). Late-presenting congenital diaphragmatic hernia in children: a clinical spectrum. Pediatric Surgery International. 20 (9): 658–669.
12. Niaz Shah, Chengappa Deepu, Irfan, Arun M. (2015). Incidental Congenital Diaphragmatic Hernia (Bochdalek) in an Asymptomatic Adult: A Case Report and Review of Literature. Journal of Dental and Medical Sciences. 14 (3): 104–109.
13. Norman Oneil Machado. (2016). Laparoscopic repair of bochdalek diaphragmatic hernia in adults. N Am J Med Sci. 8 (2): 65–74.
14. Pradeep Kajal, Namita Bhutani, Mohit Goyal, Poonam Kamboj. (2017). Iatrogenic gastric perforation in a misdiagnosed case of late presenting congenital diaphragmatic hernia: Report of an avoidable complication. Int J Surg Case Rep. 41: 154–157.
15. Singh S, Bhende MS, Kinnane JM et al. (2001). Delayed presentations of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr. Emerg. Care. 17: 269–271.
16. Sridhar AV, Nichan S. (2004). Late presenting congenital diaphragmatic hernia. Emerg. Med. J. 21: 261–262.
17. Yap H, Jones M. (2013). Late presentation of congenital diaphragmatic Hernia after a diagnostic laparoscopic surgery (a case report). J. Cardiothorac Surg. 8. Published online doi:10.1186/1749-8090-8-8.
18. Yi-Suk Kim, In Sun Lee, Go-Un Jung, Myeung Ju Kim, Chang Seok Oh, Dong Su Yoo, Won-Joon Lee, Eunju Lee, Soon Chul Cha, Dong Hoon Shin. (2014) Radiological Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia in 17th Century Korean Mummy. PLoS One. 9 (7): e99779.

Сведения об авторах:

Слепов Алексей Константинович — засл. врач Украины, д.мед.н., проф., руководитель отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28. <http://orcid.org/0000-0002-6976-1209>

Пonomаренко Алексей Петрович — к.мед.н., отделение хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей, зав. отделения торако-абдоминальной хирургии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28. <http://orcid.org/>

Мигур Михаил Юрьевич — врач хирург детский, мл.н.с. отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28. <http://orcid.org/0000-0002-9513-5965>

Гладышко Оксана Петровна — зав. отделения реанимации и интенсивной терапии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 01.02.2019 г.; принята в печать 27.05.2019 г.



The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
Excellence in Women's Health

Mental Health Care in the Perinatal Period

This statement has been developed and reviewed by the Women's Health Committee and approved by the RANZCOG Board and Council.

A list of Women's Health Committee Members can be found in Appendix A.

Disclosure statements have been received from all members of this committee.

Disclaimer This information is intended to provide general advice to practitioners. This information should not be relied on as a substitute for proper assessment with respect to the particular circumstances of each case and the needs of any patient. This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The document has been prepared having regard to general circumstances.

First endorsed by RANZCOG: March 2012

Current: July 2018

Review due: July 2021

Objectives: To provide advice on perinatal anxiety and depression, serious mental illness and bipolar disorder.

Target audience: All health professionals providing maternity and mental health care, and patients.

Values: This statement is consistent with the evidence review undertaken as part of the development of the evidence-based 2017 Australian National guideline *Mental Health Care in the Perinatal Period*, and was also reviewed by the Women's Health Committee (RANZCOG), and applied to local factors relating to Australia and New Zealand.

Background: This statement was first developed by Women's Health Committee in March 2012 and reviewed in July 2018 to incorporate the 2017 guidance from the national evidence-based guideline *Mental Health Care In The Perinatal Period 1*

Funding: The development and review of this statement was funded by RANZCOG.

1. Patient summary

Mental health problems are common during pregnancy and after birth. Recognised risk factors do exist but mental health disorders can arise for the first time in the perinatal period. Mental health problems can be difficult to identify, and have the potential to cause harm to both mother and baby. In line with 2017 Australian evidence-based guideline recommendations¹, those providing maternity and postnatal care should consider using recommended screening tools to help identify women who would benefit from specialised care.

2. Summary of recommendations

Recommendation 1	Grade and Reference
Screening for Anxiety and Depression and Psychosocial Assessment Health professionals providing care in the perinatal period should receive training in woman-centred communication skills, screening and psychosocial assessment and culturally safe care	Consensus-based recommendation [1]
Recommendation 2	Grade and Reference
Mental health problems during the perinatal period are common. Routine screening should lead to identification, referral and treatment. There is evidence that early intervention produces the best outcomes for mothers and their families	Consensus-based recommendation [2]
Recommendation 3	Grade and Reference
Perinatal mental health care should be culturally responsive and familycentred. Obstetricians are in a unique position to develop a long term trusting relationship with their pregnant patients	Consensus-based recommendation

Recommendation 4	Grade and Reference
In line with the recognition by the College of the importance of reciprocal trust between practitioner and the patients and those who support them (cultural competency), it is imperative that an awareness of systemic inadequacies (such as poor communication, or lack of continuity of care, or non-collaborative models of care) remains a high priority in order to avoid these pitfalls	Consensus-based recommendation
Recommendation 5	Grade and Reference
The mental wellbeing of patients should be seen as important as physical health. Maternal anxiety and depression can have detrimental effects on fetal and infant development and on mother infant attachment	Consensus-based recommendation
Recommendation 6	Grade and Reference
All pregnant women should be routinely screened for depression and anxiety symptoms. Use the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) to screen women for a possible depressive disorder in the perinatal period. All pregnant women should also be screened for psychosocial risk factors. Screening for perinatal mood disorders, in the form of a psychosocial assessment or administration of a validated tool, such as the ANRQ3. Screening for psychosocial risk factors can be undertaken at the same time as screening for depression and anxiety and should be considered part of routine antenatal and postpartum care. Screening can be undertaken using written or digital approaches	Consensus-based recommendation [1, 3]
Recommendation 7	Grade and Reference
In line with the Department of Health Pregnancy Care guidelines [4], all pregnant women should be routinely screened for Drug and Alcohol and Family Violence. It is also important to state that questions surrounding family violence should be asked when the woman is alone	Consensus-based recommendation [4]
Recommendation 8	Grade and Reference
Any treatment offered should involve collaborative decision-making with the woman and her partner including a full discussion of the potential risks and benefits	Consensus-based recommendation
Recommendation 9	Grade and Reference
The safety of mothers and infants needs to be considered at all times; as we well as the safety of families	Consensus-based recommendation
Recommendation 10	Grade and Reference
When a woman is identified as at risk of suicide (through clinical assessment and/or the EPDS), manage immediate risk, arrange for urgent mental health assessment and consider support and treatment options	Consensus-based recommendation
Recommendation 11	Grade and Reference
At every antenatal or postnatal visit, enquire about women's emotional wellbeing	Consensus-based recommendation
Recommendation 12	Grade and Reference
Provide women in the perinatal period with advice on lifestyle issues and sleep, as well as assistance in planning how this advice can be incorporated into their daily activities during this time	Consensus-based recommendation
Recommendation 13	Grade and Reference
While referral and care pathways vary with setting (e.g. general practice, maternity services) and location (e.g. metropolitan, rural and remote), it is important that women are provided with access to timely, appropriate services post-assessment, ongoing psychosocial support and appropriate treatments	Consensus-based recommendation [1]

3. Introduction

The perinatal period – in the mental health setting–includes the time from conception to one year postpartum. Perinatal anxiety and depression is the result of biological, sociological and psychological factors occurring at this time and can affect mothers and fathers. It can be new in onset or the recurrence of a pre-existing illness.

The perinatal period is a time of great adjustment for women and their partners. While many couples resolve issues that may arise, for many parents this time can lead to the development of mental health problems. Risk factors can include a history of mental health problems, lack of support, previous trauma including physical, emotional or sexual abuse, isolation (physical, mental, cultural), stressful life events, and a history of drug or alcohol abuse.

Suicide is one of the leading causes of maternal deaths in Australia [5–7]. The presence of maternal mental health conditions can also have an adverse impact on the growth and development of the fetus/infant, and the wellbeing of other family members. The psychological wellbeing of pregnant women and new mothers should therefore be considered as important as their physical health and considered as part of routine antenatal and postnatal care.

4. Discussion

4.1 How common is perinatal anxiety and depression?

Up to 80% of mothers experience the 'baby blues' 3–5 days after giving birth. This period of emotional lability is transient and self-limiting usually dissipating within 10 days.

Australian research suggests that up to 10% of women experience antenatal anxiety and/ or depression, increasing to 16% of women experiencing postnatal anxiety and / or depression. 10% of fathers are also affected [8]. Rates of anxiety are even higher affecting up to 20% of women in pregnancy and in the postnatal period [1]. Puerperal psychosis, which is considered a psychiatric emergency, affects around 1 in 1000 women. Bipolar disorder is at greater risk of reoccurring and bipolar women are at particularly high risk of suicide in the first postnatal year. Post-traumatic stress disorder is reported to occur in 2–3% of women after childbirth. Those who are particularly at risk are those who have suffered previous trauma (domestic violence, rape or childhood sexual abuse), those with risk factors for perinatal mood disorder, and those who perceived that their birth experience was traumatic.

Mental health problems affect the wellbeing of the woman, her baby, her partner and family, during a time that is critical to the future health and wellbeing of children. Early detection and intervention can improve outcomes for all and are the responsibility of all maternity care providers. Health professionals providing care should have appropriate training and skills and should work together to provide continuity of care for women and their families [1].

4.2 Why is identification and treatment important?

Of women identified with antenatal or postnatal depression, 50–70% of those untreated remain depressed 6 months later. 25% of women will develop a chronic illness and 25% of women will develop recurrent depression. Perinatal anxiety and depression has adverse consequences for mothers, fathers and children especially in respect to the critical parent-infant attachment that potentially influences the mental health of the next generation [9].

4.3 Identification of depressive and anxiety disorders

The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM IV TR, 2000) diagnostic criteria suggest that women must exhibit five or more symptoms for at least two weeks with at least one symptom from the first two symptoms listed below:

- Depressed mood
- AND/ OR
- Anhedonia (no interest or pleasure or enjoyment)
- Significant change in weight or appetite
- Markedly increased or decreased sleep
- Psychomotor agitation or retardation
- Fatigue or loss of energy
- Feelings of worthlessness or guilt
- Reduced concentration
- Recurrent thoughts of death or suicide

In addition, these symptoms must be accompanied by significant *impairment in capacity to engage and function in usual activities* e.g. parenting, occupational, social and other roles.

As some of these symptoms overlap with common feelings during the perinatal period [10] a diagnosis can be difficult. Problems sleeping [11, 12] should be investigated and anxiety disorders should also be considered [13]. More specific symptoms to perinatal depression are listed below.

Symptoms more specific for perinatal anxiety and depression can include:

- Inability to enjoy activities which were enjoyed prior to pregnancy or birth
- Can't concentrate, make decisions or get things done
- Physical symptoms such as heart palpitations, constant headaches, sweaty hands
- Feeling overwhelmed and constantly exhausted
- Feel numb and remote from family and friends
- Feel out of control, or 'crazy', even hyperactive
- Can't rest even when the baby is sleeping

- Have thoughts of harming themselves or the baby (infanticide)
- Have constant feelings of guilt, shame, or repetitive thoughts
- Feel trapped or in a dark hole or tunnel with no escape
- Experience feelings of anger, grief, loss, tearfulness
- Changes in appetite
- Persistent negative thoughts
- Feeling very irritable or sensitive

Recommendation 1	Grade and Reference
Screening for Depression and Anxiety and Psychosocial Assessment Health professionals providing care in the perinatal period should receive training in woman-centred communication skills, screening and psychosocial assessment and culturally safe care	Consensus-based recommendation [1]
Recommendation 2	Grade and Reference
Mental health problems during the perinatal period are common. Routine screening should lead to identification, referral and treatment. There is evidence that early intervention produces the best outcomes for mothers and their families	Consensus-based recommendation [2]
Recommendation 3	Grade
Perinatal mental health care should be culturally responsive and familycentred. Obstetricians are in a unique position to develop a long term trusting relationship with their pregnant patients	Consensus-based recommendation
Recommendation 4	Grade
In line with the recognition by the College of the importance of reciprocal trust between practitioner and the patients and those who support them (cultural competency), it is imperative that an awareness of systemic inadequacies (such as poor communication, or lack of continuity of care, or non-collaborative models of care) remains a high priority in order to avoid these pitfalls	Consensus-based recommendation
Recommendation 5	Grade
The mental wellbeing of patients should be seen as important as physical health. Maternal anxiety and depression can have detrimental effects on fetal and infant development and on mother infant attachment	

4.4 2017 Perinatal Mental Health Care in the Perinatal Period – Evidence-based National Guidance

RANZCOG supports the *2017 Australian Clinical Practice Guideline Mental Health Care in the Perinatal Period*, which was developed by the Centre of Perinatal Excellence (COPE) and approved by the National Health and Medical Research Council (NHMRC). The Guideline recommends routine, universal antenatal and postnatal mental health screening [1].

Screening for possible symptoms of depression and anxiety is recommended using the EPDS. Psychosocial assessment to identify the presence of risk factors is also recommended, and if using a screening tool the Antenatal Risk Questionnaire (ANRQ) [3] is recommended.

Screening in pregnancy for perinatal mental health disorders is now a mandatory requirement. Local maternity health care facilities should negotiate ways to implement this. Private obstetricians should be aware of their MBS obligations and introduce screening into their routine antenatal care or facilitation through their private maternity unit and the requirements surrounding documentation for auditing purposes. For further details visit: <http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/Factsheet-ObstetricsServices>

Care should be taken to consider physical health issues as well as broader psychosocial issues (as identified by the psychosocial risk questions) such as intimate partner violence, drug and alcohol misuse, other stressors and comorbid health problems.

Recommendation 6	Grade and Reference
All pregnant women should be routinely screened for depression and anxiety symptoms. Use the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) to screen women for a possible depressive disorder in the perinatal period All pregnant women should also be screened for psychosocial risk factors. Screening for perinatal mood disorders, in the form of a psychosocial assessment or administration of a validated tool, such as the ANRQ [3]. Screening for psychosocial risk factors can be undertaken at the same time as screening for depression and anxiety and should be considered part of routine antenatal and postpartum care Screening can be undertaken using written or digital approaches	Consensus-based recommendation [1, 3]

Recommendation 7	Grade and Reference
In line with the Department of Health Pregnancy Care guidelines [4], all pregnant women should be routinely screened for Drug and Alcohol and Family Violence — It is also important to state that questions surrounding family violence should be asked when the woman is alone	Consensus-based recommendation [4]
Recommendation 8	Grade
Any treatment offered should involve collaborative decision-making with the woman and her partner including a full discussion of the potential risks and benefits	Consensus-based recommendation
Recommendation 9	Grade
The safety of mothers and infants needs to be considered at all times; as we well as the safety of families	Consensus-based recommendation

Refer to Appendix A for detailed recommendations from the *2017 Australian Mental Health Care in the Perinatal Period guideline* [1] which is available at:

http://cope.org.au/wp-content/uploads/2018/05/Mental-health-care-in-the-perinatal-period_COPE-Guideline.pdf

4.5 What are the diagnosis and safety issues?

For women with an EPDS score between 10–12, monitor and repeat 2–4 weeks later. Arrange further assessment of perinatal woman with an EPDS score of 13 or more 1 as it may suggest a crisis. Clinicians need to consider the safety of the infant at all times.

Appropriate guidelines for the general population and accepted diagnostic criteria (DSM-IV-TR or ICD-10) should be used when diagnosing depression, anxiety, bipolar disorder, psychosis or other mental health disorders. A diagnosis should not be made before considering physical conditions (e.g. thyroid dysfunction), sleep deprivation or recent events that might be relevant. A diagnosis of adjustment disorder or minor depression should also be considered.

4.6 Assessing risk of suicide

Recommendation 10*	Grade
When a woman is identified as at risk of suicide (through clinical assessment and/or the EPDS), manage immediate risk, arrange for urgent mental health assessment and consider support and treatment options	Consensus-based recommendation

*Taken directly from the 2017 Australian Mental Health Care in the Perinatal Period guideline which is available at: http://cope.org.au/wp-content/uploads/2018/05/Mental-health-care-in-the-perinatalperiod_COPE-Guideline.pdf

4.7 What are the referral pathways?

Managing a mental health problem should be collaborative. Referral requires consent from the mother and referral options and/ or treatment plan should take into account the mother's preferences. In most cases, referral will be to the woman's usual GP or to a health professional with mental health training and expertise. Obstetricians should make themselves aware of referral options to mental health trained general practitioners, psychologists, psychiatrists, social workers and/or culturally appropriate services in their local area.

4.8 Supporting emotional health and well-being

Recommendation 11*	Grade
At every antenatal or postnatal visit, enquire about women's emotional wellbeing	Consensus-based recommendation
Recommendation 12*	Grade
Provide women in the perinatal period with advice on lifestyle issues and sleep, as well as assistance in planning how this advice can be incorporated into their daily activities during this time	Consensus-based recommendation

*Taken directly from the 2017 Australian Mental Health Care in the Perinatal Period guideline which is available at: http://cope.org.au/wp-content/uploads/2018/05/Mental-health-care-in-the-perinatalperiod_COPE-Guideline.pdf

4.9 What are the management considerations?

Both psychological and pharmacological treatments have been shown to be effective in treating perinatal anxiety and depression.¹ Women with more severe depression or with bipolar disorder will need medication.

Psychological therapies specifically cognitive behavioural therapy (CBT), interpersonal psychotherapy (IPT) and psychodynamic therapy have been shown to improve depressive symptoms in the postnatal period.

Pharmacological treatment of depression and related disorders during the perinatal period is not likely to differ from approaches at other times. SSRIs are generally considered to be relatively low risk and safe to prescribe during pregnancy and while breastfeeding. Medications should only be prescribed after careful discussion with the mother. When symptoms are severe, involving a psychiatrist is advisable [15].

Reference should be made to the most recent TGA *Therapeutic Guidelines and Medications Handbook* for current advice for use of medication in the general population.

Recommendation 13	
While referral and care pathways vary with setting (e.g. general practice, maternity services) and location (e.g. metropolitan, rural and remote), it is important that women are provided with access to timely, appropriate services post-assessment, ongoing psychosocial support and appropriate treatments	Consensus-based recommendation [1]

4.10 Severe mental illness and borderline personality disorder in the perinatal period

RANZCOG supports the recommendations on severe mental illness and borderline personality disorder contained within the 2017 Australian Clinical Practice Guideline Mental Health Care in the Perinatal Period [1].

4.11 Perinatal mental health in men

Perinatal mental health disorders affect up to 1 in 10 men. Maternity caregivers should be alert to this possibility and have referral pathways in place for men/partners who are affected. Further information regarding perinatal mental health in men is contained within the *2017 Australian Clinical Practice Guideline Mental Health Care in the Perinatal Period* [1].

5. References

1. Austin M-P, Highet N. and the Expert Working Group. Mental Health Care in the Perinatal Period: Australian Clinical Practice Guideline. Centre of Perinatal Excellence. Melbourne: 2017.
2. Austin MP, Priest S. New developments in perinatal mental health. *Acta Psychiatr Scand.* 2004; 110(5): 321–2.
3. Austin MP, Colton J, Priest S, Reilly N, Hadzi-Pavlovic D. The antenatal risk questionnaire (ANRQ): acceptability and use for psychosocial risk assessment in the maternity setting. *Women and birth: journal of the Australian College of Midwives.* 2013; 26(1): 17–25.
4. Department of Health. Clinical Practice Guidelines: Pregnancy Care, . Canberra: 2018.
5. Austin MP, Kildea S, Sullivan E. Maternal mortality and psychiatric morbidity in the perinatal period: challenges and opportunities for prevention in the Australian setting. *The Medical journal of Australia.* 2007; 186(7): 364–7.
6. Bielawska-Batorowicz EK-P, K. Depressive mood in men after the birth of their offspring in relation to a partner's depression, social support, fathers' personality and prenatal expectations. *Journal of Reproductive and Infant Psychology.* 2006; 24(1): 21–9.
7. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). Maternal deaths in Australia 2012–2014. Canberra: AIHW, 2017.
8. Bielawska-Batorowicz E, Kossakowska-Petrycka K. Depressive mood in men after the birth of their offspring in relation to a partner's depression, social support, fathers' personality and prenatal expectations. *Journal of Reproductive and Infant Psychology.* 2006; 24(1): 21–9.
9. Petrillo L, Nonacs, R, Viguera, AC, & Cohen, L. Course of psychiatric illness during pregnancy and the postpartum period. Cohen, L. & Nonacs, R, editors. *Review of psychiatry: Mood and anxiety disorders during pregnancy and postpartum.* 2005.
10. Smith M. Perinatal Depression – Assessment, Diagnosis & Management Strategies. Central Sydney GP Network Perinatal Meeting. 2010.
11. Born L, Zinga D, Steiner M. Challenges in identifying and diagnosing postpartum disorders. *Primary Psychiatry.* 2004; 11(3): 29–36.

12. Rapkin AL, Mikacich JA, Moatakef-Imani B. Reproductive Mood Disorders. *Primary Psychiatry*. 2003; 10(11): 31–40.
13. Wenzel A, Haugen EN, Jackson LC, Robinson K. Prevalence of generalized anxiety at eight weeks postpartum. *Arch Womens Ment Health*. 2003; 6(1): 43–9.
14. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 1987; 150: 782–6.
15. Austin MP. Antenatal screening and early intervention for «perinatal» distress, depression and anxiety: where to from here? *Arch Womens Ment Health*. 2004; 7(1): 1–6.
16. National Health and Medical Research Council. NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Canberra: 2009.

6. Screening and Assessment Tools for Health Professionals

2017 National Guideline Screening and Assessment Tools:

Screening for Anxiety and depression

EPDS Screening tool

EPDS Scoring Guide

Psychosocial Assessment – to detect the presence of risk factors

ANRQ Instructions

ANRQ questionnaire (with added family violence and drug and alcohol questions)

ANRQ Scoring Guide

Further information on the Psychosocial Assessment

7. Information and Training for Health Professionals

2017 National Guideline Factsheets for Health Professionals

Perinatal Depression

Perinatal Anxiety

Bipolar Disorder in the perinatal period

Schizophrenia in the perinatal period

Postpartum Psychosis

Borderline personality disorder in the perinatal period

Online training for Health Professionals

Basic Skills in Perinatal Mental Health – This is free online training program to equip health professionals with a background on emotional and mental health conditions, and provides guidance surrounding implementing screening, assessment, management and referral of women identified with perinatal mental health conditions.

Accessible at: training.cope.org.au

8. Information for Women and their Families

A range of RANZCOG Patient Information Pamphlets can be ordered via:

<https://www.ranzcog.edu.au/Womens-Health/Patient-Information-Guides/Patient-Information-Pamphlets>

A range of patient information developed as part of the *2017 Australian Clinical Practice Guideline Mental Health Care in the Perinatal Period* includes:

Antenatal depression – consumer fact sheet

Antenatal anxiety – consumer fact sheet

Bipolar disorder in the pregnancy – consumer fact sheet

Postnatal Depression – consumer fact sheet

Postnatal Anxiety – consumer fact sheet

Bipolar disorder in the postnatal period – consumer fact sheet

Postpartum Psychosis – consumer fact sheet

Borderline Personality Disorder in the perinatal period – consumer fact sheet

Schizophrenia in the postnatal period – consumer fact sheet

9. Helplines

Perinatal Anxiety and Depression (PANDA) National Helpline 1300 726 306 (Monday to Friday 9am-7pm AEST).

The Gidget Foundation: starttalking@gidgetfoundation.org.au or call us on 1300 851 758.

10. Websites

Organisation	Specialisation	Weblink
Beyond Blue	General consumer support for mental health conditions	http://www.beyondblue.org.au
Centre of Perinatal Excellence (COPE)	Developer of the Australian Perinatal Mental Health Guideline, online training and resources for health professionals including digital screening platforms. Guideline resources also available for consumers	http://cope.org.au/
Gidget Foundation	A not for profit organisation supporting the emotional wellbeing of expectant and new parents to ensure that those in need receive timely, appropriate and supportive care	http://www.gidgetfoundation.com.au
Good Beginnings	An organisation dedicated to achieving more for children and their families in Australia's most disadvantaged communities through early childhood development programs	http://www.goodbeginnings.org.au
Karitane	We provide education and support on the unique challenges of parenting to mums and dads with children from birth to 5 years of age	http://www.karitane.com.au
Moodgym	Moodgym is an interactive self-help book which helps you to learn and practise skills which can help to prevent and manage symptoms of depression and anxiety	http://www.moodgym.anu.edu.au
Mental Health in Multicultural Australia	Provides a national focus for advice and support to providers and governments on mental health and suicide prevention for people from culturally and linguistically diverse (CALD) backgrounds	http://www.mhima.org.au
Post and Antenatal Depression Association (PANDA)	Perinatal Anxiety & Depression Australia supports women, men and families across Australia affected by anxiety and depression during pregnancy and early parenthood	http://www.panda.org.au/
Parent-Infant Research Institute (PIRI)	PIRI provides a unique contribution to early intervention in Australia by combining basic research and clinical expertise to address perinatal depression and other difficulties facing parents and infants	http://www.piri.org.au
Tresillian	Tresillian is an early parenting service offering families guidance in the early years of their child's life. We support new parents around breastfeeding and settling baby, as well as dealing with post-natal depression and nutrition	http://www.tresillian.net
What were we thinking?	This website contains information about common experiences in the early months of parenthood and some effective ways of thinking about and managing them	http://www.whatwerewethinking.org.au/

11. Further information regarding perinatal MBS items

Further information regarding the 2017 Changes to MBS Items for Obstetrics Services can be found here:

<http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/Factsheet-ObstetricsServices>

12. Other suggested reading

Depression

Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S et al. Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults: III. Pharmacotherapy. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (-CANMAT). J Affective Disorders 2009; 117: S26-S43.

NICE (2009) Depression: the Treatment and Management of Depression in Adults: National Clinical Practice Guideline 90 (Full Guidance). National Institute for Health and Clinical Excellence.

Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S et al. Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults: II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). *J Affective Disorders* 2009; 117: S15-S25.

Patten SB, Kennedy SH, Lam RW et al. Clinical Guidelines for the Management of Major Depressive Disorder in Adults: I. Classification, Burden and Principles of Management. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). *J Affective Disorders* 2009; 117: S5-S14.

RANZCP. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Aust NZ J Psychiatry* 2004; 38: 389–407.

RANZCP (2009) Position Statement 57 Mothers, Babies and Psychiatric Inpatient Treatment. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists.

SIGN (2010) Non-pharmaceutical Management of Depression in Adults: A National Clinical Guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Anxiety disorders

NICE (2004; amended 2007) Anxiety: Management of Anxiety (Panic Disorder, with or without Agoraphobia, and Generalised Anxiety Disorder) in Adults in Primary, Secondary and Community Care. National Institute for Health and Clinical Excellence.

Bipolar disorder

NICE (2006) The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. National Institute for Health and Clinical Excellence.

RANZCP. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust NZ J Psychiatry* 2004; 38: 280–305.

Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update. *Bipolar Disord* 2009; 11(3): 225–55.

13. Links to other College statements

Cultural Competency (WPI 20)

[https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOGMEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Workforce%20and%20Practice%20Issues/Cultural-Competency-\(WPI-20\)-Review-November-2014.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOGMEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Workforce%20and%20Practice%20Issues/Cultural-Competency-(WPI-20)-Review-November-2014.pdf?ext=.pdf)

Evidence-based Medicine, Obstetrics and Gynaecology (C-Gen 15)

[https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOGMEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20%20General/Evidence-based-medicine,-Obstetrics-and-Gynaecology-\(C-Gen-15\)-Review-March-2016.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOGMEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20%20General/Evidence-based-medicine,-Obstetrics-and-Gynaecology-(C-Gen-15)-Review-March-2016.pdf?ext=.pdf)

Appendices

Appendix A

Summary of recommendations from the 2017 Australian Mental Health Care in the Perinatal Period guideline

The following recommendations are taken directly from the 2017 Australian Mental Health Care in the Perinatal Period guideline which is available in full at:

http://cope.org.au/wpcontent/uploads/2018/05/Mental-health-care-in-the-perinatal-period_COPE-Guideline.pdf

For information, these recommendations are graded using the GRADE process. Evidence-based recommendations (EBR) — a recommendation formulated after a systematic review of the evidence, with a clear linkage from the evidence base to the recommendation using GRADE methods and graded either:

– 'strong' – implies that most/all individuals will be best served by the recommended course of action; used when confident that desirable effects clearly outweigh undesirable effects or, conversely, when confident that undesirable effects clearly outweigh desirable effects or

– 'conditional' – implies that not all individuals will be best served by the recommended course of action; used when desirable effects probably outweigh undesirable effects; used when undesirable effects probably outweigh desirable effects

- consensus-based recommendation (CBR) – a recommendation formulated in the absence of quality evidence, after a systematic review of the evidence was conducted and failed to identify sufficient admissible evidence on the clinical question.
- practice point (PP) – advice on a subject that is outside the scope of the search strategy for the systematic evidence review, based on expert opinion and formulated by a consensus process.

Training for screening and psychosocial assessment

I	Consensus Based Recommendation	All health professionals providing care in the perinatal period should receive training in woman-centred communication skills, psychosocial assessment and culturally safe care
---	--------------------------------	---

Screening for depression

1	Evidence Based Recommendation	Use the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) to screen women for a possible depressive disorder in the perinatal period	Strong
2	Evidence Based Recommendation	Arrange further assessment of perinatal woman with an EPDS score of 13 or more	Strong
II	Consensus Based Recommendation	Complete the first antenatal screening as early as practical in pregnancy and repeat screening at least once later in pregnancy	
III	Consensus Based Recommendation	Complete the first postnatal screening 6–12 weeks after birth and repeat screening at least once in the first postnatal year	
IV	Consensus Based Recommendation	For a woman with an EPDS score between 10 and 12, monitor and repeat the EPDS 2–4 weeks later as her score may increase subsequently	
V	Consensus Based Recommendation	Repeat the EPDS at any time in pregnancy and in the first postnatal year if clinically indicated	
VI	Consensus Based Recommendation	For a woman with a positive score on Question 10 on the EPDS undertake or arrange immediate further assessment and, if there is any disclosure of suicidal ideation, take urgent action in accordance with local protocol/policy	
VII	Consensus Based Recommendation	When screening Aboriginal and Torres Strait Islander women, consider language and cultural appropriateness of the tool	
VIII	Consensus Based Recommendation	Use appropriately translated versions of the EPDS with culturally relevant cut-off scores. Consider language and cultural appropriateness of the tool	

Screening for anxiety

IX	Consensus Based Recommendation	Be aware that anxiety disorder is very common in the perinatal period and should be considered in the broader clinical assessment
X	Consensus Based Recommendation	As part of the clinical assessment, use anxiety items from screening tools (e.g. EPDS items 3, 4 and 5, DASS anxiety items and K-10 items 2, 3, 5 and 6) and relevant items in structured psychosocial assessment tools (e.g. ANRQ)

Assessing psychosocial risk

a	Practice Point	Assess psychosocial risk factors as early as practical in pregnancy and again after the birth	
3	Evidence Based Recommendation	If using a tool to assess psychosocial risk, administer the Antenatal Risk Questionnaire (ANRQ)	Strong
XI	Consensus Based Recommendation	Undertake psychosocial assessment in conjunction with a tool that screens for current symptoms of depression/anxiety (i.e. the EPDS)	
b	Practice Point	Ensure that health professionals receive training in the importance of psychosocial assessment and use of a psychosocial assessment tool	

c	Practice Point	Ensure that there are clear guidelines around the use and interpretation of the psychosocial tool/interview in terms of threshold for referral for psychosocial care and/or ongoing monitoring
d	Practice Point	Discuss with the woman the possible impact of psychosocial risk factors (she has endorsed) on her mental health and provide information about available assistance
XII	Consensus Based Recommendation	Consider language and cultural appropriateness of any tool used to assess psychosocial risk

Assessing mother-infant interaction and safety of the infant

e	Practice Point	Assess the mother-infant interaction as an integral part of postnatal care and refer to a parent-infant therapist as available and appropriate
f	Practice Point	Seek guidance/support from Aboriginal and Torres Strait Islander health professionals or bicultural health workers when assessing mother-infant interaction in Aboriginal and Torres Strait Islander or migrant and refugee women, to ensure that assessment is not informed by unconscious bias
g	Practice Point	Assess the risk of harm to the infant if significant difficulties are observed with the mother-infant interaction, the woman discloses that she is having thoughts of harming her infant and/or there is concern about the mother's mental health

Appendix D

RANZCOG Women's Health Committee Membership

Name	Position on Committee
Professor Yee Leung	Chair
Dr Joseph Sgroi	Deputy Chair, Gynaecology
Associate Professor Lisa Hui	Member
Associate Professor Ian Pettigrew	EAC Representative
Dr Tal Jacobson	Member
Dr Ian Page	Member
Dr John Regan	Member
Dr Craig Skidmore	Member
Associate Professor Janet Vaughan	Member
Dr Bernadette White	Member
Dr Scott White	Member
Associate Professor Kirsten Black	Member
Dr Greg Fox	College Medical Officer
Dr Marilyn Clarke	Chair of the ATSI WHC
Dr Martin Byrne	GPOAC Representative
Ms Catherine Whitby	Community Representative
Ms Sherryn Elworthy	Midwifery Representative
Dr Amelia Ryan	Trainee Representative

Appendix E

Overview of the development and review process for this statement

I. Steps in developing and updating this statement

This statement was originally developed in March 2012 and was most recently reviewed in June 2018. The Women's Health Committee carried out the following steps in reviewing this statement:

- Declarations of interest were sought from all members prior to reviewing this statement.
- The review group assessed the statement in relation to the 2017 Clinical Practice Guideline Mental Health Care in the Perinatal Period. The existing consensus-based recommendations were reviewed and updated (where appropriate) based on the available body of evidence and clinical expertise. Recommendations were graded as set out below in Appendix E part III)

II. Declaration of interest process and management

Declaring interests is essential in order to prevent any potential conflict between the private interests of members, and their duties as part of the Women's Health Committee.

A declaration of interest form specific to guidelines and statements was developed by RANZCOG and approved by the RANZCOG Board in September 2012. The Women's Health Committee members were required to declare their relevant interests in writing on this form prior to participating in the review of this statement.

Members were required to update their information as soon as they become aware of any changes to their interests and there was also a standing agenda item at each meeting where declarations of interest were called for and recorded as part of the meeting minutes.

There were no significant real or perceived conflicts of interest that required management during the process of updating this statement.

III. Grading of recommendations

Each recommendation in this College statement is given an overall grade as per the table below, based on the National Health and Medical Research Council (NHMRC) Levels of Evidence and Grades of Recommendations for Developers of Guidelines [16] Where no robust evidence was available but there was sufficient consensus within the Women's Health Committee, consensusbased recommendations were developed or existing ones updated and are identifiable as such. Consensus-based recommendations were agreed to by the entire committee. Good Practice Notes are highlighted throughout and provide practical guidance to facilitate implementation. These were also developed through consensus of the entire committee.

Recommendation category		Description
Evidence-based	A	Body of evidence can be trusted to guide practice
	B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
	C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
	D	The body of evidence is weak and the recommendation must be applied with caution
Consensus-based		Recommendation based on clinical opinion and expertise as insufficient evidence available
Good Practice Note		Practical advice and information based on clinical opinion and expertise

The recommendations contained within the 2017 Australian Clinical Practice Guideline Mental Health Care in the Perinatal Period 1 were graded using the GRADE process. Evidence-based recommendations (EBR) – a recommendation formulated after a systematic review of the evidence, with a clear linkage from the evidence base to the recommendation using GRADE methods and graded either:

– 'strong' – implies that most/all individuals will be best served by the recommended course of action; used when confident that desirable effects clearly outweigh undesirable effects or, conversely, when confident that undesirable effects clearly outweigh desirable effects or

– 'conditional' – implies that not all individuals will be best served by the recommended course of action; used when desirable effects probably outweigh undesirable effects; used when undesirable effects probably outweigh desirable effects

- consensus-based recommendation (CBR) – a recommendation formulated in the absence of quality evidence, after a systematic review of the evidence was conducted and failed to identify sufficient admissible evidence on the clinical question
- practice point (PP) – advice on a subject that is outside the scope of the search strategy for the systematic evidence review, based on expert opinion and formulated by a consensus process.

Full Disclaimer

This information is intended to provide general advice to practitioners, and should not be relied on as a substitute for proper assessment with respect to the particular circumstances of each case and the needs of any patient.

This information has been prepared having regard to general circumstances. It is the responsibility of each practitioner to have regard to the particular circumstances of each case. Clinical management should be responsive to the needs of the individual patient and the particular circumstances of each case.

This information has been prepared having regard to the information available at the time of its preparation, and each practitioner should have regard to relevant information, research or material which may have been published or become available subsequently.

Whilst the College endeavours to ensure that information is accurate and current at the time of preparation, it takes no responsibility for matters arising from changed circumstances or information or material that may have become subsequently available.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
Excellence in Women's Health

Pre-pregnancy Counselling

This statement has been developed and reviewed by the Women's Health Committee and approved by the RANZCOG Board and Council.

A list of Women's Health Committee Members can be found in Appendix A.

Disclosure statements have been received from all members of this committee.

Disclaimer. This information is intended to provide general advice to practitioners. This information should not be relied on as a substitute for proper assessment with respect to the particular circumstances of each case and the needs of any patient. This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The document has been prepared having regard to general circumstances.

First endorsed by RANZCOG: July 1992

Current: July 2017

Review due: July 2020.

Objectives: To provide health professionals with advice on the counselling of women prior to pregnancy.

Target audience: All health professionals providing care to women prior to pregnancy.

Values: The evidence was reviewed by the Women's Health Committee (RANZCOG), and applied to local factors relating to Australia and New Zealand.

Background: This statement was first developed by Women's Health Committee in July 1992 and reviewed in July 2017.

Funding: The development and review of this statement was funded by RANZCOG.

1. Patient summary

A woman's health prior to conception is critical to the outcome of her pregnancy and may have a life-long impact on her baby's health. There is a lot that women can do prior to pregnancy to optimise their health including lifestyle changes such as a healthy diet and appropriate supplementation.

Pre-pregnancy care helps find issues that may affect a woman's pregnancy, so that steps can be taken to manage potential problems prior to pregnancy.

2. Summary of recommendations

Recommendation 1	Grade
<p>Medical history An assessment of any medical problems and a discussion of how they may affect, or be affected by, a pregnancy should be undertaken. Stabilisation of pre-existing medical conditions and assessment of mental health status prior to a pregnancy is necessary to optimise pregnancy outcomes.</p>	Consensus-based recommendation
Recommendation 2	Grade
<p>Reproductive carrier screening If there is a high risk of a chromosomal or genetic disorder based on the family history or ethnic background then pre-pregnancy genetic counselling should be offered to determine the couple's risk of an affected child and to provide information about options for carrier screening, preimplantation genetic diagnosis, prenatal diagnosis and postnatal management.</p>	Consensus-based recommendation
Recommendation 3	Grade
<p>Vaccinations Vaccination history for measles, mumps, rubella, varicella zoster, diphtheria, tetanus and pertussis should be checked and maintained as per recommendations published by the relevant Australian and New Zealand Government bodies. Hepatitis B, rubella and varicella immunisation should be considered for women with incomplete immunity.</p>	Consensus-based recommendation

Recommendation 4	Grade
<p>Lifestyle recommendations</p> <p><i>Healthy weight</i> Active steps to correct high BMI (dietary, exercise and where appropriate consideration of bariatric surgery) prior to a pregnancy should be recommended.</p> <p><i>Supplementation</i> Folic acid should be taken for a minimum of one month before conception and for the first 3 months of pregnancy. The recommended dose is at least 0.4mg daily. Where there is an increased risk of NTD (anti-convulsant medication, pre-pregnancy diabetes mellitus, previous child or family history of NTD, BMI >35), a 5mg daily dose should be used.</p> <p><i>Substance use</i> Counselling and pharmacotherapy should be considered for either or both parents when relevant. Advice to women that there is no known safe level of alcohol consumption during pregnancy is appropriate</p>	<p>Consensus-based recommendation</p>

3. Introduction

All women planning a pregnancy are advised to consult their General Practitioner with a view to:

1. Detecting and assessing any specific health problems in the woman or her partner that may be relevant, so that these can be appropriately managed prior to the pregnancy.
2. Obtaining general advice about optimising personal health care and lifestyle with pregnancy in mind.

Other health care professionals (such as obstetricians, infertility specialists, and midwives), may also be presented with a valuable opportunity to assess and counsel a woman prior to a planned pregnancy.

4. Discussion and recommendations

4.1 Clinical assessment

Most important is a detailed medical history and clinical examination. The clinical examination should include blood pressure, body mass index, auscultation of heart sounds, and where relevant breast examination and cervical screening test.

4.2 Medical history

An assessment of any medical problems and a discussion of how they may affect, or be affected by, a pregnancy should be undertaken.

Stabilisation of pre-existing medical conditions and assessment of mental health status prior to a pregnancy is necessary to optimise pregnancy outcomes. Where serious medical conditions are known to exist, multidisciplinary pre-pregnancy planning should be undertaken.

4.3 Genetic/Family history

Pre-pregnancy screening for inheritable genetic conditions is preferable to antenatal screening as this provides more options for carrier couples.

If there is a **high risk** of a chromosomal or genetic disorder based on the family history or ethnic background then pre-pregnancy genetic counselling should be offered to determine the couple's risk of an affected child and to provide information about options for carrier screening, preimplantation genetic diagnosis, prenatal diagnosis and postnatal management.

Women should be made aware of the availability of screening of **low risk** women for carrier status of the more common genetic conditions (e.g. cystic fibrosis, spinal muscular atrophy, fragile X syndrome) may be offered. A number of genetic carrier screening programs exist within Australasia (or are readily accessible from overseas), but currently these are generally not funded by the public health system (i.e. accessible only on a user pays basis). Women considering whether to have the test should be appropriately informed of the benefits and limitations of testing, and any associated costs.

Refer to College Statement: Prenatal screening and diagnosis of chromosomal and genetic conditions in the fetus in pregnancy (C-Obs 59).

4.4 Medication use

It is important to review all current medications including over the counter medicines, with regard to their appropriateness and teratogenic potential. Consideration may need to be given to changing medication prior to a pregnancy with a view to achieving the dual objectives of optimising disease control while minimising teratogenic risk.

4.5 Vaccinations

All women considering a pregnancy should be aware of their vaccination status and, if uncertain, liaise with their general practitioner. Vaccination history for measles, mumps, rubella, varicella zoster, diphtheria, tetanus and pertussis should be checked and maintained as per recommendations published by the relevant Australian and New Zealand Government bodies. Hepatitis B, rubella and varicella immunisation should be considered for women with incomplete immunity. Pregnant women should be immunised against influenza. dTpa vaccine for Pertussis is recommended as a single dose during the third trimester of each pregnancy. The optimal time for vaccination is early in the third trimester between 28 and 32 weeks [1].

4.6 Lifestyle recommendations

4.6.1 *Healthy weight/nutrition/exercise*

A healthy, well balanced diet is strongly recommended before, during and after pregnancy [1, 2].

Discussion regarding weight management is appropriate with counselling against being over or underweight. High BMI (>30) is now one of the commonest and most important risk factors for infertility and adverse pregnancy outcomes. Such risks can manifest even before conception and implantation. High BMI has been shown to affect the health of the human oocyte and the quality of the early embryo [3, 4]. High BMI has an adverse impact on the rates of miscarriage, stillbirth and fetal abnormality. Further, a high BMI exposes the mother to an increased risk of many pregnancy and anaesthetic complications. Active steps to correct obesity (dietary, exercise and where appropriate consideration of bariatric surgery) prior to a pregnancy are worthwhile.

A recommendation for moderate intensity exercise and assessment of any nutritional deficiencies is appropriate. Excessive caffeine consumption (>300mg/day; equivalent to 3-4 cups of brewed coffee/day) should be avoided [5].

4.6.2 *Folic acid and iodine supplementation*

It is recommended that folic acid should be taken for a minimum of one month before conception and for the first 3 months of pregnancy. The recommended dose of folic acid is at least 0.4 mg daily to aid the prevention of neural tube defects (NTD). Where there is an increased risk of NTD (anti-convulsant medication, pre-pregnancy diabetes mellitus, previous child or family history of NTD, BMI >35), a 5 mg daily dose should be used.

The NHMRC recommends women should start a dietary supplementation of 150 mcg of iodine prior to a planned pregnancy or as soon as possible after finding out they are pregnant [6].

The NZ Ministry of Health recommends women should start dietary supplementation of iodine when planning a pregnancy (ideally for at least four weeks before conception and 12 weeks after conception). The dose of folic acid should either be a low dose of 800 mcg per day, or a high dose of 5 mg per day, depending on the perceived risk of having a NTD affected pregnancy [7].

4.6.3 *Smoking, alcohol and substance use*

Cigarette smoking, alcohol consumption and substance use during pregnancy can have serious consequences for an unborn child and should be stopped before conception. Paternal tobacco smoking pre-conception has been associated with sperm DNA damage and increased risk of malignancy in their children [8-12].

Counselling and pharmacotherapy should be considered for either or both parents when relevant. Advice to women that there is no known safe level of alcohol consumption during pregnancy is appropriate.

4.6.4 *Travel and environmental risks*

Couples planning pregnancy should consider any environmental risks when travelling.

Steps should be taken to reduce the chance of infection at the time of conception and during the remainder of the pregnancy by:

I. Avoiding travel to affected areas while attempting conception

II. In relation to the Zika virus, if avoiding travel is not possible, couples should take all precautions to prevent mosquito bites and use condoms consistently and correctly when having sex in that country. This includes condom use for vaginal, anal and oral sex.

4.7 **Healthy environment**

Assessment of the risk of exposure to toxins or radiation in the household, work place or at recreational activity and discussion to minimise the exposure is worthwhile.

4.8 **Investigations**

Further assessment should be guided by the findings on history and examination.

Patients should receive advice with respect to where and when to attend in early pregnancy and may wish to have their options of antenatal care discussed.

5. **References**

1. Women's and Children's Health Network GoSA. Nutrition for Pregnancy and Breastfeeding 2014. Available from: http://www.wch.sa.gov.au/services/az/other/nutrition/documents/Pregnancy_Breastfeeding.pdf.
2. NZ Ministry of Health. Food and Nutrition Guidelines for Healthy Pregnant and Breastfeeding Women: A background paper 2008. Available from: <http://www.health.govt.nz/publication/food-and-nutrition-guidelines-healthy-pregnant-and-breastfeeding-women-background-paper>.
3. Wu LL, Norman RJ, Robker RL. The impact of obesity on oocytes: evidence for lipotoxicity mechanisms, *Reprod Fertil Dev.* 2011;24(1):29-34.
4. Robker RL. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos, *Pathophysiology.* 2008;15(2):115-21.
5. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure, *Reprod Health.* 2014;11 Suppl 3:S6.
6. National Health and Medical Research Council. Iodine supplementation for Pregnant and Breastfeeding Women: Public statement. 2010.
7. New Zealand Ministry of Health. Folate/folic acid. Oct 2013. Available from: <http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/nutrition/folate-folic-acid#pregnancy>.
8. Ji BT, Shu XO, Linet MS, Zheng W, Wacholder S, Gao YT, et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers, *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(3):238-44.
9. Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembesky A, Buffler PA. Parental smoking and the risk of childhood leukemia, *Am J Epidemiol.* 2006;163(12):1091-100.
10. Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Lambilliotte A, Bertrand Y, et al. Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE), *Cancer Causes Control.* 2008;19(10):1277-90.
11. Huncharek M, Kupelnick B, Klassen H. Paternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: results of a meta-analysis, *In Vivo.* 2001;15(6):535-41.
12. Sorahan T, Lancashire RJ, Hulten MA, Peck I, Stewart AM. Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1953 to 1955, *Br J Cancer.* 1997;75(1):134-8.
13. National Health and Medical Research Council. NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Canberra 2009.

6. Other suggested reading

Routine antenatal assessment in the absence of pregnancy complications (C-Obs 03b)

[https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Routine-Antenatal-Assessment-\(C-Obs-3\(b\)\)-Review-July-2016.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Routine-Antenatal-Assessment-(C-Obs-3(b))-Review-July-2016.pdf?ext=.pdf)

Vitamin and mineral supplementation in pregnancy (C-Obs 25)

[https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Vitamin-and-mineral-supplementation-in-pregnancy-\(C-Obs-25\)-Review-Nov-2014,-Amended-May-2015.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Vitamin-and-mineral-supplementation-in-pregnancy-(C-Obs-25)-Review-Nov-2014,-Amended-May-2015.pdf?ext=.pdf)

Pre-pregnancy and pregnancy related vaccinations (C-Obs 44)

[https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Pre-pregnancy-and-Pregnancy-Related-Vaccinations-\(C-Obs-44\)-Review-Mar14.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Pre-pregnancy-and-Pregnancy-Related-Vaccinations-(C-Obs-44)-Review-Mar14.pdf?ext=.pdf)

Influenza vaccination during pregnancy (C-Obs 45)

[https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Influenza-vaccination-in-pregnancy-\(C-Obs-45\)-Review-Nov13.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Influenza-vaccination-in-pregnancy-(C-Obs-45)-Review-Nov13.pdf?ext=.pdf)

Testing of serum TSH levels in pregnant women (C-Obs 46)

[https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Testing-for-hypothyroidism-during-pregnancy-with-serum-TSH-\(C-Obs-46\)-Review-July-2015.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Testing-for-hypothyroidism-during-pregnancy-with-serum-TSH-(C-Obs-46)-Review-July-2015.pdf?ext=.pdf)

Management of obesity in pregnancy (C-Obs 49)

https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/C-Obs_49_Management-of-Obesity-in-Pregnancy-Review-Sep-2013.pdf?ext=.pdf Women and smoking (C-Gen 53) [https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Women-and-Smoking-\(C-Obs-53\)-Review-November-2014.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Women-and-Smoking-(C-Obs-53)-Review-November-2014.pdf?ext=.pdf)

Evidence-based medicine, obstetrics and gynaecology (C-Gen 15)

[https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20-%20General/Evidence-based-medicine,-Obstetrics-and-Gynaecology-\(C-Gen-15\)-Review-March-2016.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20-%20General/Evidence-based-medicine,-Obstetrics-and-Gynaecology-(C-Gen-15)-Review-March-2016.pdf?ext=.pdf)

7. Patient information

A range of RANZCOG Patient Information Pamphlets can be ordered via:

<https://www.ranzcog.edu.au/Womens-Health/Patient-Information-Guides/Patient-Information-Pamphlets>

Appendices

Appendix A

Women's Health Committee Membership

Name	Position on Committee
Professor Yee Leung	Chair
Dr Joseph Sgroi	Deputy Chair, Gynaecology
Associate Professor Janet Vaughan	Deputy Chair, Obstetrics
Professor Susan Walker	Member
Associate Professor Lisa Hui	Member
Associate Professor Ian Pettigrew	EAC Representative
Dr Tal Jacobson	Member
Dr Ian Page	Member
Dr John Regan	Member
Dr Craig Skidmore	Member
Dr Bernadette White	Member
Dr Scott White	Member
Associate Professor Kirsten Black	Member
Dr Greg Fox	College Medical Officer
Dr Marilyn Clarke	Chair of the ATSI WHC
Dr Martin Byrne	GPOAC Representative
Ms Catherine Whitby	Community Representative
Ms Sherryn Elworthy	Midwifery Representative
Dr Amelia Ryan	Trainee Representative

Appendix B

Overview of the development and review process for this statement

I. Steps in developing and updating this statement

This statement was originally developed in July 1992 and was most recently reviewed in July 2017. The Women's Health Committee carried out the following steps in reviewing this statement:

- Declarations of interest were sought from all members prior to reviewing this statement.
- Structured clinical questions were developed and agreed upon.
- An updated literature search to answer the clinical questions was undertaken.
- At the June 2017 teleconference, the existing consensus-based recommendations were reviewed and updated (where appropriate) based on the available body of evidence and clinical expertise. Recommendations were graded as set out below in Appendix B part iii)

II. Declaration of interest process and management

Declaring interests is essential in order to prevent any potential conflict between the private interests of members, and their duties as part of the Women's Health Committee.

A declaration of interest form specific to guidelines and statements was developed by RANZCOG and approved by the RANZCOG Board in September 2012. The Women's Health Committee members were required to declare their relevant interests in writing on this form prior to participating in the review of this statement.

Members were required to update their information as soon as they become aware of any changes to their interests and there was also a standing agenda item at each meeting where declarations of interest were called for and recorded as part of the meeting minutes. There were no significant real or perceived conflicts of interest that required management during the process of updating this statement.

III. Grading of recommendations

Each recommendation in this College statement is given an overall grade as per the table below, based on the National Health and Medical Research Council (NHMRC) Levels of Evidence and Grades of Recommendations for Developers of Guidelines.¹³ Where no robust evidence was available but there was sufficient consensus within the Women's Health Committee, consensus-based recommendations were developed or existing ones updated and are identifiable as such. Consensus-based recommendations were agreed to by the entire committee. Good Practice Notes are highlighted throughout and provide practical guidance to facilitate implementation. These were also developed through consensus of the entire committee

Recommendation category		Description
Evidence-based	A	Body of evidence can be trusted to guide practice
	B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
	C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
	D	The body of evidence is weak and the recommendation must be applied with caution
Consensus-based		Recommendation based on clinical opinion and expertise as insufficient evidence available
Good Practice Note		Practical advice and information based on clinical opinion and expertise

Appendix C

Full Disclaimer

This information is intended to provide general advice to practitioners, and should not be relied on as a substitute for proper assessment with respect to the particular circumstances of each case and the needs of any patient.

This information has been prepared having regard to general circumstances. It is the responsibility of each practitioner to have regard to the particular circumstances of each case. Clinical management should be responsive to the needs of the individual patient and the particular circumstances of each case.

This information has been prepared having regard to the information available at the time of its preparation, and each practitioner should have regard to relevant information, research or material which may have been published or become available subsequently.

Whilst the College endeavours to ensure that information is accurate and current at the time of preparation, it takes no responsibility for matters arising from changed circumstances or information or material that may have become subsequently available.

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

Например: «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 dpi).

Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

Второй вариант полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повешения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49–53.

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным**.

Пример: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается сведениями обо **всех авторах**. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия

15 -16 Листопада 2019

Україна, Київ

NOVEMBER 15 - 16, 2019

Ukraine, Kyiv

II International congress

RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS

ANTIBIOTIC



RESISTANCE

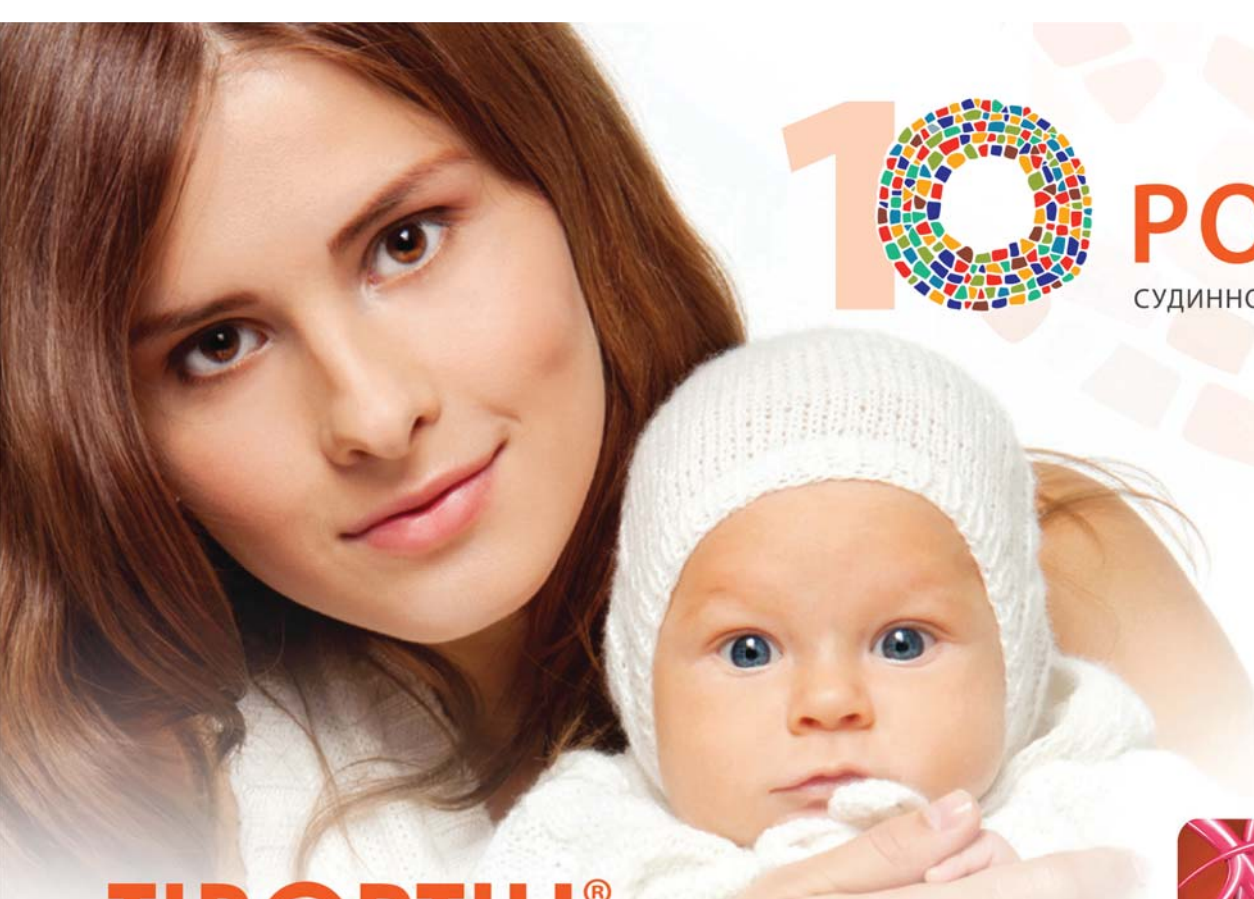
Другий міжнародний конгрес

**РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ
АНТИБІОТИКІВ У СУЧАСНОМУ СВІТІ**



10 РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

- ПОСИЛЕННЯ КРОВОТОКУ В СИСТЕМІ «МАТІР-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» НА 37,7%,
- ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ЗВУР В 4 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В 2,3 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА 11,5%¹



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів. Далі Тівортін аспартат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузії. Лікарська форма: р-н для інфузії у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспаргінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ.** Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.** Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флегіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ.** Тівортін® р-н для інфузії. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель/хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель/хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астеничних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії — 7–10 днів. Тівортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астеничних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

¹Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

¹Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина. С.С. Лубиня, И.В. Стрижакова. Здоровье женщины, №8 (54), 2010г.



www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com

