

ISSN: 2706-8757

Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

3 (95) 2023

Наш підписний індекс 22811



АКУШЕРСТВО

ГІНЕКОЛОГІЯ

ПЕРИНАТОЛОГІЯ

ПЕДІАТРІЯ

КИЇВ 2023

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

Група компаній
ME
МедЕксперт

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

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»



«Український
журнал
Здоров'я
жінки»



«Сучасна педіатрія.
Україна»



«Хірургія
дитячого віку.
Україна»



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

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

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

Д.О. БАХТІЯРОВА

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

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

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

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 24103-13943 ПР від 02.08.2019 р.

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Протокол № 11 від 20.09.2023

Підписано до друку 22.09.2023

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95
Загальний наклад 5000 прим.
Зам. №24.09/01 від 24.09.2023
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.
вул. Причальна, 5, м. Київ, тел. (044) 550-52-44

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

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

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

UKRAINIAN JOURNAL
OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-SHEAF

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

DEPUTY HEAD EDITOR:

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

SCIENTIFIC ADVISER:

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

ACADEMIC SECRETARY:

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

PROJECT DIRECTOR

Bakhtiarova Dana Olegivna

EXECUTIVE EDITOR

Sheiko Irina Olexandrivna

LAYOUT AND DESIGN

Shcherbatykh Vlododymyr Stanislavovych

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC
Certificate of State Registration KB 24103-13943 ІП from 02.08.2019

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

Recommended by the Academic Council SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Protocol No. 11, 20.09.2023

Passed for printing 22.09.2023

Mailing address:

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

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 5 000 copies.
Ord. No. 24.09/01, 24.09.2023
Printed in the «Aurora-print» printing house,
5, Prichalnaya Str., Kyiv, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00 No. 777897 from 06.07.2009 y.

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

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

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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS
Scientific and Practical journal

3 (95) 2023

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Дудеріна Ю.В.*
Плацентарні фактори у вагітних з ізольованими вадами серця в плода (українською)
- Суліменко Є.М.*
Знеболювання в пологах — порівняння і аналіз класичної методики епідуральної аналгезії та модифікованої з пункцією твердої мозкової оболонки (українською)
- Леміш Н.Ю.*
Особливості перебігу вагітності в жінок із передчасними пологами (українською)
- Карлова О.О.,
Балан А.В.*
Імунозапальні зміни важкого перебігу COVID-19 у вагітних (українською)
- Запопадна Ю.М.*
Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із HCV-інфекцією (українською)
- Прощенко О.М., Говсєєв Д.О.*
Гістеректомія в період менопаузального переходу як предиктор метаболічних порушень (українською)

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- 6** *Duderina Y.V.*
Placental factors in pregnant women with isolated heart disease of the fetus (in Ukrainian)
- 12** *Sulimenko Ye.M.*
Analgesia in childbirth — comparison and analysis of the classical technique of epidural analgesia and modified with puncture of the dura mater (in Ukrainian)
- 21** *Lemish N.Y.*
Peculiarities of the course of pregnancy in women with premature birth (in Ukrainian)
- 28** *Karlova O.O.,
Balan A.V.*
Immunoinflammatory changes in the severe course of COVID-19 in pregnant women (in Ukrainian)
- 35** *Zapopadna Yu.M.*
Functional state of the fetoplacental complex in pregnant women with HCV infection (in Ukrainian)
- 43** *Proshchenko O.M., Govsieiev D.O.*
Hysterectomy during the menopausal transition as a predictor of metabolic disorders (in Ukrainian)

Баришнікова О.П.,
Чайка К.В., Титаренко Н.В.,
Вознюк А.В., Рудь В.О.

**Якість життя як критерій
ефективності хірургічного
лікування генітальних пролапсів,
поєднаних із лейоміомою матки
(українською)**

49 *Baryshnikova O.P.,
Chaika K.V., Tytarenko N.V.,
Vozniuk A.V., Rud V.O.*

**Quality of life as a criterion
for the effectiveness of surgical
treatment of genital prolapses
combined with uterine leiomyoma
(in Ukrainian)**

Диннік В.О., Гавенко Г.О.
**Клінічні особливості порушень
менструальної функції,
асоційованих із психопатологією
(українською)**

55 *Dynnyk V.O., Havenko H.O.*
**Clinical features of menstrual
disorders associated
with psychopathology
(in Ukrainian)**

Аряєв М.Л., Селімханова Д.С.,
Шевченко І.М.

**Рівень тривожності в дітей з
підвищеною масою тіла та
ожирінням (англійською)**

61 *Aryayev M.L., Selimkhanova D.S.,
Shevchenko I.M.*

**Anxiety level in overweight
and obese children
(in English)**

Яблонь О.С., Власенко В.О.
**Сепсис-асоційоване ураження
нервової системи в передчасно
народжених дітей із дуже малою
масою тіла (українською)**

66 *Yablon O.S., Vlasenko V.O.*
**Sepsis-associated injury of the
nervous system in premature
infants with very low body weight
(in Ukrainian)**

ОГЛЯДИ

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.,
Берегела О.В., Бадюк В.М.,
Філозоф М.В., Доленко О.О.,
Бондаренко Ю.М.

**Інноваційна діагностика
розладів нейророзвитку в дітей
(українською)**

71 *Kirilova L.H., Miroshnikov O.O.,
Beregela O.V., Badiuk V.M.,
Filozop M.V., Dolenko O.O.,
Bondarenko Y.M.*

**Innovative cytogenomic
diagnostics of neurodevelopmental
disorders in children (in Ukrainian)**

Коноплицький В.С., Чорний С.В.,
Коробко Ю.Є., Павленко Б.Л.,
Ситник С.М., Нестеров Н.С.,
Кравчук В.М.

**Турнікет-синдром у дітей
(огляд літератури та власне
спостереження) (українською)**

79 *Konoplitskyi V.S., Chorny S.V.,
Korobko Yu.Ye., Pavlenko B.L.,
Sytnyk S.M., Nesterov N.S.,
Kravchuk V.M.*

**Tourniquet syndrome in children
(literature review and own
observation) (in Ukrainian)**

Марушко Ю.В., Гищак Т.В.,
Ізирінська Ю.Р.

**Проблемні питання патогенезу,
діагностики, профілактики та
підходи до лікування артеріальної
гіпотензії в дітей (літературні
дані, власні дослідження)
(українською)**

86 *Marushko Yu.V., Hyshchak T.V.,
Izirinska Yu.R.*

**Problematic issues of
pathogenesis, diagnosis,
prevention and approaches to the
treatment of arterial hypotension
in children (literary data, own
researches) (in Ukrainian)**

Макєєва Н.І., Губар С.О.,
Коваль В.А., Жаркова Т.С.
**Критичні ускладнення хіміотерапії
в дітей з гострою лейкемією
та шляхи їхньої корекції
(англійською)**

Волянська Л.А., Бурбела Е.І.,
Перестюк В.О., Косовська Т.М.,
Боярчук О.Р.
**Тривалий COVID у дітей:
частота та виклики діагностики
(українською)**

Подольський Вл.В., Подольський
В.В., Медведовська Н.В.
**Репродуктивне здоров'я біженців:
перепони в доступі до систем
охорони здоров'я в приймаючих
країнах (англійською)**

Недоступ І.С., Павликівська Б.М.,
Мотрюк В.Б., Лотовська Т.В.,
Ткач Б.Н., Федішин Л.Л.,
Осадець Н.Б.
**Вплив булінгу на стан здоров'я
дітей та подолання його
наслідків в умовах воєнного
стану (огляд літератури)
(українською)**

НЕКРОЛОГ

93 Makieieva N.I., Gubar S.O.,
Koval V.A., Zharkova T.S.
**Analysis of critical chemotherapy
complications in children with
acute leukemia and ways of their
corrections (in English)**

101 Volianska L.A., Burbela E.I.,
Kosovska T.M., Perestiuk V.O.,
Boyarchuk O.R.
**Long COVID in children: frequency
and diagnostic challenges
(in Ukrainian)**

107 Podolsky Vl.V., Podolsky V.V.,
Medvedovska N.V.
**Reproductive health of refugees:
barriers to accessing healthcare
systems in host countries
(in English)**

117 Nedostup I.S., Pavlykivska B.M.,
Motriyk V.B., Lotovska T.V.,
Tkach B.N., Fedyshyn L.L.,
Osadets N.B.
**The impact of bullying
on children's health and
overcoming its consequences in
the conditions of marital state
(literature review) (in Ukrainian)**

125 OBITUARY

УДК 618.33:616.12-007-02:618.36-07

Ю.В. Дудеріна

Плацентарні фактори у вагітних з ізольованими вадами серця в плода

Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
КНП «Київський міський пологовий будинок № 5», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 6-11; doi 10.15574/PP.2023.95.6

For citation: Duderina YV. (2023). Placental factors in pregnant women with isolated heart disease of the fetus. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 6-11. doi: 10.15574/PP.2023.95.6.

Плацента як унікальний і тимчасовий орган у людини забезпечує розвиток і захист плода, експресію ангіогенних та антиангіогенних факторів та їхніх рецепторів. Цілісність фетоплацентарного ендотеліального бар'єру має вирішальне значення для розвитку органів плода, особливо серцево-судинної системи. Фактор росту плаценти (PLGF — placental growth factor) регулює морфофункціональне становлення матково-плацентарної судинної системи і може змінюватися залежно від терміну гестації та за різних патологічних станів вагітної. Оскільки існує диференційна експресія PLGF та розчинної форми fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1) у різні терміни вагітності та їхня конкуруюча взаємодія, доцільним є вивчення їхнього вмісту в крові вагітної як індикатора регуляції судинної системи плаценти за патологічних станів жінки та плода.

Мета — визначити вміст плацентарних факторів, зокрема PLGF та sFlt-1, у сироватці крові вагітних з ізольованою вродженою вадою серця (ВВС) у плода для підвищення ефективності діагностики та можливостей прогнозування розвитку вад серця.

Матеріали та методи. Роботу виконано на основі клінічного проспективного дослідження госпітальної вибірки з використанням методу дослідження «випадок-контроль», з оцінкою клінічних і лабораторних даних у 30 вагітних з ізольованою ВВС у плода (досліджувана група) та у 60 вагітних зі здоровим плодом (контрольна група). З метою мінімізації впливу різних факторів ризику виникнення вад серця у плода визначено критерії відбору вагітних із несиндромальними формами ВВС та контрольної групи. Використано клінічні, лабораторний та статистичний методи. Рівень індикаторів ангіогенезу у сироватці крові вагітних обох груп визначено імуноферментним методом в одиницях пг/мл в III триместрі вагітності. Статистичний аналіз проведено засобами пакету R-програми. Використано ROC-аналіз та AUC (area under ROC curve) для його кількісної інтерпретації. Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$.

Результати. За результатами дослідження, вік жінок досліджуваної групи коливався у межах 17–39 років і становив у середньому $28,36 \pm 5,12$ року, а вік жінок контрольної групи — від 17 до 39 років; $29,63 \pm 5,39$ року ($p = 0,239$). Середній гестаційний термін жінок досліджуваної групи на момент госпіталізації відповідав $28,26 \pm 8,45$ тижня. У досліджуваній групі середній рівень PLGF варіював у межах $93,73 \pm 77,32$ пг/мл, тоді як у контрольній групі — $198,63 \pm 168,27$ пг/мл ($p = 0,002$). Рівень sFlt-1 у сироватці крові жінок досліджуваної групи відповідав у середньому $9779,44 \pm 5407,53$ пг/мл, натомість у вагітних контрольної групи — $3124,6 \pm 1624,53$ ($p < 0,001$). Співвідношення sFlt/PLGF у досліджуваній групі дорівнювало $180,9 \pm 151,1$, у контрольній групі — $15,76 \pm 14,7$, що вказувало на високий вміст антиангіогенного фактора в крові жінок досліджуваної групи.

Висновки. Отримані результати у вигляді зниження PIGF у крові вагітних із ВВС у плода та підвищення антиангіогенного фактора в цій групі в III триместрі порівняно зі здоровим плодом свідчать про порушення ангіогенезу у фетоплацентарній системі. Аналіз даних віку вагітних обох груп не виявив статистично значущої різниці між ними. Завдяки застосуванню багатфакторної моделі логістичної регресії був створений «калькулятор ризику» ВВС, який, використовуючи рівні плацентарних факторів вагітної, розраховує ймовірність виникнення серцевої вади плода. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнток. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, плацентарні фактори, вроджені вади серця.

Placental factors in pregnant women with isolated heart disease of the fetus

Y.V. Duderina

Institute of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
Municipal Non-Profit Enterprise «Kyiv City Maternity Hospital No. 5», Ukraine

The placenta, as a unique and transient organ in humans, ensures the development and protection of the fetus, the expression of angiogenic and antiangiogenic factors and their receptors. The integrity of the fetoplacental endothelial barrier is critical for the development of fetal organs, especially the cardiovascular system. Placental growth factor (PLGF) regulates the morphologic and functional development of the uteroplacental vasculature and can vary with gestational age and in various pathologic conditions of the pregnant woman. Since there is a differential expression of PLGF and soluble form of fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) at different gestational ages and their competitive interaction, it is advisable to study their level in the blood of a pregnant woman as indicators of regulation of the placental vascular system in pathological conditions of the woman and fetus.

Purpose — to determine the levels of placental factors, namely PLGF and sFlt-1, in the serum of pregnant women with isolated congenital heart disease (CHD) in the fetus to increase the effectiveness of diagnostics and the ability to predict heart diseases.

Materials and methods. The work was based on a prospective clinical study of a hospital sample, using the case-control study method, with the evaluation of some clinical and laboratory data in 30 pregnant women with isolated fetal CHD (study group) and 60 pregnant women with a healthy fetus (control group). In order to minimize the influence of various risk factors for fetal heart disease, the criteria for selecting pregnant women with non-syndromic forms of CHD and the control group were defined. Clinical, laboratory and statistical methods were

used in the study. The level of angiogenesis indicators in blood serum of pregnant women of both groups was determined by enzyme-linked immunosorbent assay in units of pg/ml in the third trimester of pregnancy. The statistical analysis was carried out using the R software package. ROC analysis and AUC (area under the ROC curve) were used for quantitative interpretation. Differences with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results. According to the results of the study, the age of the women in the study group ranged from 17 to 39 years with a mean of 28.36 ± 5.12 , and the age of the women in the control group was 29.63 ± 5.39 ($p = 0.239$). The mean gestational age of women in the study group at enrollment was 28.26 ± 8.45 weeks. The mean PLGF level was 93.73 ± 77.32 pg/mL in the study group and 198.63 ± 168.27 pg/mL in the control group ($p = 0.002$). The average level of sFlt-1 in the blood serum of the women in the study group was 9779.44 ± 5407.53 pg/ml, while in the pregnant women in the control group it was 3124.6 ± 1624.53 ($p < 0.001$). The sFlt/PLGF ratio was 180.9 ± 151.1 in the study group and 15.76 ± 14.7 in the control group ($p < 0.001$).

Conclusions. The obtained results in the form of a decrease of the placental growth factor in the blood of pregnant women with congenital heart defects in the fetus and an increase of the antiangiogenic factor in this group in the III trimester compared to a healthy fetus indicate a violation of angiogenesis in the fetoplacental system. Analysis of data on the age of pregnant women of both groups did not reveal a statistically significant difference between them. Due to the usage of multifactor logistic regression model, was created the CHD «risk calculator» which, using the placental factors of the pregnant woman, calculates the probability of the occurrence of a heart defect in fetus.

The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. The local ethics committee approved the study protocol for all participants. Informed consent was obtained from patients.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: pregnancy, placental factors, congenital heart disease.

Вступ

Народження здорової дитини є пріоритетним в акушерській практиці, а визначення порушень життєдіяльності плода та можливість передбачити їх виникнення є одним з основних завдань перинатальної медицини. Порушення плацентарної — один із факторів при вродженій ваді серця (ВВС) у плода, який призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку, прееклампсії та гіпертензії під час вагітності, що підтверджується підвищенням опором артерії пуповини та зниженням плацентарної перфузії [4,10]. Плацента людини продукує ряд судинно-ендотеліальних факторів, у т.ч. фактор росту плаценти (PLGF — placental growth factor), fms-подібну тирозинкіназу (sFlt-1), взаємодія та співвідношення яких може бути важливим для визначення плацентарного та ендотеліального бар'єру [2]. Процеси васкуло- та ангіогенезу знаходяться під контролем різних факторів росту плаценти та їхніх рецепторів [12], а білок PLGF, який відповідає за васкуляризацію плацентарних ворсин, чинить проангіогенну дію на фетоплацентарний кровообіг і підтримує ріст трофобластів [1]. Розчинна форма sFLT-1 виконує роль антагоніста для PLGF та попереджає його взаємодію з рецепторами [5], а порушення ангіогенних факторів на материнсько-фетальній межі може бути причиною вродженої патології серцево-судинної системи (ССС) та нейро-розвитку плода і дитини [9]. Визначення рівнів ангіогенних та антиангіогенних плацентарних факторів у сироватці крові вагітних проведено

при прееклампсії, артеріальних гіпертензіях, інфекційних процесах у різні терміни вагітності [6]. У роботі вітчизняних авторів, присвяченій визначенню у вагітних з ВВС у плода фактора росту ендотелію (VEGF), доведено, що в терміні вагітності 20–30 тижнів його рівень був вищим ($285,6 \pm 4,5$ пг/мл) у вагітних з ВВС у плода порівняно з контрольною групою ($268 \pm 5,2$ пг/мл, $p = 0,029$), а розподіл відповідних алелей та генотипів гена VEGF у вагітних з ВВС у плода не відрізнявся від контрольної групи [8]. У дослідженні щодо регуляції цілісності фетоплацентарного ендотеліального бар'єру людини за допомогою судинних ендотеліальних факторів росту вказано, що їхня взаємодія та співвідношення можуть мати важливе значення для визначення стану ендотеліального бар'єру плаценти [7].

Наведені вище дані досліджень вказують на значущість і необхідність проведення подальшої роботи щодо визначення плацентарних факторів у різні терміни вагітності та за патологічних станів як жінки, так і плода. На сьогодні продовжується пошук біомаркерів, які можуть свідчити про вроджені вади розвитку в плода, зокрема ВВС, які формуються раніше за інші органи. Якою мірою ангіогенез визначає серцеву функцію і є предиктором у клінічній медицині — ще продовжує вивчатися і потребує визначення взаємозв'язку з серцевою недостатністю та плацентарною дисфункцією [11].

Мета роботи — визначити вміст плацентарних факторів, зокрема PLGF та sFlt-1, у сироватці крові вагітних з ізольованою ВВС у пло-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

да для підвищення ефективності діагностики та можливостей прогнозування розвитку вад серця.

Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано за період 2020–2022 рр. на базі акушерського стаціонару КНП «Київський міський пологовий будинок № 5» (КНП «КМПБ № 5») на основі клінічних проспективних досліджень госпітальної вибірки. До пологового будинку вагітних скеровано з різних областей України за направленням акушерів-гінекологів амбулаторної служби та лікарів-кардіологів.

Проведено характеристику клінічних і лабораторних даних у 30 вагітних з ізольованими ВВС у плода (досліджувана група) та у 60 вагітних зі здоровим плодом (контрольна група). Враховуючи різну етіологію вад ССС у плода, а також наявність різних факторів ризику їх виникнення, з метою мінімізації їхнього впливу на появу ізольованих ВВС, вважали за доціль-

не визначення критеріїв відбору для вагітних із несиндромальними формами вад ССС, оскільки наявність генетичного синдрому може вплинути на внутрішньоутробний розвиток плода, що обумовлює неможливість визначення єдиного ефекту на розвиток вад серця. *Критерії відбору* досліджуваної групи: соматично здорова жінка, доношена вагітність, необтяжений перебіг вагітності, природне запліднення (без застосування репродуктивних технологій), наявність ізольованої вади серця в плода, підтвердженої лікарем-кардіологом за допомогою ехокардіографії.

З метою верифікації ВВС у плода ультразвукові обстеження плодів у досліджуваній та контрольній групах виконано в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» у II та III триместрах вагітності на ультразвуковому апараті «EPIQ» фірми «Philips» (США) за допомогою конвексного датчика з частотою від 2 до 9 МГц.

Одним із критеріїв відбору також була відсутність підвищеного ризику з хромосомної патології в плода за результатом пренатального генетичного скринінгу I та II триместрів вагітності або результатами інвазивної пренатальної діагностики в обох групах. Оцінку даних скринінгових генетичних програм та огляд дитини проведено лікарем-генетиком.

Для контрольної групи критерії залучення до дослідження: здорова вагітна, доношена вагітність, здоровий плід, відсутність групи ризику з хромосомної патології в плода. До критеріїв відбору віднесено також вік вагітних від 17 до 45 років.

Слід зазначити, що вагітні зверталися до акушерського стаціонару з підтвердженою вадю серця у плода для подальшого спостереження за перебігом вагітності і станом плода та визначення тактики розродження.

У дослідженні використано клінічні, лабораторні та статистичні методи. Визначено рівень індикаторів ангиогенезу плаценти — PLGF та sFlt-1 у сироватці крові вагітних у III триместрі досліджуваної та контрольної груп. Рівень індикаторів ангиогенезу у сироватці крові вагітних обох груп визначено імуноферментним методом в одиницях пг/мл. При цьому використано набір реагентів «ELISA», призначених для визначення концентрації плацентарного фактору росту та набір «ELISA» для визначення вмісту sFlt-1 в сироватці крові людини методом імуноферментного аналізу, який використа-

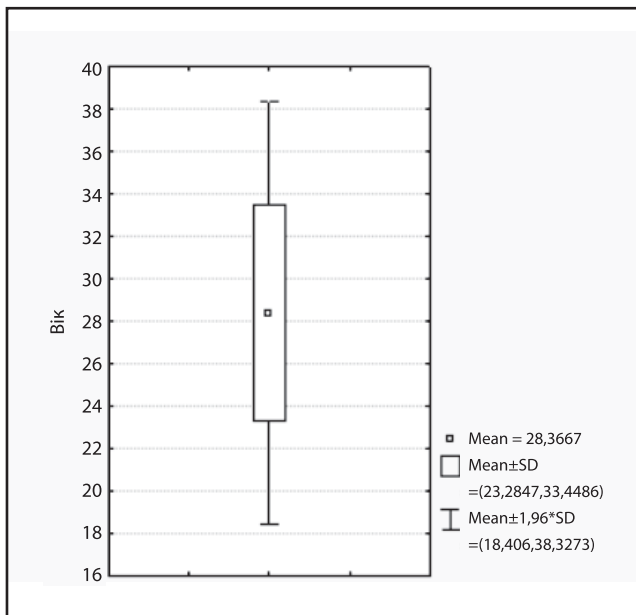


Рис. 1. Вік жінок досліджуваної групи (роки)

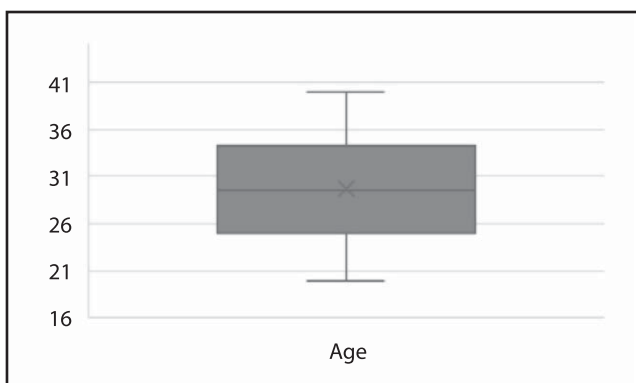


Рис. 2. Вік жінок контрольної групи (роки)

Таблиця

Вікова характеристика вагітних основної та контрольної груп, абс. (%)

Група	Кількість жінок, абс. (%)	Вік вагітних (роки)				
		18–20	21–25	26–30	31–35	від 36
Досліджувана	30 (100)	3 (10)	5 (17)	11 (37)	10 (33)	1 (3)
Контрольна	60 (100)	2 (3)	13 (22)	22 (37)	18 (30)	5 (8)

но згідно з інструкцією. Біохімічне дослідження проведено на базі лабораторії КНП «КМПБ № 5».

Статистичний аналіз виконано засобами пакету R-програми. Для кожного з показників, що вивчався, обчислено їхні середні арифметичні значення та відповідні їм стандартні відхилення ($M \pm m$). Порівняння та визначення вірогідності відмінностей у вибірках, які містили кількісні показники, проведено за коефіцієнтом Стьюдента та W-критерієм Вілкоксона. Використано ROC-аналіз та AUC (area under ROC curve) для кількісної інтерпретації даних. Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$.

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

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження, вік жінок досліджуваної групи коливався у межах 17–39 років і становив у середньому $28,36 \pm 5,12$ року, а жінок контрольної групи – відповідно від 17 до 39 років; середній – $29,63 \pm 5,39$ року (рис. 1 та 2).

За отриманими даними, у дослідженні взяли участь жінки репродуктивного віку, найбільшу (37%) частку від загальної кількості становили вагітні віком 26–30 років (табл.).

За результатами порівняльного аналізу вікових даних обох груп не виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,239$).

До акушерського стаціонару вагітні скеровані лікарем-кардіологом, фахівцем з ультразвукової діагностики у 73% випадків та акушером-гінекологом амбулаторної ланки у 27% випадків у різні терміни вагітності. Гестаційний термін жінок досліджуваної групи на момент госпіталізації в середньому становив

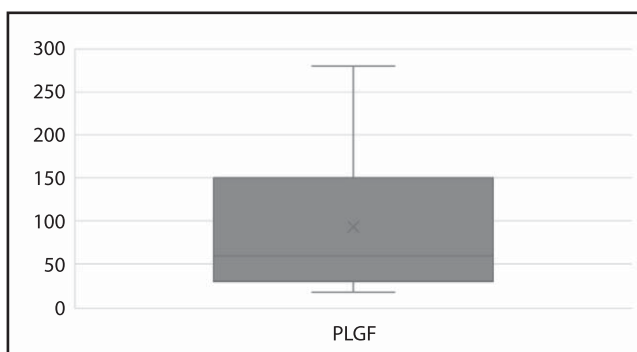


Рис. 3. Рівень PLGF у крові вагітних досліджуваної групи (пг/мл)

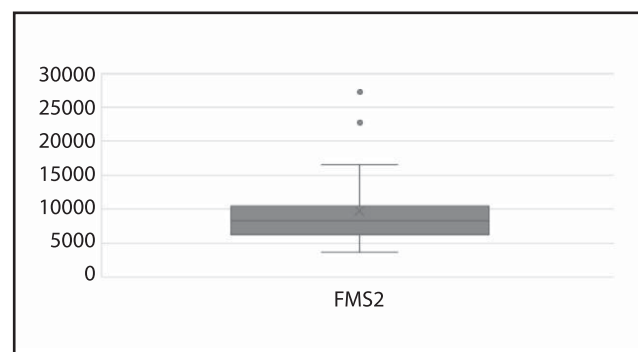


Рис. 5. Рівень fms-тирозинкінази в жінок із вродженими вадами серця в плоді (пг/мл)

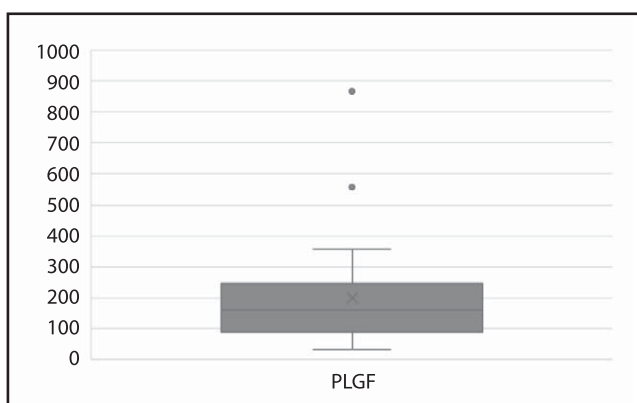


Рис. 4. Рівень PLGF у крові вагітних контрольної групи (пг/мл)

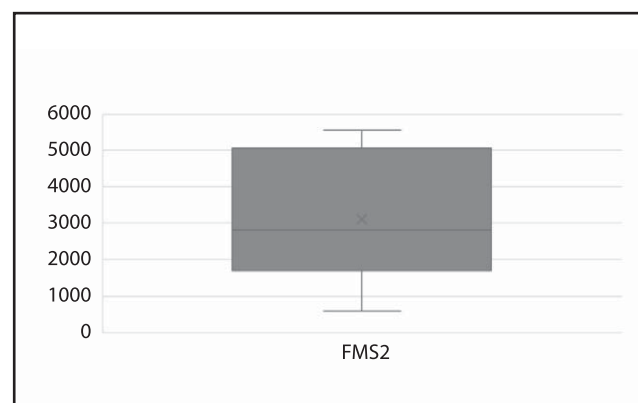


Рис. 6. Рівень sFlt-1 у жінок контрольної групи (пг/мл)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

28,26±8,45 тижня. Слід зазначити, що вагітні зверталися до акушерського стаціонару з підтвердженою вадою серця у плода для подальшого спостереження за перебігом вагітності і станом плода та визначення тактики розродження.

Враховуючи різні дані щодо концентрації PLGF та sFlt-1 у сироватці крові в жінок із неускладненим перебігом вагітності та за різних патологічних станів як жінки, так і плода в різні гестаційні терміни, а також зростання змін даних показників у міру збільшення терміну вагітності та необхідність динамічного контролю за станом плода, вважали за доцільне визначити ангіогенні фактори у III триместрі (37–41 тиждень).

Результати дослідження показали, що рівень PLGF у крові жінок досліджуваної групи становив $93,73 \pm 77,32$ пг/мл (рис. 3), тоді як у контрольній групі — $198,63 \pm 168,27$ пг/мл (рис. 4).

За порівняння показника PLGF у крові вагітних обох груп отримали в два рази нижчі дані в досліджуваній групі з достовірною різницею ($p=0,002$), що може свідчити про порушення ангіогенезу плаценти в жінок із ВВС у плода.

Середній рівень антиангіогенного фактора sFlt-1 у сироватці крові жінок досліджуваної групи відповідав показнику $9779,44 \pm 5407,53$ пг/мл (рис. 5), натомість у вагітних контрольної групи він варіював у межах $3124,6 \pm 1624,53$ пг/мл (рис. 6). За результатами порівняльного аналізу вищенаведеного показника виявлено статистично значущу різницю в групах ($p<0,001$).

У роботі визначено не тільки вміст маркерів ангіогенезу плаценти, але і їхнє співвідношення. У групі вагітних із ВВС у плода співвідношення sFlt/PLGF становило $180,9 \pm 151,1$, у контрольній групі — $15,76 \pm 14,7$. Різниця показників є статистично достовірною ($p<0,001$). Отримані дані вказують на високий вміст у крові антиангіогенного фактора в жінок досліджуваної групи, що свідчить про порушення у формуванні судин у системі «мати–плацента–плід».

Отже, враховуючи відсутність соматичної патології в жінок досліджуваної групи, особливості гіпертензивних розладів, у т.ч. пре-

еклампсії, аутоімунних захворювань, інфекцій та інших порушень, можна стверджувати, що на достовірну відмінність у рівнях показників обох груп вплинула наявність ВВС у плода. За результатами власних досліджень, ця гіпотеза підтверджена наявністю морфологічних та імуногістохімічних змін у плацентарному бар'єрі жінок досліджуваної групи у вигляді інфарктів, фіброзу, міжворсинчастого фібриноїду та порушення експресії PLGF у структурах плаценти, що призводять до змін стромально-судинних процесів зі зниженням перфузії, і може свідчити на користь плацентарної дисфункції [3].

На сьогодні триває пошук біомаркерів вродженої патології ССС у плода та плацентарної недостатності.

Висновки

Отримані результати у вигляді зниження фактора росту плаценти в крові вагітних із ВВС у плода та підвищення антиангіогенного фактора в цій групі в III триместрі порівняно зі здоровим плодом свідчать про порушення ангіогенезу у фетоплацентарній системі.

Аналіз даних віку вагітних обох груп не виявив статистично значущої різниці між ними. Методом багатофакторної моделі логістичної регресії не виявлено впливу віку на виникнення ВВС у плода. Завдяки застосуванню вищевказаного методу був створений «калькулятор ризику» ВВС, який, використовуючи рівні плацентарних факторів вагітної, розраховує ймовірність виникнення серцевої вади плода.

Перспективи подальших досліджень. Майбутні дослідження можуть бути спрямовані на визначення ангіогенних факторів плаценти в різні терміни вагітності за наявності ВВС у плода та на зіставлення з генетичними обстеженнями на популяційних вибірках. Перспективним напрямом також може бути спостереження в динаміці за дітьми з ВВС щодо наявності в них неврологічних порушень.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Вдячність. Автор висловлює вдячність працівникам клінічного та лабораторного підрозділів КНП «КМПБ № 5».

References/Література

1. Arroyo J, Price M, Straszewski-Chavez S, Torry RJ, Mor G, Torry DS. (2014). XIAP protein is induced by placenta growth factor (PLGF) and decreased during preeclampsia in trophoblast cells. *Syst Biol Reprod Med.* 60 (5): 263–273.
2. Draker N, Torry DS, Torry RJ. (2019). Placenta growth factor and sFlt-1 as biomarkers in ischemic heart disease and heart failure: a review. *Biomarkers in Medicine.* 13 (9): 785–799.

3. Dudierina YuV, Kelykhevych SM, Hovsieiev DO, Halahan VO. (2022). Morfolohichni ta imunohistokhimichni osoblyvosti platsenty ta platsentarnoho faktoru u porodil z izolovany my vrodzheny my vadamy sertsia u novonarodzhenoho. Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna. XII; 3 (45). [Дудеріна ЮВ, Келихевич СМ, Говсьєєв ДО, Галаган ВО. (2022). Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти та плацентарного фактору у породіль з ізольованими вродженими вадами серця у новонародженого. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. XII; 3 (45)].
4. Fantasia I, Andrade W, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. (2019). Impaired placental perfusion and major fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 53 (1): 68–72. doi: 10.1002/uog.20149.
5. Hoeller A, Ehrlich L, Golic M, Herse F, Perschel FH, Siwetz M et al. (2017). Placental expression of sFlt-1 and PIGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies. *Hypertens Pregnancy.* 36 (2): 151–160.
6. Jääskeläinen T, Heinonen S, Hämäläinen E, Pulkki K, Romppanen J, Laivuori H. (2018, Oct). Angiogenic profile in the Finish genetics of pre-eclampsia consortium (FIN-NPEC) cohort. *Pregnancy Hypertens.* 14: 252–259. Epub 2018 Mar 10. doi: 10.1016/j.preghy.2018.03.004. PMID: 29803331.
7. Pang V, Bates DO, Leach L. (2017). Regulation of human fetoplacental endothelial barrier integrity by vascular endothelial growth factors: competitive interplay between VEGF-A165a, VEGF-A165b, PIGF and VE-cadherin. *Clin Sci (Lond).* 131: 2763–2775.
8. Sharhorodska YeB, Makukh HV, Haiboniuk Ie, Malakhova AI, Bobych OB. (2009). Riven faktorov rostu endoteliiu sudyn pid chas vahitnosti ta alelny polimorfizm rs2010963 hena VEGF u zhinok z vrodzheny my vadamy sertsia u ploda. *Visnyk problem biolohii medytsyny.* 3 (152). [Шаргородська ЄБ, Макух ГВ, Гайбонюк ІЄ, Малахова АІ, Бобич ОБ. (2009). Рівень фактору росту ендотелію судин під час вагітності та алейний поліморфізм rs2010963 гена VEGF у жінок з вродженими вадами серця у плода. Вісник проблем біології медицини. 3 (152)].
9. Smithmyer ME, Mabula-Bwalya CM, Mwape H, Chipili G, Spelke BM, Kasaro MP et al. (2021, Jul 28). Circulating angiogenic factors and HIV among pregnant women in Zambia: a nested case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 21 (1): 534. doi: 10.1186/s12884-021-03965-5.
10. Snoep MC, Aliasi M, van der Meeren LE, Jongbloed MRM, DeRuiter MC, Haak MC. (2021). Placenta morphology and biomarkers in pregnancies with congenital heart disease – a systematic review. *Placenta.* 112: 189–196. doi: 10.1016/j.placenta.2021.07.297.
11. Stanek J. (2015). Placental hypoxic overlap lesions: a clinicoplacental correlation. *J Obstet Gynaecol Res.* 41: 358–369.
12. Yoo SA, Kim M, Kang MC, Kong JS, Kim KM, Lee S. (2019). Placental growth factor regulates the generation of T(H)17 cells to link angiogenesis with autoimmunity. *Nature Immunology.* 20: 1348–1359.

Відомості про авторів:

Дудеріна Юлія Володимирівна — асистент каф. акушерства і гінекології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0002-1829-118X>.
Стаття надійшла до редакції 29.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.5-089.5-031.84-089.819:616.8-009.624:611.82

Є.М. Суліменко

Знеболювання в пологах — порівняння і аналіз класичної методики епідуральної аналгезії та модифікованої з пункцією твердої мозкової оболонки

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
ТОВ «Пологовий будинок «Лелека», м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 12-20; doi 10.15574/PP.2023.95.12

For citation: Sulimenko YeM. (2023). Analgesia in childbirth — comparison and analysis of the classical technique of epidural analgesia and modified with puncture of the dura mater. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 12-20. doi: 10.15574/PP.2023.95.12.

Епідуральна аналгезія (ЕА), що найчастіше використовується для знеболювання пологів, ефективна і відносно безпечна методика, але може бути пов'язана з повільним початком дії, неадекватним блоком. Використання ЕА з проколом твердої мозкової оболонки (DPE) покликана знайти баланс між поліпшенням якості аналгезії та зменшенням частоти побічних ефектів.

Мета — порівняти дві методики знеболювання пологів.

Матеріали та методи. Жінок (n=80) поділили на дві групи: I група (n=40), у якій використовували DPE, II група (n=40) — застосовували ЕА. В обох групах застосовували однакову методику епідуральної пункції та катетеризації, у I групі виконували додатково пункцію твердої мозкової оболонки. Оцінювали аналгезію за візуальною аналоговою шкалою оцінки болю (ВАШ). Оцінювали якість та ефективність аналгезії, гемодинаміку жінки. Фіксували ускладнення та небажані ефекти. Стан плода: кардіотокографія (КТГ), лактат пуповинної крові, рН. Проводили статистичний аналіз отриманих даних.

Результати. Перша перейма (ВАШ < 1) в I групі зафіксована на 11,4±3,3 хв, а в II групі — на 21,5±7,2 хв (p<0,05). Монолатеральний блок у I групі становив 4 (10%) проти 10 (25%) у II групі (p<0,05). Перейми з ВАШ < 1 після 30 хв у II групі дорівнювали 7 (17,5%) проти відсутності таких в I групі. Ударний об'єм серця в I групі знизився на 2,1% проти 1,5% у II групі. Дані щодо гіпотонії та виникнення ускладнень, КТГ, лактат пуповинної крові, рН не різнилися по групах.

Висновки. Використання DPE проти ЕА дало кращі результати за якістю та ефективністю аналгезії. Гемодинаміка матері залишалася стабільною за використання DPE. Ця методика не збільшувала частоту ускладнень порівняно з ЕА. Не було різниці між групами в оцінці стану плода за даними КТГ, показниками рН та лактату пуповинної крові.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: епідуральна аналгезія, епідуральна аналгезія з проколом твердої мозкової оболонки DPE, системна гемодинаміка, центральна гемодинаміка.

Analgesia in childbirth — comparison and analysis of the classical technique of epidural analgesia and modified with puncture of the dura mater

Ye.M. Sulimenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
«Leleka» Maternity Hospital» LLC, Kyiv, Ukraine

Epidural analgesia (EA), most commonly used for labor analgesia, is an effective and relatively safe technique, but may be associated with slow onset, inadequate block. The use of Dural puncture epidural (DPE) is designed to find a balance between improving the quality of analgesia and reducing the frequency of side effects.

Purpose — to compare two methods of labor analgesia.

Materials and methods. All women (n=80) were divided into two groups: the Group I (n=40) used DPE, the Group II (n=40) used EA. In both groups, the same technique of epidural puncture and catheterization was used, in the Group I additionally puncture of the dura mater. Analgesia was evaluated using the visual analog pain rating scale (VAS). The quality and effectiveness of analgesia, the hemodynamics of the woman were evaluated. Complications and unwanted effects were recorded. Fetal condition: cardiotocography (CTG), umbilical cord blood lactate, pH. A statistical analysis of the obtained data was carried out.

Results. The first contraction (VAS < 1) in the Group I were fixed on 11.4±3.3 min, and in the Group II on 21.5±7.2 min (p<0.05). Monolateral block in the Group I — 4 (10%) versus 10 (25%) (p<0.05). Contractions (VAS < 1) after 30 min in the Group II — 7 (17.5%) versus the absence of such in the Group I. Stroke volume in the Group I decreased by 2.1% versus 1.5% in the Group II. The data for hypotension and occurrence of complications, CTG, cord blood lactate, and pH were not different by group.

Conclusions. The use of the DPE technique against EA gives better results in terms of the quality and effectiveness of analgesia. The mother's hemodynamics remained stable when using DPE. The DPE technique does not increase the frequency of complications compared to EA. There was no difference between the groups when assessing the state of the fetus according to CTG data, pH indicators and umbilical cord blood lactate.

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

No conflict of interest was declared by the author.

Keywords: epidural analgesia, dural puncture epidural (DPE), systemic hemodynamics, central hemodynamics.

Вступ

Пологи — це фізіологічний процес, який здебільшого супроводжується больовим синдромом та оцінюється жінками від середнього до нестерпного, що може змінювати соматичний та психоемоційний стан роділлі. Біль — неприємне сенсорне та емоційне відчуття, зумовлене дійсним або можливим ушкодженням тканин або описане в термінах такого пошкодження, за визначенням міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP) [8]. Незважаючи на те, що пологи є природною подією, вони можуть призвести до тривалої захворюваності матері та плода через післяпологову депресію, хронічний біль і труднощі розвитку дитини. За даними китайських дослідників Х. Wang та співавт., до 55,8% жінок повідомляють про хронічний біль після пологів, який продовжується протягом 5–11 років [15].

Як відомо, на сьогодні найчастіше використовують регіонарні методи знеболювання пологів, а лідером із використання є епідуральна аналгезія (ЕА). Це — метод, який найчастіше використовують для знеболювання пологів. Протягом останніх трьох десятиліть зберігався тренд до збільшення частоти використання регіонарних методів знеболювання пологів. Сьогодні частота використання ЕА пологів у розвинених країнах коливається в межах 60–80% [5,6,14].

Класична ЕА має високу ефективність у подоланні пологового болю і вважається відносно безпечною методикою як для матері, так і для плода, маючи мінімальні небажані та побічні ефекти, але може бути пов'язана з повільним початком дії, неадекватним блоком, у тому числі з унілатеральним, мозаїчним блоком, може викликати моторний блок, а також є ризик невдалої аналгезії з потребою в маніпуляції або перестановці катетера [10]. За даними Е.Ю. Упрямова та співавт., частота неадекватних епідуральних блокад сягає 23% [13]. Комбінована спінально-епідуральна аналгезія (КСЕА), на відміну від ЕА, має певні переваги: швидкий початок дії та вищу якість сенсорної блокади, у тому числі краще покриття сакральних сегментів, що особливо важливо в другому періоді пологів, меншу частоту неадекватних блокад; однак має низку побічних ефектів: гіпотензія, можливий більш виражений моторний блок, неможливість об'єктивно оцінити правильність встановлення епідурального катетера, можливі побічні дії у вигляді постпункційного головного болю (ППГБ), свербежу та нудоти в ма-

тері, які частіше зустрічаються порівняно з ЕА. Як вказується в клінічних настановах Національного інституту передового досвіду охорони здоров'я та догляду (NICE), Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG), у роботах дослідників Е. Guasch та співавт., за використання КСЕА також можливі порушення серцевого ритму плода, такі як брадикардія або глибокі децелерації, що може бути наслідком змін гемодинаміки в матері з використанням опіоїдів за ініціальною спінальною дозою [1,4,10,16].

Пошук компромісу між поліпшенням якості аналгезії та зменшенням частоти побічних ефектів як із боку матері, так і з боку плода привів до використання ЕА з проколом твердої мозкової оболонки (dural puncture epidural — DPE). Це — методика, що фактично являється модифікацією КСЕА, де після проколу твердої мозкової оболонки в субарахноїдальний простір не проводиться медикація, а дуральна пункція створює канал для транслокації медикamentів з епідурального простору в субарахноїдальний [10].

Однак на сьогодні доступно мало досліджень, у яких використовували методику DPE та проводили системний аналіз лактату та рН крові новонародженого. До того ж недостатньо даних стосовно впливу DPE на новонародженого, що дасть змогу розширити параметри подальших досліджень.

Мета дослідження — провести аналіз і порівняння двох регіонарних методик знеболювання DPE та ЕА, оцінивши якість та ефективність аналгезії, вплив методик на системну та центральну гемодинаміку, вплив на плід, частоту виникнення ускладнень.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 80 жінок віком від 18 до 45 років, які народжували в пологовому будинку «Лелека» у період із червня 2021 року по грудень 2022 року, першими пологами в головному передлежанні, на 37–42-му тижнях гестації, за відсутності медичних і соціальних протипоказань.

Жінок поділили на дві групи: I група (n=40), у якій використовували DPE-метод знеболювання пологів, II група (n=40), у якій застосовували ЕА.

В обох групах пункцію епідурального простору виконували в сидячому положенні, у міжхребцевих проміжках L2-L3 або L3-L4 медіальним доступом. Пункцію виконували голкою

Таблиця 1

Деякі характеристики досліджуваних груп

Показник	I група (n=40)	II група (n=40)	III група (n=40)
Вік, роки	48,3±3,57	50,95±8,78	49,53±10,17
Вага, кг	73,3±11,28	74,05±6,58	74,58±8,81
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	25,8±4,15	27,13±3,15	27,41±4,98
Ожиріння (ІМТ ≥30 кг/м ²), абс. (%)	8 (20%)	13 (32,5%)	15 (37,5%)
Паритет ≥2, абс. (%)	14 (35%)	23 (63,9%)	17 (42,5%)
Вагінальні пологи	1,63±0,81	1,75±0,93	1,9±0,44
Постменопауза, абс. (%)	13 (32,5%)	16 (40%)	22 (55%)
Вік менопаузи, роки	51,31±1,88	51,69±4,48	52,63±2,74
Вік появи пролапсу, роки	42,1±3,87	44,6±6,93	44,23±8,5
Позитивна кашльова проба до лікування, абс. (%)	14 (35%)	14 (35%)	17 (42,5%)
Позитивна проба Вальсальви до лікування, абс. (%)	27 (67,5%)	24 (60%)	28 (70%)
Позитивний прокладочний тест до лікування, абс. (%)	12 (30%)	13 (32,5%)	15 (37,5%)
PFDI-20, бали	88,5±29,35	85,03±42,19	92,43±34,7
PISQ, бали	15,5±15,85	18,93±14,61	17,55±10,64

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) та середні квадратичні відхилення (σ).

«Туохі» ØG 18×80 мм, ідентифікацію простору — за технікою втрати опору з використанням «фізіологічного» розчину. У групі DPE прокол твердої мозкової оболонки виконували спінальною голкою «Pencil point» ØG 25×120 мм, яку проводили через епідуральну голку максимально на 12 мм від кінчика голки «Туохі» та після отримання ліквору видаляли. В обох групах через епідуральну голку встановлювали катетер ØG 20×1000 мм на глибину 4 см. Після аспіраційної та гравітаційної проби та підтвердження відсутності аспірації, витікання крові або спинномозкової рідини через катетер, вводили тест-дозу робочим розчином бупівакаїну 0,125% + фентаніл у дозі 2 мкг/мл — 3 мл, а в подальшому — 17 мл робочого розчину додатково для отримання ініціальної дози — 20 мл. Підтримували знеболювання шляхом пацієнт-контрольованої аналгезії (РСА) з болюсом 8 мл робочого розчину бупівакаїну 0,125% + фентанілу 2 мкг/мл, з локаутом 15 хв і годинним лімітом 24 мл. Час завершення введення ініціальної дози визначали як час «0». Усі результати дослідження оцінювали в однакові проміжки часу — 5, 10, 15, 20, 25, 30 хвилин, окремо визначали час настання першої безболісної перейми. Після 30 хв подальші обстеження проводили кожні 90 хв до завершення пологів.

Критерії вилучення: наявність тяжких екстрагенітальних захворювань, тяжких акушерських захворювань (тяжка прееклампсія, гестаційна гіпертензія, гестаційний діабет), протипоказання до регіонарних методик знеболювання, високий ризик кесаревого розтину (рубець на матці з

проникненням у порожнину матки, розрив матки в анамнезі).

Аналгезію оцінювали за візуальною аналоговою шкалою оцінки болю (ВАШ) із числовим еквівалентом від 0 до 10 після кожної перейми. Якщо аналгезія була неадекватною через 30 хвилин після введення ініціальної дози, анестезіолог вводив додаткову дозу, дотримуючись протоколу додаткового втручання лікаря. Перший крок — введення 8 мл бупівакаїну 0,125% + фентанілу 2 мкг/мл через інфузійний насос РСА. Наступний крок за неадекватної аналгезії через 10 хвилин — відтягування катетера на 1 см і введення 10 мл бупівакаїну 0,125% + фентанілу 2 мкг/мл у вигляді ручного болюсу. У разі невдалої блокади (відсутність змін у шкалі ВАШ за використання перших двох кроків протоколу втручання лікаря), спочатку або пізніше протягом пологів, з пацієнткою обговорювали заміну катетера. Моторну силу оцінювали за модифікованою шкалою Бромеджа (0 = повне згинання колін і щиколоток, 1 = часткове згинання колін, повне згинання щиколоток, 2 = нездатність згинати коліна і часткове згинання щиколоток, 3 = нездатність згинати коліна і щиколотки). Наявність моторної блокади визначали як ≥1 бал за модифікованою шкалою Бромеджа; зафіксовано найвищий показник Бромеджа. Свербіж і нудоту оцінювали, безпосередньо запитуючи жінку про наявність і ступінь тяжкості за такою шкалою: 0 = немає, 1 = легкий, 2 = помірний і 3 = сильний. Для фіксації гемодинамічних параметрів шляхом неінвазивного вимірювання артеріального тиску (АТ), пульсу, електрокардіо-

Таблиця 1

Антропометричні показники в групах дослідження

Показник	Група жінок	
	DPE (n=40)	EA (n=40)
Вік, роки	28,8±5,7	28,5±4,4
Зріст, см	167,6±4,2	165±4,6
Вага, кг	79,7±8,5	77,7±7,7
ІМТ, кг/м ²	28,3±2,8	28,6±2,5

Примітки: DPE — епідуральна аналгезія з проколом твердої мозкової оболонки; EA — епідуральна аналгезія; ІМТ — індекс маси тіла.

Таблиця 2

Екстрагенітальна патологія в обстежених жінок, абс. (%)

Екстрагенітальна патологія	Група жінок	
	DPE (n=40)	EA (n=40)
Хронічні захворювання дихальної системи	–	1 (2,5)
Хронічні захворювання сечової системи	2 (5)	3 (7,5)
Хронічні захворювання травної системи	8 (20)	6 (15)
Варикозна хвороба	3 (7,5)	4 (10)
Анемія	10 (25)	9 (22,5)
Патологія щитоподібної залози	1 (2,5)	2 (5)

Примітки: DPE — епідуральна аналгезія з проколом твердої мозкової оболонки; EA — епідуральна аналгезія.

графії (ЕКГ), ударного об'єму серця (УОС), хвилинного об'єму серця (ХОС), серцевого індексу (СІ) використовували монітор пацієнта NIHON KONDEN «LIFE SCOPE» PVM-2700. Гіпотензію визначали як систолічний АТ (САТ) ≤20% від АТ, виміряного перед знеболюванням. За наявності артеріальної гіпотензії вводили одноразовий болюс розчину збалансованого кристаліду 500 мл та внутрішньовенно фенілефрин у дозі 50 мкг кожні 2 хвилини, а за потреби, якщо артеріальна гіпотензія зберігалася, вводили додаткову «рятувальну» дозу фенілефрину 50 мкг. Асиметричну блокаду визначали як різницю в сенсорній блокаді понад 2 дерматомні рівні між лівим і правим боком пацієнтки. Запис кардіотокограми (КТГ), на якій відображалися частота серцевих скорочень (ЧСС) плода, силу та частоту переймів фіксували в режимі безперервного моніторингу. Інтерпретацію отриманих результатів проводили відповідно до визначень, розроблених Національним інститутом дитячого здоров'я та людського розвитку (NICHD) [7]. На основі записів КТГ присвоїли відповідну категорію кривої відповідно до 3-рівневої системи NICHD. Одразу після народження дитини проводили забір пуповинної крові для проведення дослідження на лактат та рН.

Для збору та подальшої обробки результатів досліджень побудували базу даних у форматі «Microsoft Excel» і використали програмне забезпечення «Statistica 10 for Windows».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом

зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

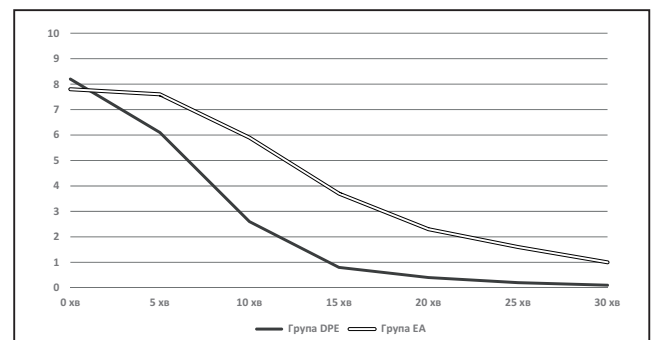
Результати дослідження

Дані росто-вагових і вікових показників за групами наведено в таблиці 1.

За результатами порівняння росто-вагових і вікових показників у групах не виявлено різниці, що дало змогу розглядати групи з різними методами знеболювання пологів як статистично однорідні.

Під час оцінювання соматичного статусу жінок відмічено екстрагенітальну патологію у 26 (65%) пацієнток I групи та у 28 (70%) жінок II групи (табл. 2). Ці захворювання мали необтяжений перебіг.

Найчастіше зустрічалась анемія різного ступеня – у 10 (25%) жінок I групи та у 9 (22,5%) жінок II групи; варикозна хвороба відмічалася відповідно в 3 (7,5%) і 4 (10%) жінок; хронічні захворювання сечової системи – у 2 (5%) і 3 (7,5%) жінок; хронічні захворювання травної системи – у 8 (20%) і 6 (15%) жінок; захворю-



Примітка: вертикальна шкала позначає візуальну аналогову шкалу оцінки болю (ВАШ) зі значеннями від 0 до 10.

Рис. 1. Динаміка зменшення болю з оцінкою за ВАШ (хвилини)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

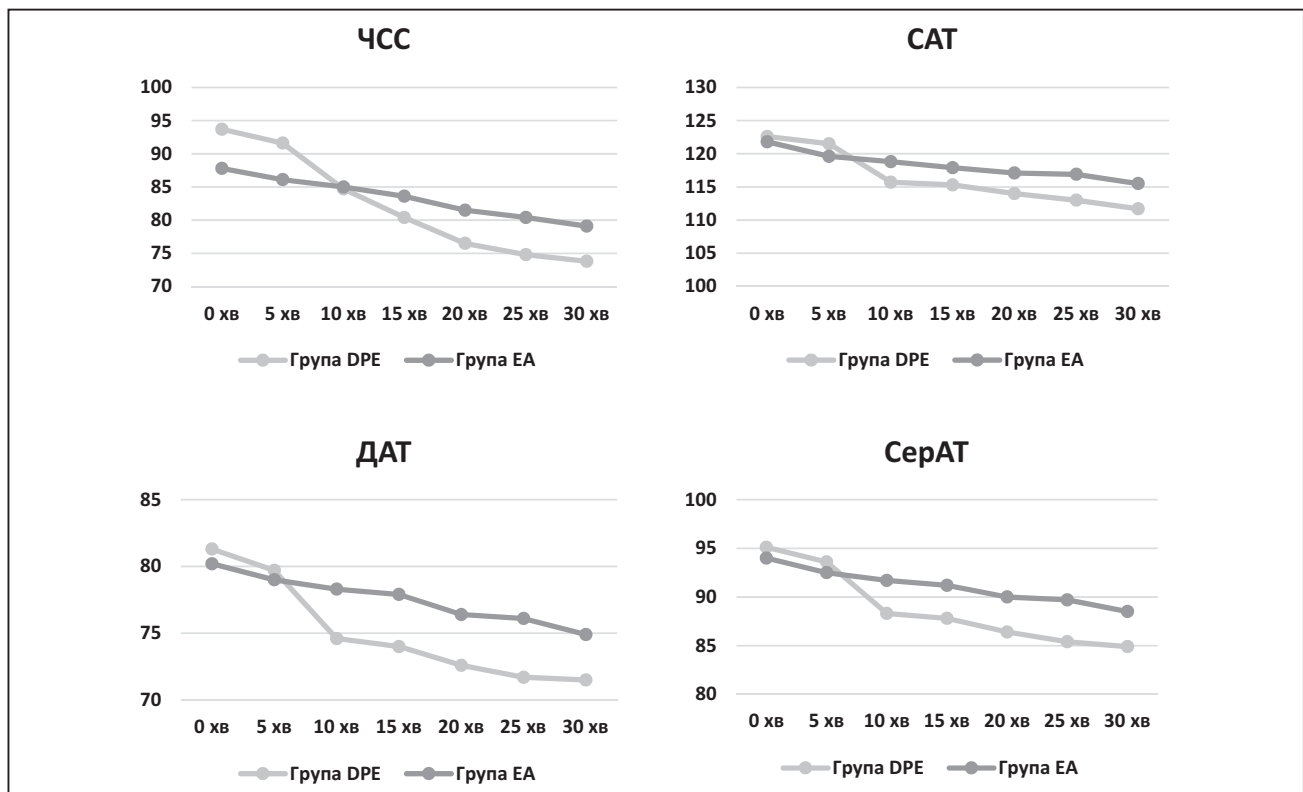


Рис. 2. Динаміка змін системної гемодинаміки

вання щитоподібної залози – в 1 (2,5%) і 2 (5%) жінок; хронічні захворювання дихальної системи – в 1 (2,5%) жінки II групи, а в жінок I групи не виявлено таких захворювань.

На момент запиту аналгезії в пологах відкриття шийки матки по групах майже не різнилося: у I групі – $4,8 \pm 1,6$ см, у II групі – $5 \pm 1,5$ см.

Динаміку зменшення пологового болю по групах наведено на рисунку 1.

Середня оцінка болю за ВАШ перед знеболюванням пологів становила $8,2 \pm 1,2$ бала в I групі та $7,8 \pm 1,7$ бала в II групі. Час настання першої безболісної перейми (ВАШ <1) в I групі дорівнював $11,4 \pm 3,3$ хв, а в II групі – $21,5 \pm 7,2$ хв ($p < 0,05$).

У I групі не спостерігалось жодного випадку, коли для досягнення першої безболісної перейми (ВАШ <1) потрібно було понад 30 хв. У II групі зафіксовано 4 (10%) ($p < 0,05$) випадки монолатерального блоку різного ступеня інтенсивності. Додатковий болюс РСА зі зміною положення жінки використовувався в 4 (10%) випадках та був ефективним у 2 (5%), а в інших 2 (5%) випадках для досягнення симетричного блоку використовували підтягування епідурального катетера з додатковим болюсом, а використання перестановки епідурального

катетера як методу усунення монолатерального блоку не зафіксовано.

У II групі спостерігалось 7 (17,5%) випадків, коли для досягнення першої безболісної перейми (ВАШ <1) потрібно було понад 30 хв (32–38 хв) та введення додаткового болюсу робочого розчину анестетика. Оцінюючи якість аналгезії, зафіксовано 10 (25%) випадків монолатерального блоку різного ступеня інтенсивності, які потребували різних підходів до подолання асиметрії аналгезії відповідно до протоколу втручання анестезіолога: додатковий болюс РСА зі зміною положення жінки був ефективним у 4 (10%) випадках, підтягування епідурального катетера з додатковим болюсом виявилось ефективним у 5 (12,5%) випадках, а 1 (2,5%) випадок монолатерального блоку потребував перестановки епідурального катетера.

За результатами оцінювання моторного блоку зафіксовано 4 (10%) випадки в I групі та 3 (7,5%) ($p > 0,05$) випадки у II групі. В обох групах моторний блок не був вищим ніж 1 бал за модифікованою шкалою Бромаджа.

За даними оцінювання системної гемодинаміки, у I групі відзначалася загальна помірна тенденція до зниження всіх параметрів гемодинаміки (рис. 2). Середній показник

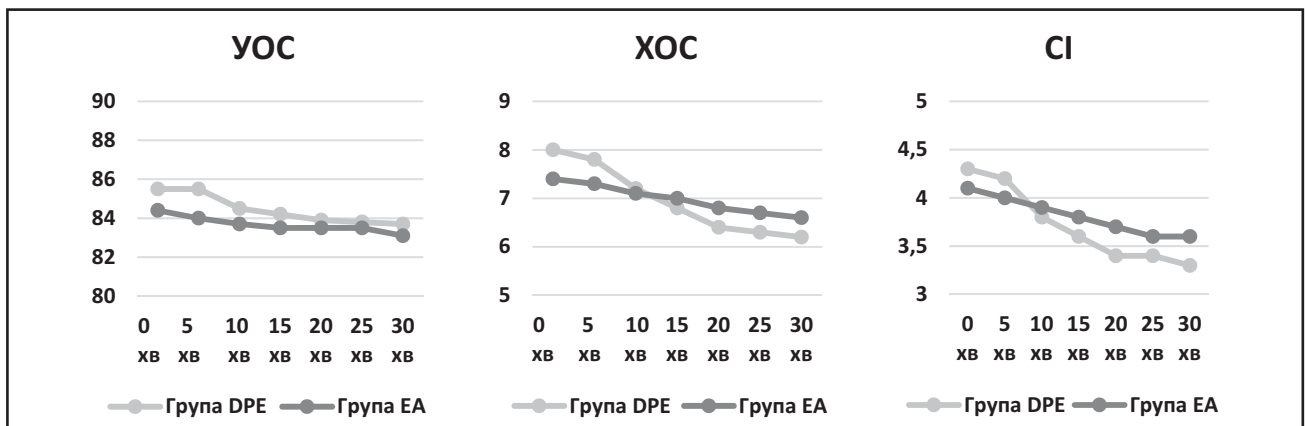


Рис. 3. Динаміка змін центральної гемодинаміки

ЧСС знизився з 93,7 уд./хв до 73,8 уд./хв (на 21,2%) ($p < 0,05$), САТ знизився з $122,6 \pm 7,0$ мм рт. ст. до $111,7 \pm 4,7$ мм рт. ст. (на 8,9%) ($p < 0,05$), діастолічний АТ (ДАТ) знизився з $81,3 \pm 5,2$ мм рт. ст. до $71,5 \pm 4,3$ мм рт. ст. (на 12,1%) ($p < 0,05$), середній АТ (СерАТ) знизився з $95,1 \pm 5,6$ мм рт. ст. до $85,4 \pm 4,2$ мм рт. ст. (на 10,2%) ($p < 0,05$).

Показники центральної гемодинаміки мали менш виражену тенденцію до поступового зниження, і варто зазначити, що всі досліджувані параметри не виходили за межі норми (рис. 3). УОС залишався стабільним із мінімальним зниженням $85,5 \pm 2,8$ мл до $83,7 \pm 2,6$ мл (на 2,1%) ($p > 0,05$), ХОС та СІ мали помірну тенденцію до зниження показників відповідно на 22,5% і 23,3% ($p < 0,05$).

Зафіксовано три епізоди артеріальної гіпотензії, що супроводжувалися клінічними симптомами слабкості та запаморочення в роділь. У першому випадку зниження АТ відбулося з 134/106/92 мм рт. ст. до 96/71/58 мм рт. ст. (на 32%), а ЧСС — з 107 уд./хв до 68 уд./хв (на 36,5%) на десятій хвилині. УОС відзначився мінімальною зміною відносно вихідних даних у 6,8%, ХОС та СІ показали більш виражену зміну зі зниженням відповідно на 40,3% і 40,7%. У другому — АТ знизився з 123/94/79 мм рт. ст. до 94/68/55 мм рт. ст. (на 27%), а ЧСС — з 88 уд./хв до 67 уд./хв (на 23,9%) на сьомій хвилині від введення ініціальної дози. УОС знизився на 5,8% відносно вихідних даних, ХОС та СІ — відповідно на 29,1% і 29,3%. У третьому — АТ знизився з 134/102/86 мм рт. ст. до 93/70/58 мм рт. ст. (на 30,6%), а ЧСС — з 101 уд./хв до 68 уд./хв (на 32,7%) на десятій хвилині. УОС знизився на 5,6%, ХОС та СІ — відповідно на 38,5% і 38,3%. У всіх випадках достатньою корекцією гіпотонії були переведення жінки в позицію лежачи на

лівому боці та інфузії 500 мл кристалоїдів; через 2 хвилини після коригувальних заходів стан жінки поліпшувався, а показники системної гемодинаміки показували тенденцію до зростання.

У II групі також відмічалася загальна тенденція до зниження всіх параметрів системної гемодинаміки (рис. 2). Середній показник ЧСС знизився з $87,8 \pm 7,7$ уд./хв до $79,1 \pm 5,4$ уд./хв (на 9,9%) ($p < 0,05$), САТ знизився з $121,8 \pm 6,9$ мм рт. ст. до $115,5 \pm 5,3$ мм рт. ст. (на 5,2%) ($p < 0,05$), ДАТ знизився з $80,2 \pm 6,3$ мм рт. ст. до $74,9 \pm 5,2$ мм рт. ст. (на 6,6%) ($p < 0,05$), СерАТ знизився з $94,0 \pm 6,1$ мм рт. ст. до $88,5 \pm 4,9$ мм рт. ст. (на 5,9%) ($p < 0,05$). Показники центральної гемодинаміки мали мінімальну динаміку зниження, як і в I групі, усі досліджувані параметри не виходили за межі норми (рис. 3). УОС залишався стабільним із мінімальним зниженням $84,4 \pm 4,3$ мл до $83,1 \pm 4,0$ мл (на 1,5%) ($p > 0,05$), відмічалася помірна тенденція ХОС та СІ до зниження показників відповідно на 10,8% та 12,2% ($p < 0,05$).

У II групі відмічався один епізод вираженої артеріальної гіпотонії, що супроводжувався клінічними симптомами слабкості та запаморочення, шумом у вухах у жінки. АТ знизився з 126/98/84 мм рт. ст. до 86/63/51 мм рт. ст. (на 31,7%), а ЧСС — з 88 уд./хв до 75 уд./хв (на 14,8%) на десятій хвилині, при цьому УОС залишився майже не змінним із різницею відносно вихідних даних у 3,6%, ХОС та СІ показали більшу реактивність зі зниженням відповідно на 17,8% і 17,7%. У 2 (5%) випадках спостерігалася зниження показників системної гемодинаміки менше ніж на 20% на п'ятій хвилині від введення ініціальної дози. В обох випадках роділлі відмічали клінічні симптоми артеріальної гіпотонії у вигляді запаморочення та шуму у вухах, тому, зважаючи на це та виражену

Таблиця 3

Стан дітей у пологах та за народження, абс. (%)

Показник	I група DPE, n=40	II група EA, n=40	P I–II групи
КТГ-монітор (NICHD) Категорія I Категорія II Категорія III	35 (87,5) 5 (12,5) –	37 (92,5) 3 (7,5) –	p>0,05 p<0,05
Оцінка за Апгар, 1-ша хвилина	7,9±0,5	7,8±0,6	p>0,05
Оцінка за Апгар, 5-та хвилина	8,7±0,6	8,6±0,6	p>0,05
Лактат (пуповинна кров), ммоль/л	3,8±1,2	3,4±1,2	p>0,05
pH (пуповинна кров)	7,35±0,1	7,4±0,1	p>0,05

Примітки: DPE — епідуральна аналгезія з проколом твердої мозкової оболонки; EA — епідуральна аналгезія; КТГ — кардіотокографія.

тенденцію до зниження АТ, було прийнято рішення щодо медикаментозної корекції — інфузії 500 мл кристалоїдів. Через три хвилини після коригувальних заходів зафіксовано тенденцію до зростання показників системної гемодинаміки.

Оцінка ускладнень і небажаних ефектів по групах показала, що тип ускладнення, частота виникнення і тяжкість майже не різнилися між собою. Гіпотонія в I групі спостерігалась у 3 (7,5%) випадках проти 1 (2,5%) випадку гіпотонії та 2 (5%) випадків зниження АТ, що потребували корекції, у II групі.

Свербіж спостерігався в 9 (22,5%) жінок I групи та в 7 (17,5%) жінок II групи (p>0,05), у всіх випадках та в обох групах ступінь тяжкості оцінений як 1 — легкий. У I групі відмічався 1 (2,5%) випадок нудоти, що в 2 рази менше, ніж у II групі — 2 (5%) (p>0,05), зі ступенем тяжкості 1 — легкий, в обох групах. Не зафіксовано жодного випадку високого спінального блоку та ППГБ в обох групах.

Аналіз даних щодо стану плода в пологах після ініціації аналгезії та стану новонародженого показав схожі результати по групах (табл. 3).

У I групі спостерігалися такі зміни на КТГ: 1 (2,5%) — ранні нетривалі децелерації, що коригуються зміною позиції жінки, 1 (2,5%) — тахікардія плода від 160 уд./хв до 170 уд./хв, що була розцінена як відповідь на підвищення температури тіла матері та після корекції (введення 1000 мг парацетамолу) зникла, 3 (7,5%) — мінімальна варіабельність ритму. У II групі за допомогою КТГ відмічалися такі зміни ритму: 1 (2,5%) — ранні нетривалі децелерації, що коригуються зміною позиції жінки, 2 (5%) — мінімальна варіабельність ритму. Змін на КТГ, що підпадають під III категорію за класифікацією NICHD і вказують на гіпоксію плода, не виявлено в жодній із груп. Середній бал при оцінці за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилинах становив 7,9±0,5 та 8,7±0,6 в I групі проти 7,8±0,6

та 8,6±0,6 у II групі, відповідно. Результати лактату пуповинної крові: у I групі — 3,8±1,2 ммоль/л, у II групі — 3,4±1,2 ммоль/л; pH пуповинної крові: у I групі — 7,35±0,1, у II групі — 7,4±0,1.

Вагінальні пологи відбулись у I групі в 36 (90%) випадках, такі ж результати були в II групі — 36 (90%) жінок (p>0,05), інші пологи завершилися кесаревим розтином. Оперативні пологи шляхом вакуум-аспірації або накладання акушерських щипців не зафіксовані. Показаннями до операції кесаревого розтину стали клінічно вузький таз (у 2 (5%) жінок I групи і в 1 (2,5%) пацієнтки II групи) або слабкість пологової діяльності (у 2 (5%) жінок I групи проти 3 (7,5%) пацієнток II групи), жодного випадку дистресу плода або інших показань згідно з першою категорією ургентності (наказ МОЗ України № 8 від 05.01.2022) [9] не виявлено. Порушення пологової діяльності на тому або іншому етапі пологів, що потребувало використання розчину окситоцину для пологопідсилення, відмічалось в 14 (35%) жінок I групи та в 19 (47,5%) пацієнток (p>0,05) II групи.

Обговорення

У цьому дослідженні порівнювані методики аналгезії показали якісні відмінності у швидкості настання та якості аналгезії. У I групі середній час настання першої безболісної перейми (ВАШ<1) був майже у 2 рази меншим порівняно з II групою. Також важливо відмітити, що інцидентів із монолатеральною епідуральною блокадою в I групі в 2,5 рази було менше порівняно з II групою, що, своєю чергою, зменшувало частоту додаткового втручання анестезіолога. У II групі зафіксовано 1 (2,5%) випадок повторної пункції та катетеризації епідурального простору. Все це в сукупності впливало на загальну задоволеність роділлі. За рівнем ефективності та якості аналгезії методика DPE мала перевагу порівняно з класичною EA. Доступні дані в сучасній літературі показа-

ли неоднозначні висновки щодо використання DPE. J.A. Thomas та співавт. [12] у своєму дослідженні не отримали різниці результатів між групами EA та DPE в частоті монолатерального блоку та якості аналгезії, тоді як A. Chau та співавт. та E. Cappelletto та співавт. [2,3] отримали значно меншу частоту інцидентів монолатерального блоку.

Параметри системної гемодинаміки по групах мали схожий тренд на поступове зниження, однак у загальному значення залишалися в межах норми. Значення ЧСС у I групі мало більшу, майже в 2 рази, тенденцію до зниження порівняно з II групою. Вимірювання УОС показало, що цей показник залишався стабільним або з мінімальними змінами в обох групах. ХОС та СІ мали показовий тренд до зниження з майже 1,5 рази в I групі проти II групи. Ці зміни показників ХОС та СІ показали пряму залежність від рефлекторного зниження ЧСС жінки. Гіпотонія як ускладнення частіше спостерігалася в I групі порівняно з II групою, однак у II групі виявлено два випадки вираженого зниження АТ, які за наявності клінічних симптомів потребували корекції інфузією кристалоїдів, тому, зважаючи на отримані дані, не можна говорити про підвищення частоти виникнення гіпотонії в I групі. Також слід зауважити, що в обох групах ці епізоди несли короткостроковий характер та потребували мінімального втручання для корекції гіпотонії, тому в обох групах можна відмітити стабільність гемодинаміки після ініціації аналгезії. Швидше зниження ЧСС роділі в I групі пов'язане зі швидшим настанням ефекту знеболювання та швидшою динамікою розвитку симпатичної блокади, що, своєю чергою, відобразилося на показниках ХОС та СІ за стабільного УОС, однак зниження ЧСС мало поступовий характер, без виражених провалів.

Оцінка ускладнень не показала істотного зростання частоти виникнення ускладнень або небажаних ефектів у групі I, що співпадає з попередніми дослідженнями та вказує на безпечність застосування модифікованого методу знеболювання пологів [3,11,17].

Не виявлено різниці між групами в отриманих результатах щодо стану плода в пологах,

що в подальшому підтверджено отриманими даними про стан новонародженого, які також не мали виражених змін. A. Chau та співавт. [3] не виявлено збільшення порушень ритму плода в разі застосування DPE проти EA, що підтверджено отриманими даними дослідження. Оцінка за шкалою Апгар та аналіз лактату та рН пуповинної крові доводять мінімальний вплив даних методів знеболювання на дитину, ці дані сходяться з даними проведеного огляду Grace Lim та співавт. [6].

В обох групах відмічено однакову кількість операцій кесаревого розтину (по 10%), що також співпадає за характеристикою показань. Відповідно до наявних даних проведеного огляду Grace Lim та співавт. [6], не відмічено збільшення частоти виконання кесаревого розтину за використання регіонарних методів знеболювання.

Висновки

Використання DPE-методики знеболювання пологів порівняно з класичною методикою EA дає кращі результати за якістю та ефективністю аналгезії та, як результат, більшу задоволеність жінки за рахунок швидшого досягнення першої безболісної перейми та меншої частоти монолатерального блоку.

Знеболювання пологів шляхом виконання DPE не призводить до виражених зрушень із боку як системної, так і центральної гемодинаміки матері, що, своєю чергою, зменшує ризик порушень матково-плацентарного кровотоку.

Відсутність даних щодо більшої частоти ускладнень за використання DPE відносно класичної методики EA дає змогу стверджувати про безпечність модифікованої методики знеболювання пологів.

У дослідженні не зафіксовано різниці між групами при оцінці стану плода за даними КТГ, показниками рН та лактату пуповинної крові.

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

References/Література

1. ACOG. (2019, Mar). American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 209: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol.* 133 (3): e208–e225. doi: 10.1097/AOG.0000000000003132. PMID: 30801474.
2. Cappelletto E, O'Rourke N, Segal S et al. (2008, Nov). Randomized trial of dural puncture epidural technique compared with the standard epidural technique for labor analgesia. *Anesth Analg.* 107 (5): 1646–1651. doi: 10.1213/ane.0b013e318184ec14. PMID: 18931227.

3. Chau A, Bibbo C, Huang CC et al. (2017, Feb). Dural Puncture Epidural Technique Improves Labor Analgesia Quality With Fewer Side Effects Compared With Epidural and Combined Spinal Epidural Techniques: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg.* 124 (2): 560–569. doi: 10.1213/ANE.0000000000001798. PMID: 28067707.
4. Guasch E, Iannuccelli F, Brogly N et al. (2017, Nov). Failed epidural for labor: what now? *Minerva Anesthesiol.* 83 (11): 1207–1213. Epub 2017 Jun 12. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12082-1. PMID: 28607343.
5. Hattler J, Klimek M, Rossaint R et al. (2016, Oct). The Effect of Combined Spinal-Epidural Versus Epidural Analgesia in Laboring Women on Nonreassuring Fetal Heart Rate Tracings: Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 123 (4): 955–964. doi: 10.1213/ANE.0000000000001412. Erratum in: *Anesth Analg.* 2018 Jan; 126 (1): 372. PMID: 27509225.
6. Lim G, Facco FL, Nathan N et al. (2018, Jul). Review of the Impact of Obstetric Anesthesia on Maternal and Neonatal Outcomes. *Anesthesiology.* 129 (1): 192–215. doi: 10.1097/ALN.0000000000002182. PMID: 29561267; PMCID: PMC6008182.
7. Macones GA, Hankins GD, Spong CY et al. (2008). The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol.* 112: 661–666.
8. Merskey H, Bogduk N. (eds.). (1994). Classification of chronic pain, second edition. Seattle: IASP press.: 210.
9. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2023). Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 5.01.2023 roku №8. [Міністерство охорони здоров'я України. (2023). Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 5.01.2023 року №8]. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/kesariv-rozlyn/>.
10. NICE. (2016). Intrapartum care. Guidance. URL: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/intrapartum-care>.
11. Tan HS, Reed SE, Mehdiratta JE et al. (2022, May 1). Quality of Labor Analgesia with Dural Puncture Epidural versus Standard Epidural Technique in Obese Parturients: A Double-blind Randomized Controlled Study. *Anesthesiology.* 136 (5): 678–687. doi: 10.1097/ALN.0000000000004137. PMID: 35157756.
12. Thomas JA, Pan PH, Harris LC et al. (2005, Nov). Dural puncture with a 27-gauge Whitacre needle as part of a combined spinal-epidural technique does not improve labor epidural catheter function. *Anesthesiology.* 103 (5): 1046–1051. doi: 10.1097/0000542-200511000-00019. PMID: 16249679.
13. Upriamova Elu, Shyfman EM, Ovezov AM y dr. (2018). Vliyanye metodov obezbolevaniya samoproizvolnykh rodov na orhanyzm matery y ploda. *Almanakh klynycheskoi medytsyny.* 46 (2): 137–145. [Упрямова ЕЮ, Шифман ЕМ, Овезов АМ и др. (2018). Влияние методов обезболивания самопроизвольных родов на организм матери и плода. *Альманах клинической медицины.* 46 (2): 137–145].
14. Wang L, Liu H, Duan Y et al. (2021, Nov 25). Analgesic Effects of Epidural Labor Analgesia at Different Periods and Its Effects on Maternal and Infant Outcomes and MiRNA-146b Level. *J Healthc Eng.* 2021: 2879678. doi: 10.1155/2021/2879678. PMID: 34868513; PMCID: PMC8639244.
15. Wang X, Wang Y, Zhou S et al. (2009). Women's postpartum practices and chronic pain in rural China. *Matern Child Health J.* 13: 206–212.
16. Wilson SH, Wolf BJ, Bingham K et al. (2018, Feb). Labor Analgesia Onset With Dural Puncture Epidural Versus Traditional Epidural Using a 26-Gauge Whitacre Needle and 0.125% Bupivacaine Bolus: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg.* 126 (2): 545–551. doi: 10.1213/ANE.0000000000002129. PMID: 28622178; PMCID: PMC7179732.
17. Yadav P, Kumari I, Narang A et al. (2018). Comparison of dural puncture epidural technique versus conventional epidural technique for labor analgesia in primigravida. *Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care.* 8 (1): 24.

Відомості про авторів:

Суліменко Євген Миколайович — аспірант каф. анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-4738-4155>.

Стаття надійшла до редакції 06.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.396-06;618.3-039

Н.Ю. Леміш

Особливості перебігу вагітності в жінок із передчасними пологами

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 21-27; doi 10.15574/PP.2023.95.21

For citation: Lemish NY. (2023). Peculiarities of the course of pregnancy in women with premature birth. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 21-27. doi: 10.15574/PP.2023.95.21.

Мета — визначити особливості перебігу вагітності та пологів у жінок, які мали ускладнення із групи «великих акушерських синдромів», що клінічно проявлялися передчасними пологами (ПП).

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності 69 вагітних зі спонтанними ПП у терміні гестації 24–36 тижнів 6 дб. Залежно від терміну вагітності жінки поділені на групи: I група — 9 вагітних, 24–26 тижнів 6 дб; II група — 28 жінок, 28–31 тиждень 6 дб; III група — 32 вагітні, 32–36 тижнів 6 дб. Контрольну групу (КГ) становили 56 практично здорових вагітних жінок із благополучним репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом цієї вагітності. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

Результати. Виявлено достовірні відмінності між I групою та КГ ($p=0,007$) за наявності ознак загрози переривання вагітності під час другої «хвилі» інвазії цитотрофобласта, тому шанс народити в ранні терміни в 4,2 рази вищий, ніж у термін. За істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) спостерігається достовірність відмінностей між I та II групами ($p=0,0021$), I та III групами ($p=0,012$), а також між I групою та КГ ($p=0,00083$), і ризик дуже ранніх ПП вищий за ризик ПП у 2,6 рази, пізніх ПП — у 2,2 рази. Порушення в матково-плацентарному кровообігу має достовірні відмінності між I та II групами ($p=0,0051$). Існує пряма залежність між рівнем артеріального тиску та показниками кровообігу в маткових артеріях. Тому виявлена відмінність не є випадковою: у II групі преєклампсія відзначається достовірно частіше. Порушення плодово-плацентарної гемодинаміки в порівнянні груп вказує на статистично достовірні відмінності між I та II групами ($p=0,048$), а також між I групою та КГ ($p=0,02$). За наявності клінічних ознак синдрому затримки росту плода існує достовірність відмінностей між I та II групами ($p=0,033$).

Висновки. До особливостей перебігу вагітності за ПП можна віднести: загрозу переривання в період другої «хвилі» інвазії цитотрофобласта; ІЦН, що може призводити до дуже ранніх ПП; вагінальні інфекційно-запальні та дисбіотичні захворювання. Тяжкі форми плацентарної недостатності та преєклампсії частіше є показанням для переривання вагітності в термінах 28–33 тижнів 6 дб.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: перебіг вагітності, передчасні пологи, великі акушерські синдроми, преєклампсія, плацентарна недостатність, вагітність, жінки.

Peculiarities of the course of pregnancy in women with premature birth

N. Y. Lemish

SHEI «Uzhhorod National University», Ukraine

Purpose — to determine the peculiarities of the course of pregnancy and childbirth in women who had complications from the group of major obstetric syndromes, clinically manifested by premature birth (PB).

Materials and methods. A retrospective clinical-statistical analysis of the course of pregnancy and childbirth of $n=69$ pregnant women with spontaneous PB at a gestation period of 24–36 weeks and 6 days was carried out. Depending on the period of pregnancy, they were divided into groups: the Group I — 9 pregnant women 24–26 weeks 6 days, the Group II — 28 women 28–31 weeks 6 days, the Group III — pregnant women 32–36 weeks 6 days. The Control group (CG) consisted of 56 practically healthy pregnant women with a healthy reproductive history and an uncomplicated course of this pregnancy. Statistical processing of research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 programs.

Results. Were received significant differences between the Group I and the CG ($p=0.007$), in the presence of signs of the threat of termination of pregnancy during the second «wave» of cytotrophoblast invasion, so the chance of giving birth in the early term is 4.2 times higher than at term. In the presence of isthmic-cervical insufficiency (ICN), the reliability of differences between Groups I and II ($p=0.0021$), Groups I and III ($p=0.012$) is observed between the Group I and CG ($p=0.00083$) and the risk of very early PB is 2.6 times higher than the risk of premature, late premature — 2.2 times. Disturbances in uteroplacental blood circulation have the presence of significant differences between Groups I and II ($p=0.0051$). There is a direct relationship between the level of blood pressure and blood circulation in the uterine arteries. Therefore, the observed difference is not accidental: in the Group II, preeclampsia was observed significantly more often. Violation of fetoplacental hemodynamics when comparing groups demonstrated the existence of statistically significant differences between Groups I and II ($p=0.048$), as well as between the Group I and CG ($p=0.02$). In the presence of clinical signs of fetal growth retardation syndrome (GRS), there is a significant difference between Groups I and II ($p=0.033$).

Conclusions. The features of the course of pregnancy with premature birth include the threat of termination during the second «wave» of cytotrophoblast invasion; isthmic-cervical insufficiency, which can lead to very early premature birth; vaginal infectious-inflammatory and dysbiotic diseases. Severe forms of placental insufficiency and preeclampsia are more often an indication for termination of pregnancy at 28–33 weeks 6 days.

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

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: course of pregnancy, premature birth, major obstetric syndromes, preeclampsia, placental insufficiency, pregnancy, women.

До пріоритетних наукових напрямків експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я відносять дослідження з проблем охорони здоров'я жінок під час вагітності та немовлят. За останні 15 років у 4–5 разів зріс рівень загальної захворюваності немовлят, порушення фізичного і нервово-психічного розвитку дітей відзначаються більш ніж у 25% дітей першого року життя. В усьому світі проблема невиношування вагітності вивчається достатньо широко. Впроваджуються в практику різні методи патогенетичної терапії, але проблема залишається актуальною, рівень патології становить від 5% до 20%, і спостерігається високий рівень перинатальних ускладнень [7,10,16,20].

Такі ускладнення гестаційного процесу, як плацентарна недостатність, прееклампсія разом із передчасними пологамі (ПП), входять до складу «великих акушерських синдромів». Це поняття запроваджено R. Romero, G.C. Di Renzo у 2009 р. [3,4,12]. «Великі акушерські синдроми» — це група станів, об'єднаних загальним етіопатогенезом. Серед етіологічних факторів виділяють порушення плацентації, оксидативний та нітрозативний стрес, генетичну схильність, а також запалення [1,2,4,5,12,16,19]. Йдеться про внутрішньоамніотичне запалення. Roberto Romero та співавт. досліджували навколоплідні води, отримані за трансабдомінального амніоцентезу в пацієнток зі спонтанними ПП. У них визначали наявність мікроорганізмів, концентрацію прозапальних цитокінів. Виявилося, що стерильне внутрішньоамніотичне запалення передує ПП із цілим плодовим міхуром частіше за мікробно-асоційоване. Що стосується дострокового розродження з передчасним розривом плодових оболонок, то мікробна інвазія виявлялася практично в 50% випадків. Зазначені результати R. Romero та співавт. пов'язують із впливом гормонів стресу та прозапальних цитокінів. Однак мікроорганізми все ж таки визначалися в навколоплідних водах, а також плодових оболонках і плаценті жінок, що передчасно народили. У більшості випадків мікробний склад амніотичної рідини відповідав піхвовій мікробіоті, що підтверджує роль висхідного інфікування фетоплацентарного комплексу [13,14]. Але в ряді випадків мікроорганізми, виявлені в навколоплідних водах, повторювали біоценоз ротової порожнини, що доводить можливість гематогенного проникнення інфекту [6]. У сучасній літературі все частіше висловлюється думка про зв'язок дисбіотичних станів інших

локалізацій (ротова порожнина, кишечник) із ПП.

Усі фактори ризику щодо розвитку ПП поділяються на материнські, плодові та поєднані. Група материнських причин найчисленніша, включає медичні та соціально-демографічні фактори ризику. Група медичних причин містить анамнестичні фактори ризику, насамперед до них відносяться ПП у минулому, пізні мимовільні аборти в цієї пацієнтки, а також сімейний анамнез ПП. За даними літератури, саме ПП в анамнезі є найпотужнішим фактором ризику [15,17,18].

До факторів ризику ПП, причому як спонтанних, так і індукованих, слід віднести ускладнення попередньої вагітності у вигляді прееклампсії, плацентарної недостатності, затримки росту плода (ЗРП) [2,4,10].

Крім анамнестичних, велику групу материнських факторів ризику становлять обставини, що виникли в теперішню вагітність. Найбільш обговорюваним у літературі є інфекційний фактор [14,18,20]. Причому ПП можуть виникати як під дією цервіко-вагінальної інфекції, так і за наявності загального інфекційного захворювання. Загальні інфекційні захворювання також можна розглядати як фактор ризику ПП. До них належать гострі респіраторні інфекції, кашлюк, вірусні та бактеріальні пневмонії, менінгіт, сепсис. Істотну роль у достроковому розродженні (як спонтанному, так і індукованому) відіграють екстрагенітальні захворювання жінки. Найчастіше впливають хронічна артеріальна гіпертензія, вроджені та набуті вади серця, цукровий діабет, захворювання нирок (обструктивний і необструктивний пієлонефрит, гломерулонефрит), гіпертиреоз, хвороби пародонту, анемії [16]. Відхилення індексу маси тіла, як у бік дефіциту, так і профіциту ваги, також є фактором ризику ПП [8,10,11,15,17]. До ПП можуть призводити травми, оперативні втручання під час вагітності, особливо на органах черевної порожнини. Крім медичних, факторами ризику розвитку ПП є і соціально-демографічні, насамперед стрес матері. Зокрема, розглядається психоцитокіновий механізм переривання вагітності [10,20].

Третя група факторів ризику ПП включає поєднані причини. Насамперед це ускладнення вагітності у вигляді плацентарної недостатності, ЗРП, прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти [7,10]. Однак,

незважаючи на велику кількість описаних вище факторів ризику, принаймні 40% ПП відбуваються за нез'ясованих причин [16].

Тому проблема ПП була, є і буде актуальною ще тривалий час у сучасному акушерстві.

Мета дослідження — визначити особливості перебігу вагітності та пологів у жінок, які мали ускладнення з групи «великих акушерських синдромів», що клінічно проявлялися ПП.

Матеріали та методи дослідження

На базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» за період 2017–2021 рр. (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет») проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності 69 вагітних зі спонтанними ПП, які становили основну групу (ОГ). Залежно від терміну вагітності жінки поділені на групи: I група — 9 вагітних, 24–26 тижнів 6 діб; II група — 28 жінок, 28–31 тиждень 6 діб; III група — 32 вагітних, 32–36 тижнів 6 діб. Контрольну групу (КГ) становили 56 практично здорових вагітних жінок із благополучним репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом теперішньої вагітності.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0». Для відносних характеристик обчислено відношення шансів (ВШ) і 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Відхилення прийнято статистично значущими за $p < 0,05$ [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Факторами ризику розвитку ПП є особливості перебігу теперішньої вагітності. Безсумнівно, найважливішу роль у визначенні подальшої «долі» вагітності відіграють процеси формування плаценти. Перша «хвиля» інвазії цитотрофобласта виникає в терміні 6–8 тижнів і завершується до 12 тижнів вагітності.

Тобто до кінця ембріонального періоду матково-плацентарний кровообіг уже сформований. Після деякої паузи в терміні 16–18 тижнів спостерігається друга «хвиля» інвазії цитотрофобласта, що призводить до розширення просвіту міометрального сегмента спіральних артерій, зростанням об'єму кровоплину по них. Якщо в I триместрі інтенсивно ростуть провізорні органи ембріона (головним чином, плацента), то у II триместрі збільшуються темпи зростання плода у зв'язку з посиленням матково-плацентарного кровоплину. Вплив шкідливих факторів у період інвазії цитотрофобласта може призводити до формування плацентарної недостатності, прееклампсії, передчасного переривання вагітності [16].

Результати порівняння груп за наявності загрози переривання вагітності в період першої «хвилі» інвазії цитотрофобласта (6–10 тижнів) наведено в таблиці 1. Діагностика цього стану проводиться за поєднання болю унизу живота з кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів або ретрохоріальною гематомою під час ультразвукового дослідження. Кожна четверта пацієнтка, яка народила достроково, перебувала на стаціонарному лікуванні з приводу загрози переривання вагітності в I триместрі в нашій когорті. Це ускладнення не відзначалося у КГ. Однак статистично значущих відмінностей не виявлено.

Далі порівняно групи за частотою виявлення загрози переривання у II триместрі (табл. 2).

За наведеними даними, відмінності значущі між I групою та КГ ($p = 0,007$), тобто за наявності ознак загрози переривання вагітності під час другої «хвилі» інвазії цитотрофобласта шанс народити в ранні терміни в 3,6 раза вищий, ніж у термін. Статистично значущих відмінностей між I, II та III групами не виявлено. Отже, це ускладнення не можна розглядати як фактор ризику лише дуже ранніх ПП.

Важливим фактором ризику невиношування вагітності є істміко-цервікальна недостатність

Таблиця 1
Загроза переривання вагітності в I триместрі в обстежених вагітних (абс., %)

Клінічні ознаки	I група, n=9	II група, n=28	III група, n=32	КГ, n=56
Відсутні	6 (66,7)	21 (75,0)	26 (81,2)	56 (100,0)
Наявні	3 (33,3)	7 (25,0)	6 (18,8)	–
ВШ	–	1,32	2,66	–
95% ДІ	–	0,50–3,48	1,19–4,18	–
p відносно I групи	–	0,021	0,012	0,00083

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Загроза переривання вагітності у II триместрі в обстежених вагітних (абс., %)

Таблиця 2

Клінічні ознаки	I група, n=9	II група, n=28	III група, n=32	КГ, n=56
Відсутні	5 (55,6)	19 (67,8)	22 (68,7)	49 (87,5)
Наявні	4 (44,4)	9 (32,2)	10 (31,3)	7 (12,5)
ВШ	–	1,52	1,22	4,2
95% ДІ	–	0,62–2,30	0,70–2,11	1,18–15,27
p відносно I групи	–	0,62	0,48	0,007

Наявність істміко-цервікальної недостатності у обстежених вагітних (абс., %)

Таблиця 3

Клінічні ознаки	I група n=9	II група n=28	III група n=32	КГ n=56
Відсутні	62 (71,3)	66 (86,8)	138 (84,7)	56 (100,0)
Наявні	25 (28,7)	10 (13,2)	25 (15,3)	–
ВШ	–	2,66	2,23	–
95% ДІ	–	1,18–5,99	1,19–4,18	–
p відносно I групи	–	0,0021	0,012	0,00083

Наявність істміко-цервікальної недостатності у обстежених вагітних (абс., %)

Таблиця 4

Клінічні ознаки	I група, n=9	II група, n=28	III група, n=32	КГ, n=56
Відсутні	2 (22,2)	13 (46,4)	12 (37,5)	44 (78,6)
Наявні	7 (77,8)	15 (53,6)	20 (62,5)	12 (21,4)
ВШ	–	2,00	1,29	8,40
95% ДІ	–	1,06–3,77	0,75–2,23	2,87–24,55
p відносно I групи	–	0,038	0,41	0,00003

(ІЦН). Дані про частоту виявлення цього стану за групами наведено в таблиці 3.

Привертає увагу наявність статистично значущих відмінностей між I та II групами ($p=0,0021$), I та III групами ($p=0,012$), а також між I групою та КГ ($p=0,00083$). Окрім цього, у таблиці 3 показано, що за ІЦН ризик дуже ранніх ПП вищий за ризик передчасних у 2,2 раза, пізніх передчасних – в 1,9 раза. Тобто це ускладнення вагітності можна віднести до факторів ризику переривання вагітності в ранні терміни (з 24 до 31 тижнів 6 діб).

Факторами ризику розвитку ІЦН та ПП є інфекційно-запальні та дисбіотичні стани піхви під час вагітності (табл. 4).

У таблиці 4 наведено дані про поширеність порушень мікробіоценозу піхви протягом вагітності у групах дослідження. Привертає увагу те, що у всіх групах із ПП частота виявлення зазначених порушень перевищує 50%, тоді як у групі термінових пологів КГ вона становить усього 12 (21,4%) випадків. Виявлено близькі до порога значущості відмінності між I та II групами ($p=0,038$), I групою та КГ ($p<0,001$). Отримані дані підтверджують, що за наявності дисбіотичних та інфекційно-запальних захворювань піхви ризик ранніх пологів вищий за ризик передчасних у 1,5 раза, термінових – у 3,6 раза.

Одним із клінічних проявів «великих акушерських синдромів» є преєклампсія, яка

Преєклампсія в обстежених вагітних (абс., %)

Таблиця 5

Клінічні ознаки	I група, n=9	II група, n=28	III група, n=32	КГ, n=56
Відсутні	8 (88,9)	21 (75,0)	27 (84,4)	26 (100,0)
Наявні	1 (11,1)	7 (25,0)	5 (15,6)	–
ВШ	–	0,37	0,78	–
95% ДІ	–	0,16–0,89	0,34–1,79	–
p відносно I групи	–	0,033	0,68	0,11

Таблиця 6

Порушення матково-плацентарного кровообігу в обстежених вагітних (абс., %)

Клінічні ознаки	I група, n=9	II група, n=28	III група, n=32	КГ, n=56
Відсутні	7 (77,8)	20 (71,4)	24 (75,0)	52 (92,8)
Наявні	2 (22,2)	8 (28,6)	8 (25,0)	4 (7,2)
ВШ	–	0,78	0,95	3,35
95% ДІ	–	0,38–1,61	0,51–1,78	0,73–15,48
p відносно I групи	–	0,0051	1,0	0,15

Таблиця 7

Порушення плодово-плацентарного кровообігу в обстежених вагітних (абс., %)

Клінічні ознаки	I група, n=9	II група, n=28	III група, n=32	КГ, n=56
Відсутні	7 (77,8)	21 (75,0)	25 (78,1)	56 (100,0)
Наявні	2 (22,2)	7 (25,0)	7 (21,9)	–
ВШ	–	0,63	0,96	–
95% ДІ	–	0,30–1,33	0,49–1,87	–
p відносно I групи	–	0,048	1,0	0,020

Таблиця 8

Синдром затримки розвитку плода в обстежених вагітних (абс., %)

Клінічні ознаки	I група, n=9	II група, n=28	III група, n=32	КГ, n=56
Відсутні	8 (88,9)	22 (78,6)	24 (75,0)	55 (98,2)
Наявні	1 (11,1)	6 (21,4)	8 (25,0)	1 (1,8)
ВШ	–	0,42	0,77	4,00
95% ДІ	–	0,19–0,92	0,37–1,61	0,49–32,33
p відносно I групи	–	0,033	0,59	0,29

може призводити до передчасного переривання вагітності (табл. 5).

За даними таблиці 5, найбільша частота гіпертензивних розладів за вагітності спостерігається у вагітних II та III груп. Імовірно, саме з цими ускладненнями пов'язана висока частка індукованих розроджень у групах ранніх ПП і ПП. Достовірні відмінності виявлені між I та II групами ($p=0,033$).

Аналізуючи наявність екстрагенітальних захворювань у жінок із ПП, що ускладнюють перебіг вагітності, не можна не відзначити впливу анемії. Найчастіше у вагітних відзначають залізодефіцитну анемію, що пов'язано зі зростанням потреб для росту плода та плаценти за неадекватного поповнення з їжею або порушенням засвоєння внаслідок захворювань шлунково-кишкового тракту. Слід зазначити, що тяжка анемія в досліджуваній когорті не спостерігалася. У всіх групах ПП траплялися поодинокі випадки захворювання середнього ступеня тяжкості. Загалом достовірні відмінності між групами відсутні, а поширеність анемії у групах порівняння і контролю досить висока — близько 50%.

Протягом вагітності (у скринінгові терміни) усім пацієнткам виконано ультразвукове дослідження фетоплацентарного комплексу з доплерометрією. Це необхідно для своєчасного виявлення порушень матково-плацентарного кровообігу та діагностики ЗРП. Порушення матково-плацентарної гемодинаміки є раннім предиктором гіпертензивних розладів, плацентарної недостатності (табл. 6).

У таблиці 6 показано наявність достовірних відмінностей між I та II групами ($p=0,0051$). Тобто порушення в матково-плацентарному кровообігу достовірно частіше зустрічалися в I групі. Є пряма залежність між рівнем артеріального тиску та показниками кровообігу в маткових артеріях. Тому виявлена відмінність не є випадковою: у II групі артеріальна гіпертензія відзначалася частіше. Що стосується порушень плодово-плацентарної гемодинаміки, порівняння груп також виявило статистично достовірні відмінності між I та II групами ($p=0,048$), а також між I групою та КГ ($p=0,02$) (табл. 7).

З цього випливає, що індукція пологів у II групі була обумовлена ускладненнями не

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лише з боку матері за наявності тяжкої прееклампсії, але й з боку плода у вигляді порушень плодово-плацентарної гемодинаміки. Порушення кровообігу в системі «мати–плацента–плід», які визначаються за доплерометрії, у кінцевому результаті призводять до ЗРП (табл. 8).

У таблиці 8 наведено значущі відмінності між I та II групами ($p=0,033$). Імовірно, велика кількість плодів із синдромом ЗРП у II групі пов'язана з високою частотою тяжких прееклампсій серед пацієнток цієї групи.

Аналізуючи особливості перебігу вагітності, насамперед слід відзначити загрозу переривання в різні терміни. За нашими даними, загроза переривання вагітності в терміні 6–8 тижнів відзначалася приблизно в кожній четвертій жінки з ПП усіх термінів, і була відсутня в пацієнток із терміновими пологамі, статистично значущих відмінностей між групами не виявлено. Що ж до загрози пізнього викидня в 16–18 тижнів, то виявлено статистично значущу різницю між групами ранніх і термінових пологів. У нашому дослідженні найбільша частота виявлення прееклампсії відмічалася у II групі ПП (статистично достовірні відмінності виявлені порівняно з I групою) – 7 (25,0%) випадків. Це є закономірним, тому що в цій же групі виявлено максимальну частоту розладів матково-плацентарної гемодинаміки – 8 (28,6%) випадків, а описані доплерометричні особливості є послідовними етапами розвитку плацентарної недостатності. Дещо нижчим є цей показник у групі ранніх ПП – 2 (22,2%) випадки, а пізніх ПП – 8 (25,0%) випадків, за термінових пологів – 4 (7,2%) випадки. За нашими даними, статистично достовірні відмінності виявлені

між групами ранніх ПП та ПП, найбільша частота виявлення ЗРП зафіксована в III групі – 8 (25,0%) випадків, у II групі цей показник був дещо нижчий – 6 (21,4%) випадків, у I групі нижчий – 1 (11,1%) випадок, за термінових пологів у КГ – 1 (11,8%) випадок.

У нашій роботі вивчено поширеність інфекційно-запальних і дисбіотичних станів піхви протягом теперішньої вагітності. Виявлено, що патологічні зміни вагінального мікробіоценозу супроводжують більшість ПП у будь-якому терміні, водночас за своєчасного розродження зустрічаються лише в 12 (21,4%) випадків (відмінності між групами I групою та КГ статистично достовірні). Усе це дає змогу припустити, що, по-перше, необхідна корекція біоценозу піхви, кишечника, ротової порожнини на прегравідарному етапі, по-друге, варто уникати нераціональної антибактеріальної терапії на всіх етапах життя жінки. Імовірно, однією з причин, через яку інфекційний фактор настільки значущий в Україні, є висока частота необґрунтованого застосування антибіотиків.

Висновки

Отже, до факторів ризику ПП із розглянутих особливостей перебігу вагітності можна віднести загрозу переривання в період другої «хвилі» інвазії цитотрофобласта, ПЦН, вагінальні інфекційно-запальні та дисбіотичні захворювання. Крім того, ПЦН може призводити до ранніх ПП. Тяжкі форми плацентарної недостатності та прееклампсії частіше є показанням для переривання вагітності в термінах 28–33 тижнів 6 дб.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Brosens I et al. (2011). The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 204 (3): 193–201.
2. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. (2019). Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 221 (5): 437–456.
3. Di Renzo GC. (2009). The great obstetrical syndromes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 22 (8): 633–635.
4. Di Renzo, Giancarlo C et al. (2017). Preterm labor and birth management: recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 30; 17: 2011–2030.
5. Docheva N, Romero R, Chaemsaitong P, Tarca AL, Bhatti G, Pacora P et al. (2019). The profiles of soluble adhesion molecules in the «great obstetrical syndromes». *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 32 (13): 2113–2136.
6. Fischer LA, Demerath E, Bittner-Eddy P, Costalonga M. (2019). Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. *American journal of obstetrics and gynecology*. 221 (5): 383–392.
7. Hychka NM. (2019). Features of pregnancy, delivery, the condition of the fetus and newborn in women with miscarriage in history (Retrospective analysis). *Health of woman*. 3 (139): 44–48. [Гичка НМ. (2019). Особливості вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у жінок з невиношуванням в анамнезі (ретроспективний аналіз). *Здоров'я жінки*. 3 (139): 44–48]. doi: 10.15574/HW.2019.139.44.
8. Kusa OM, Pakharenko LV, Basyuga IO. (2021). Miscarriage: the main etiopathogenetic aspects of isth-mic-cervical pathology. *X International Scientific and Practical*

- Conference «Topical issues, achievements and innovations of fundamental and applied sciences»: 171–173].
9. Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 3: 41–45.
 10. Mosendz OV. (2021). Causes and clinic of very early preterm birth. *Reproductive Health of Women*. 6: 44–49.
 11. Owens DK, Davidson KW, Krist AH et al. (2020). Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Persons to Prevent Preterm Delivery: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 323; 13: 1286–1292.
 12. Romero R et al. (2022). Toward a new taxonomy of obstetrical disease: improved performance of maternal blood biomarkers for the great obstetrical syndromes when classified according to placental pathology. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 227 (4): 615–e1.
 13. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z et al. (2015). Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 28 (12): 1394–1409.
 14. Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Martinez A et al. (2015). Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *Journal of perinatal medicine*. 43 (1): 19–36.
 15. Shevchenko A, Syusyuka V, Kyryliuk A, Deynichenko O, Onopchenko S. (2022). Preterm labor in modern obstetrics. *Sciences of Europe*. (91–1): 45–51.
 16. Solovei VM. (2020). Diahnostyka platsentarnoi dysfunktsii ta prohnozuvannya perynatalnykh uskladnen u zhinok iz nevinoshuvanniam u ranni termyny hestatsii (ohliad literatury). *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*. [Соловей ВМ. (2020). Діагностика плацентарної дисфункції та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням у ранні терміни гестації (огляд літератури). *Клінічна та експериментальна патологія*]. URL: <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/17446>.
 17. Susidko O, Kizok O. (2023). Nevynoshuvannya ta perynatalna patolohiia u zhinok pislia nevdalikh sprob dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 3 (1): 38–43. [Susidko O, Kizok O. (2023). Невиношування та перинатальна патологія у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 3 (1): 38–43].
 18. Susidko O. (2023). Perynatalna patolohiia u zhinok z reproduktyvnymu vtratamy v anamnezi. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 3 (2): 36–43. [Сусідко О. (2023). Перинатальна патологія у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 3 (2): 36–43].
 19. Sweeting A, Park F, Hyett J. (2015). The first trimester: prediction and prevention of the great obstetrical syndromes. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 29 (2): 183–193.
 20. Walani SR. (2020). Global burden of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet*. 150: 31–33.

Відомості про авторів:

Леміш Наталія Юрїївна — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0003-0893-8565>.
Стаття надійшла до редакції 17.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.3-06:578.834:616.988.7]-07

О.О. Карлова^{1,2}, А.В. Балан^{1,2}

Імунозапальні зміни важкого перебігу COVID-19 у вагітних

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
²КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 28-34; doi 10.15574/PP.2023.95.28

For citation: Karlova OO, Balan AV. (2023). Immunoinflammatory changes in the severe course of COVID-19 in pregnant women. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 28-34. doi: 10.15574/PP.2023.95.28.

Найчутливішим контингентом до впливу вірусу є вагітні жінки, що пов'язано з адаптивними фізіологічними змінами в бронхолегеневій системі жінки та особливостями імунної системи. Протягом вагітності формується «фізіологічна толерантність», яка супроводжується зниженням рівня Т-хелперів та натуральних кілерів у вагітних, що призводить до зниження резистентності організму жінки до дії альтеруючих вірусних і бактеріальних агентів.

Мета — виявити особливості та з'ясувати характер клініко-інструментальних змін у вагітних із важким перебігом COVID-19 при динамічному спостереженні.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 40 вагітних із коронавірусною хворобою з терміном гестації від 22 до 41 тижня, які сформували основну групу. Контрольну групу становили 40 жінок, перебіг вагітності у яких не ускладнився коронавірусною хворобою. Перебіг захворювання та вплив коронавірусної інфекції на перебіг вагітності оцінено за результатами: загальноклінічного обстеження, лабораторного обстеження (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові, коагулограма, С-реактивний протеїн (СРП), Д-димер, прокальцитонін та інтерлейкін-6), інструментального обстеження (кардіотокографічне дослідження, пульсоксиметрія).

Результати. Вивчено особливості змін клініко-лабораторних показників у вагітних залежно від етапу розвитку коронавірусної хвороби. За термін перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) встановлено достовірні зміни рівня показників відповідно до контрольної групи: підвищення лейкоцитів — до $10,07 \pm 1,59 \times 10^9/\text{л}$ (на 38,2%; $p < 0,05$), тромбоцитів — до $314,36 \pm 49,70$ (на 35%; $p < 0,05$), моноцитів — до $7,08 \pm 1,12$ (на 22,5%), зниження лімфоцитів — до $13,46 \pm 2,13$ (на 51,2% нижче за показники контрольної групи). У вагітних жінок із COVID-19 рівень СРП вірогідно перевищений у обстежених основної групи. Рівень Д-димеру перевищував показники контрольної групи в пацієнтів основної групи із максимальними значеннями показників на момент госпіталізації до ВАІТ та становив $4867,42$ нг ФЕО/мл, що в 6,3 раза перевищувало рівень контрольної групи ($p < 0,05$). Аналізуючи кількість інтерлейкіну-6, слід зазначити, що в пацієнтів основної групи його рівень статистично перевищував показники контрольної групи.

Висновки. У разі важкого перебігу COVID-19 виникають імунозапальні зміни крові у вагітних, що супроводжується перевищенням рівня інтерлейкіну-6 на всіх етапах важкого перебігу захворювання. Маркером важкого перебігу коронавірусної хвороби у вагітних є СРП. Визначені зміни супроводжуються коагулопатією та гіперкоагуляцією з підвищенням вмісту Д-димеру в пацієнток із важким перебігом захворювання.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, вагітні, цитокіновий шторм, імунозапальні зміни.

Immunoinflammatory changes in the severe course of COVID-19 in pregnant women

O. O. Karlova^{1,2}, A. V. Balan^{1,2}

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²CNCE «Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine», Ukraine

Pregnant women are the most sensitive contingent to the effects of the virus and this is due to adaptive physiological changes in the woman's bronchopulmonary system and features of the immune system. «Physiological tolerance» is formed during pregnancy and this is accompanied by a decrease in the level of T-helpers and natural killers in pregnant women and leads to a decrease in the resistance of the woman's body to the action of altering viral and bacterial agents.

Purpose — to reveal the peculiarities and clarify the nature of clinical and instrumental changes in pregnant women with a severe course of COVID-19 under dynamic observation.

Materials and methods. The study included 40 pregnant women with coronavirus disease with a gestational age of 22 to 41 weeks, who formed the main group. The control group consisted of 40 women whose pregnancies were not complicated by coronavirus disease. The course of the disease and the influence of the coronavirus infection on the course of pregnancy were evaluated according to the results of: general — clinical examination, laboratory examination (general blood test, biochemical blood test, coagulogram, C-reactive protein, D-dimer, procalcitonin and interleukin 6), instrumental examination (cardiotocographic research, pulse oximetry).

Results. Peculiarities of changes in clinical and laboratory indicators in pregnant women were studied depending on the stage of development of the coronavirus disease. During the study, it was established: a significant increase in the level of indicators in accordance with the control group, namely an increase in leukocytes by 38.2% to $10.07 \pm 1.59 \times 10^9/\text{l}$ ($p < 0.05$), an increase in thrombocytes by 35% to 314.36 ± 49.70 ($p < 0.05$), an increase in monocytes by 22.5% to 7.08 ± 1.12 and a decrease in lymphocytes to 13.46 ± 2.13 , which is 51.2% lower than the indicators of the control group. The level of C-reactive protein in pregnant women with COVID-19 is probably higher than in all groups of examined patients. The level of D-dimer exceeded the indicators of the control group in patients of all groups with the maximum values of indicators in patients at the time of admission to department of anaesthesiology and intense therapy (DAIT) and was 4867.42 ng FEU/ml, which was 6.3 times higher than the level of the control group ($p < 0.05$). It should be noted that the amount of interleukin-6 in patients of all studied groups was statistically higher than that of the control group.

Conclusions. Immune-inflammatory blood changes in pregnant women occur in the case of a severe course of COVID-19 and are accompanied by an increase in the level of interleukin-6 at all stages of the severe course of the disease. CRP is a marker of the severe course of the coronavirus disease in pregnant women. The identified changes are accompanied by coagulopathy and hypercoagulation with increased D-dimer content in patients with a severe course of the disease.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: coronavirus disease, pregnant women, cytokine storm, immune-inflammatory changes.

Вступ

COVID-19 (coronavirus disease 2019) — інфекційне захворювання, викликане вірусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2). Уперше захворювання виявилось у 2019 р. в Ухані (Китай) і поширилося по всьому світі, 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я заявила про пандемію.

Коронавіруси належать до РНК-вірусів, здатних інфікувати людину і викликати ураження дихальних шляхів — від легких форм гострої респіраторної інфекції (ГРІ) до тяжких форм у вигляді гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), синдрому системного запалення.

З літературних джерел відомо про циркуляцію чотирьох типів коронавірусів: HCoV-229E, HCoV-NL63 — α -коронавіруси 1-ї групи патогенності, а також HCoV-OC43, HCoV-NKU — β -коронавіруси [13].

Три останні епідемії пов'язані з β -коронавірусами групи 2 ліній В і С. Перша епідемія спричинена SARS-CoV (2003 р.) — спалах атипової пневмонії — SARS (Severe Acute Respiratory Syndrom — тяжкий гострий респіраторний синдром). Друга епідемія (2012 р.) зумовлена MERS-CoV — спалах MERS (Middle East Respiratory Syndrom — близькосхідний респіраторний синдром).

Сучасний РНК-коронавірус (β -коронавірус групи 2 лінії В) — SARS-CoV-2 спричинив нову коронавірусну хворобу COVID-19, що виникла у 2019 р., є рекомбінантним вірусом між коронавірусом кажанів і невідомим за походженням вірусом.

Найбільш чутливим контингентом до впливу вірусу є вагітні жінки, що пов'язано з адаптивними фізіологічними змінами в бронхолегеневій системі жінки та особливостями імунної системи. Протягом вагітності формується «фізіологічна толерантність», яка супроводжується зниженням рівня Т-хелперів і натуральних кілерів у вагітних, що призводить до зниження резистентності організму жінки до дії альтеруючих вірусних і бактеріальних агентів.

Одним із різноманітних клінічних проявів COVID-19 є гостра пневмонія, діагностика якої є дуже важливою для визначення ступеня ураження легень.

Мета дослідження — виявити особливості та з'ясувати характер клініко-інструментальних змін у вагітних із важким перебігом COVID-19 при динамічному спостереженні.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом біомедичних досліджень стали 40 вагітних із коронавірусною хворобою з терміном гестації від 22 до 41 тижня, що сформували основну групу. Вагітні знаходились на лікуванні у акушерському інфекційному відділенні (ІАВ), середній термін перебування у відділенні до переведення у ВАІТ складав 4,5 доби. За погіршення клініко-інструментальних показників: зниження SpO_2 (середнє значення SpO_2 при переведенні у ВАІТ складає 90,2), зміна частоти дихання (ЧД), середнє значення складає 26,7; погіршення загально-клінічного стану на фоні комплексного лікування, приймалося рішення про переведення пацієнтів у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) для подальшого лікування та спостереження. Термін перебування у ВАІТ становив від 4 до 26 днів, середній термін перебування у відділенні склав 7,7 днів. Контрольну групу становили 40 жінок, перебіг вагітності у яких не ускладнився коронавірусною хворобою. Середній вік обстежуваних вагітних становив 30,1 року.

Критерії залучення до дослідження: вагітні жінки з коронавірусною хворобою легкого, середнього і важкого ступеня тяжкості, віком від 18 до 40 років (середній вік — 30,1 року), з терміном гестації від 22 до 41 тижнів, одноплідна вагітність. **Критерії вилучення** досліджуваних: наявність гострої інфекційної патології (ВІЛ-інфекція, гострий вірусний гепатит, TORCH-інфекція), соматична патологія в стадії декомпенсації (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гостра та хронічна ниркова недостатність), шкідливі звички, багатоплідна вагітність.

Клінічне обстеження вагітних із коронавірусною хворобою та їх розподілення за перебігом захворювання на легкий, середній та важкий відповідно до наказу МОЗ України № 722 від 28 березня 2020 року «Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», із внесеними змінами згідно з наказом МОЗ України № 230 від 4 лютого 2022 року [11,12].

Перебіг захворювання та вплив коронавірусної інфекції на перебіг вагітності оцінено за результатами: загальноклінічного обстеження, лабораторного обстеження (загальний аналіз крові (ЗАК), біохімічне дослідження крові, коагулограма, С-реактивний протеїн (СРП), Д-димер), інструментального обстеження (кардіотокографічне дослідження, пульсоксиметрія).

Таблиця 1

Характеристика розподілу перебігу коронавірусної хвороби

Легкий перебіг захворювання	Перебіг захворювання середньої важкості	Важкий перебіг захворювання
невисока гарячка (до 38°C); нежить і/або закладеність носа; головний біль; біль у горлі; міалгія; кашель без ознак дихальної недостатності (таких як утруднене дихання, збільшення частоти дихальних рухів, кровохаркання); шлунково-кишкові прояви (нудота, блювання, діарея) без ознак зневоднення; відсутність змін психічного стану (порушення свідомості, млявість); спотворення нюху (дизосмія), смаку (дизгевзія) і/або втрата нюху (аносмія), смаку (авгезія)	клінічні ознаки пневмонії (гарячка, кашель, утруднене та прискорене дихання); сатурація при вимірюванні пульсоксиметром не менше 92%	частота дихання >30 порушення свідомості ознаки пневмонії та/або дихальної недостатності (збільшення частоти дихальних рухів вище за фізіологічну норму, кровохаркання, показник SpO ₂ за результатами вимірювання пульсоксиметром ≤92%) наявність клініко-інструментальних даних ГРДС наявність клініко-лабораторних даних сепсису і/або септичного шоку (синдрому системної запальної відповіді)

Таблиця 2

Показники загальноклінічного аналізу крові у вагітних із COVID-19

Показники ЗАК	Реанімаційні пацієнти, n=40			Контрольна група, n=40	Референтні значення
	на момент госпіталізації до ІАВ	на момент госпіталізації до ВАІТ	за термін лікування у ВАІТ		
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	7,04±1,11	8,09±1,28	10,07±1,59*	6,23±0,99	4,0–9,0
Гемоглобін, г/л	101,2±16	112,05±17,72	111,79±17,68	123,47±19,52	120,0–150,0
Еритроцити, ×10 ¹² /л	3,74±0,59	3,64±0,58	3,65±0,58	3,89±0,62	3,5–4,7
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	161,33±25,51	174,73±27,63	314,36±49,70*	204,48±32,33	150–450
Гематокрит, %	32,38±5,12	31,05±4,91	32,05±5,07	36,74±5,81	33,0–50,0
Нейтрофіли паличкоядерні, %	6,6±1,04	7,17±1,13	6,77±1,07	5,08±0,8	1,0–6,0
Нейтрофіли сегментоядерні, %	71,3±11,27	74,83±11,83	70,62±11,17	56,2±8,89	40,0–65,0
Лімфоцити, %	14,8±2,34*	12,22±1,93*	13,46±2,13*	27,57±4,36	19,0–37,0
Моноцити, %	5,8±0,92	4,39±0,69	7,08±1,12*	5,78±0,91	3,0–10,0
Еозинофіли, %	1,4±0,22*	2,61±0,41	1,77±0,28	1,84±0,3	1,0–5,0

Примітки: * — достовірні відмінності між групами (p<0,05); ІАВ — інфекційне акушерське відділення.

Уніфікованими біохімічними методами в сироватці крові вагітних визначено показники ЗАК та коагулограми (В.В. Меньшиков, 1987).

Методом хемілюмінесценції визначено концентрацію Д-димеру з використанням аналізатора «Immulite 2000XPI».

Імуноферментним методом (ELISA) у периферичній крові виміряно концентрацію інтерлейкіна (IL) IL-6, прокальцитоніна.

Для збору та оброблення результатів досліджень побудовано базу даних у форматі «Microsoft Excel 2007», яка включала розділи від демографічних даних до результатів моніторингу і клінічного спостереження. З урахуванням відсутності апріорної інформації про вид розподілу значень показників, що вивчалися у вибірках, для їх оброблення використано критерії як параметричної, так і непараметричної статистики за допомогою програмного забезпечення «Statistica for Windows 6.0» (Statsoft Inc., США). Усі дані, розподіл яких наближав-

ся до нормального, представлені як середнє (M) й стандартне відхилення (SD), інші дані — M та 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Кореляційний аналіз проведено з розрахунком парного коефіцієнта кореляції Пірсона, з визначенням його достовірності та коефіцієнтів лінійного рівняння регресії.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежені жінки з важким перебігом коронавірусної хвороби проходили лікування в період 2021–2022 рр. у ВАІТ КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». Термін гестації на момент проявів симптомів коронавірусної хвороби

у 82 жінок становив від 22 до 37 тижнів, у 38 жінок — від 37 тижнів.

Критерії розподілу наведено в таблиці 1.

Особливості змін ЗАК у вагітних залежно від етапу розвитку коронавірусної хвороби наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, показники ЗАК крові у вагітних з COVID-19 на момент госпіталізації до інфекційного акушерського відділення (ІАВ) не мали вірогідних змін відносно контрольної групи та становили: лейкоцити — $7,04 \pm 1,11 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофіли паличкоядерні — $6,6 \pm 1,04\%$, нейтрофіли сегментоядерні — $71,3 \pm 11,27\%$. Рівень гемоглобіну мав тенденцію до зниження на 18% і становив $101,2 \pm 16 \times 10^{12}/\text{л}$, що відповідає анемії легкого ступеня. Рівень еритроцитів становив $3,74 \pm 0,59 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитів — $161,33 \pm 25,51 \times 10^9/\text{л}$, гематокрит — $32,38 \pm 5,12$, моноцитів — $5,8 \pm 0,92$, що не перевищувало значення контрольної групи. Рівень лімфоцитів становив $14,8 \pm 2,34$, що вірогідно знижено на 46,2% ($p < 0,05$) відносно контрольної групи, рівень еозинофілів становив $1,4 \pm 0,22$, що вірогідно нижче на 24% щодо контрольної групи ($p < 0,05$).

На момент госпіталізації до ВАІТ не відзначено змін у лейкоцитарній формулі пацієнтів. Середнє значення показників становило: лейкоцити — $8,09 \pm 1,28 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобін — $112,05 \pm 17,72 \times 10^{12}/\text{л}$, еритроцити — $3,64 \pm 0,58 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцити — $174,73 \pm 27,63 \times 10^9/\text{л}$, гематокрит — $31,05 \pm 4,9\%$, нейтрофіли паличкоядерні — $7,17 \pm 1,13\%$, нейтрофіли сегментоядерні — $74,83 \pm 11,83\%$, моноцити — $4,39 \pm 0,69$, еозинофіли — $2,61 \pm 0,4$, що не перевищувало показників контрольної групи. Рівень лімфоцитів становив $12,22 \pm 1,93$, що вірогідно знижено на 55,7% ($p < 0,05$).

За термін перебування у ВАІТ встановлено достовірні зміни рівня показників відносно контрольної групи: підвищення лейкоцитів — до $10,07 \pm 1,59 \times 10^9/\text{л}$ (на 38,2%; $p < 0,05$), тромбоцитів — до $314,36 \pm 49,70$ (на 35%; $p < 0,05$), моноцитів — до $7,08 \pm 1,12$ (на 22,5%), зниження лімфоцитів — до $13,46 \pm 2,13$ (на 51,2% нижче за показники контрольної групи).

Отже, для імунопатологічних порушень за важкого перебігу COVID-19 характерна наявність лімфопенії у вагітних основної групи ($p < 0,05$). На момент госпіталізації до ІАВ у вагітних спостерігалася еозинопенія (зниження рівня на 24% відносно контрольної групи). На момент госпіталізації до ВАІТ лейкоцитоз,



Рис. Частота екстрагенітальних захворювань у вагітних із коронавірусною хворобою з важким перебігом (%)

тромбоцитоз із перевищенням показників відносно контрольної групи відмічався відповідно на 38,2% і 35%. Слід зауважити, що перевищення рівня показників лейкоцитів спостерігалось у 23 (57,5%) жінок із важким перебігом захворювання, що, на нашу думку, обумовлено наявністю екстрагенітальної патології, такої як хронічні захворювання органів сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, безсимптомна бактеріурія під час вагітності), органів шлунково-кишкового тракту (хронічний холецистит і жовчнокам'яна хвороба) та органів бронхолегеневої системи (хронічний бронхіт). Частоту екстрагенітальних захворювань наведено на рисунку.

Особливості змін імунозапальної реакції у вагітних залежно від етапу розвитку коронавірусної хвороби наведено в таблиці 3.

За даними таблиці 3, у вагітних жінок із COVID-19 рівень СРП вірогідно перевищений у пацієнтів основної групи відповідно в 13,3 раза на момент госпіталізації до ІАВ та в 15,6 раза на момент госпіталізації до ВАІТ ($p < 0,05$).

Рівень Д-димеру перевищував показники контрольної групи в пацієнтів основної групи із

Показники імунозапальних змін крові у вагітних жінок із COVID-19

Показник	Основна група, n=40		Контрольна група, n=40	Референтні значення
	на момент госпіталізації до ІАВ	на момент госпіталізації до ВАІТ		
С-реактивний протеїн, мг/л	63,6±10,06*	74,55±11,79*	4,77±0,76	<5
Д-димер, нг ФЕО/мл	3597,77±568,86*	4867,42±769,61*	764,85±120,93	<500
Прокальцитонін, нг/мл	0,13±0,02	0,69±0,11*	<0,1±0,02	<0,1
Інтерлейкін-6, пг/мл	31,15±4,93*	46,66±7,38*	3,84±0,61	0–7

Примітка: * — статистично значущі відмінності між обстеженими групами та групою практично здорових осіб, p<0,05.

максимальними значеннями показників на момент госпіталізації до ВАІТ та становив 4867,42 нг ФЕО/мл, що в 6,3 раза перевищувало рівень контрольної групи (p<0,05).

Рівень Д-димеру в пацієнтів на момент госпіталізації до ІАВ становив 3597,77 нг ФЕО/мл, що в 4,7 раза перевищувало показники контрольної групи (p<0,05).

Рівень прокальцитоніну в пацієнтів на момент госпіталізації до ІАВ не перевищував показників контрольної групи та становив 0,13, натомість у пацієнтів на момент госпіталізації до ВАІТ статистично значуще перевищував показники контрольної групи в 6,3 раза (p<0,05).

Аналізуючи кількість ІЛ-6, слід зазначити, що в пацієнтів основної групи його рівень статистично перевищував показники контрольної групи відповідно у 8,2 раза (на момент госпіталізації до ІАВ), 12,1 раза (на момент госпіталізації до ВАІТ) (p<0,05), що підтверджує патогенетичну основу участі ІЛ-6 у синдромі «цитокінового шторму» незалежно від важкості перебігу.

У сучасній науковій літературі наведено достатньо даних щодо закономірностей та особливостей змін загальноклінічних та імунозапальних змін крові залежно від етапу розвитку коронавірусної інфекції у вагітних, що вказує на зміни з боку системи крові, показників гемокоагуляції, бронхолегеневої та кардіоваскулярної систем. Отримані результати довели слушність нового погляду на розвиток імунозапальної реакції залежно від етапу розвитку коронавірусної хвороби у вагітних й підкреслили наявність підвищення рівня ІЛ-6 як компонента «цитокінового шторму» незалежно від етапу розвитку важкого перебігу захворювання.

Інтерлейкін-6 виконує функції про- і протизапального цитокіну, з біологічним та молекулярним ефектом аутокринної, паракринної та гормоноподібної дії на фізіологічні та патологічні процеси. Зазначені властивості дають змогу активувати гени-мішені, регулювати диференціювання, апоптоз, а також

проліферацію імунних та неімунних клітин організму. Реплікація вірусу викликає виникнення та розвиток цитопатичної дії з розвитком ГРДС та мультиорганної дисфункції.

Патогенетичні механізми віремії, обумовлені COVID-19 з його реплікацією, викликають цитопатичну дію на клітини-мішені, їхній піроптоз (прозапальна форма програмованої загибелі клітин - апоптозу), індукований синтез ІЛ-1 та інших прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6 мієлоїдними клітинами в рамках координованої активації вродженої та набутої імунної відповіді. При цьому SARS-CoV-2 пригнічує синтез інтерферону (IFN) типу I (IFN- α і - β), послаблюючи тим самим протівірусну імунну відповідь [7]. Це, своєю чергою, сприяє неконтрольованій реплікації вірусу [7]. Як наслідок — неконтрольована реплікація вірусу прогресування імунозапальної реакції та виникнення «цитокінового шторму» [2,8,17,18].

Паралельно з розвитком гіперпродукції ІЛ виникає гіперпродукція СРП у пацієнтів основної групи і Д-димеру незалежно від ступеня важкості інфекційного процесу. СРП належить до групи білків крові, який є чутливим до дії альтеруючих агентів, рівень СРП корелює з важкістю і прогресуванням COVID-19, вказує на обсяг ураженої легеневої тканини та ефективність проведеної терапії. Отримані результати СРП у вагітних жінок із COVID-19 — перевищення у пацієнтів основної групи відповідно в 13,3 раза на момент госпіталізації до ІАВ та в 15,6 раза на момент госпіталізації до ВАІТ — є чутливим біологічним маркером важкості перебігу та об'єму ураження легеневої тканини в обстежених вагітних. Слід зазначити, що розвиток «цитокінового шторму» з перевищенням рівня ІЛ-6 в обстежених пацієнток основної групи на тлі запальної реакції з підвищенням рівня СРП супроводжувався змінами реологічних властивостей крові, розвитком коагулопатії та гіперкоагуляції з підвищенням вмісту Д-димеру в пацієнток незалежно від важкості перебігу захворювання. Слід зазначити, що змі-

ни з боку тромбоцитів у вигляді гіпертромбоцитозії виникали в пацієнтів із важким перебігом COVID-19 (що перебували на лікуванні у ВАІТ), супроводжувалися перевищенням рівня тромбоцитів на 35%, підвищенням рівня прокальцитоніну в 6,3 разу ($p < 0,05$) відносно контрольної групи.

Підвищення рівня прокальцитоніну може бути пов'язано з приєднанням бактеріальної інфекції або розвитком у пацієнтів запального синдрому COVID-19-асоційованого пневмоніту, що має складну патофізіологію з ендотеліальною дисфункцією.

Висновки

У разі важкого перебігу COVID-19 виникають імунозапальні зміни крові у вагітних, що супроводжується перевищенням рівня ІЛ-6 на всіх етапах важкого перебігу захворювання.

Маркером важкого перебігу коронавірусної хвороби у вагітних є СРП. Отримані результати СРП у вагітних жінок із COVID-19 — перевищення у пацієнтів основної групи обстежених хворих відповідно в 13,3 раза на момент госпіталізації до ІАВ та в 15,6 раза на момент госпіталізації до ВАІТ — є чутливим біологічним маркером важкості перебігу та об'єму ураження легеневої тканини в обстежених вагітних.

Визначені зміни супроводжуються коагулопатією та гіперкоагуляцією з підвищенням вмісту Д-димеру в пацієток із важким перебігом захворювання. Рівень Д-димеру перевищував показники контрольної групи в пацієнтів основної групи відповідно в 4,7 раза і 6,3 раза ($p < 0,05$).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Brodin P. (2020). Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr.* 109 (6): 1082–1083. doi: 10.1111/apa.15271.
2. Cao Q, Chen Y, Chen C, Chiu C. (2020). SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 119 (3): 670–673. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
3. Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston CJ et al. (2020). COVID-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics.* 75: e1894. doi: 10.6061/clinics/2020/e1894.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. (2020). Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 145 (6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
5. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H et al. (2020). Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N. Engl. J. Med.* 382: 2302–2315. doi: 10.1056/NEJMoa2006100.
6. Hong H, Wang Y, Chung H, Chen C. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr. Neonatol.* 61 (2): 131–132. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001.
7. Irfan O, Tang K, Arie M, Bhutta ZA. (2020). Epidemiology, spectrum, and impact of COVID-19 on children, adolescents, and pregnant women. *Pediatric Pharmacology.* 17 (4): 352–359. doi: 10.15690/pf.v17i4.2168.
8. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB et al. (2020). Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 146 (1): 203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
9. Lu X, Zhang L, Du H et al. (2020). SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 382 (17): 1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
10. Ministerstvo Oхорони Zdorovia Ukrainy. (2020). Protokol «Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)». Kyiv: MOZ Ukrainy. [Міністерство Охорони Здоров'я України. (2020). Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Київ: МОЗ України]. URL: http://moz.gov.ua/uploads/5/27190-dn_2583_11_11_2020_dod.pdf.
11. MOZ Ukrainy. (2020). Standarty medychnoi dopomohy «Koronavirusna khvoroba (COVID-19). Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.03.2020 № 722. [МОЗ України. (2020). Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19). Наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722].
12. MOZ Ukrainy. (2022). Pro vnesennia zmin do Standartiv medychnoi dopomohy «Koronavirusna khvoroba (COVID-19)». Nakaz MOZ Ukrainy vid 04.02.2022 № 230. [МОЗ України. (2022). Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». Наказ МОЗ України від 04.02.2022 № 230].
13. Schelkanov MYu, Popova AYu, Dedkov VG i dr. (2020). Istoriya izucheniya i sovremennaya klassifikatsiya koronavirusov (Nidovirales: Coronaviridae). *Infektsiya i immunitet.* 10 (2): 221–246. [Щелканов МЮ, Попова АЮ, Дедков ВГ и др. (2020). История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет.* 10 (2): 221–246]. doi: 10.15789/2220-7619-NOI-1412.
14. Starshinova AA, Kushnareva EA, Malkova AM i dr. (2020). Novaya koronavirusnaya infektsiya: osobennosti klinicheskogo techeniya, vozmozhnosti diagnostiki, lecheniya i profilaktiki infektsii u vzroslykh i detey. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2 (19): 123–131. [Старшинова АА, Кушнарева ЕА, Малкова АМ и др. (2020). Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2 (19): 123–131]. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105.
15. Tagarro A, Epalza C, Santos M et al. (2020). Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
16. World Health Organization. (2020, May 27). Clinical management of COVID-19: interim guidance. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
17. Xu Y, Li X, Zhu B et al. (2020). Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 26 (4): 502–505. doi:10.1038/s41591-020-0817-4.
18. Zang R, Castro MFG, McCune BT et al. (2020). TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci. Immunol.* 5 (47): eabc3582. doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582.
19. Zaplatnikov AL, Svintsitskaya VI. (2020). COVID-19 і діти. *RMZh.* 6: 20–22. [Заплатников АЛ, Свинцицкая ВИ. (2020). COVID-19 и дети. *PMЖ.* 6: 20–22].
20. Zhang J, Wang S, Xue Y. (2020). Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus — infected pneumonia. *J. Med. Virol.* 92 (6): 680–682. doi: 10.1002/jmv.25742.
-

Відомості про авторів:

Карлова Олена Олександрівна — д.мед.н., доц., проф. каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Лікар ультразвукової діагностики вищої категорії КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Адреса: м. Київ, просп. Героїв Сталінграда, 16. <https://orcid.org/0000-0002-7683-9908>.

Балан Анна Вікторівна — аспірант каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Лікар акушер-гінеколог інфекційного акушерського відділення КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Адреса: м. Київ, проспект Героїв Сталінграда, 16. <https://orcid.org/0000-0003-3650-8837>.

Стаття надійшла до редакції 16.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.33/.36-008.6:616.36-002:616.9

Ю.М. Запопадна

Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із HCV-інфекцією

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 35-42; doi 10.15574/PP.2023.95.35

For citation: Запопадна ЮМ. (2023). Functional state of the fetoplacental complex in pregnant women with HCV infection. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 35-42. doi: 10.15574/PP.2023.95.35.**Мета** — вивчити функціональний стан фетоплацентарного комплексу (ФПК) протягом вагітності в жінок із вірусним гепатитом С (HCV-інфекцією).**Матеріали та методи.** Проведено проспективний клініко-статистичний аналіз функціонального стану ФПК протягом вагітності в 40 жінок (основна група, ОГ) із HCV-інфекцією на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини за період 2020–2021 рр. Контрольну групу (КГ) становили 50 здорових вагітних жінок. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0».**Результати.** Гормональний стан ФПК у вагітних ОГ, починаючи з 18-го тижня, характеризувався достовірним зниженням секреції прогестерону (ПГ) ($159,3 \pm 14,6$ нмоль/л в ОГ проти $205,4 \pm 4,8$ нмоль/л у КГ; $p < 0,05$) і хоріонічного гонадотропіну людини ($39,2 \pm 4,6$ мМЕ/мл проти $52,8 \pm 5,3$ мМЕ/мл, відповідно). У жінок ОГ з 18-го тижня вагітності рівень естрадіолу (Е2) був достовірно нижчим ($26,3 \pm 2,7$ нмоль/л), ніж у жінок КГ ($33,7 \pm 1,4$ нмоль/л, $p < 0,05$). Синхронне зниження рівня ПГ та Е2 спостерігалось за загрози переривання вагітності на тлі кров'янистих виділень, що засвідчило клінічні прояви плацентарної дисфункції (ПД). У вагітних ОГ рівень плацентарного лактогену (ПЛ) на 18-му тижні був практично однаковим ($80,9 \pm 13,2$ нмоль/л) порівняно з вагітними КГ ($79,5 \pm 7,1$ нмоль/л; $p > 0,05$). З 29-го тижня рівень Е2 у вагітних ОГ достовірно відрізнявся від такого в жінок КГ ($25,6 \pm 1,3$ нмоль/л проти $51,2 \pm 0,7$ нмоль/л, відповідно; $p < 0,05$). Найбільш виражений характер мала різниця рівня естріолу (Е3) і кортизолу (Кр) у сироватці крові вагітних ОГ відносно КГ, що виявлялося зниженням рівня Е3 (до $86,4 \pm 5,2$ нмоль/л проти $98,4 \pm 2,6$ нмоль/л, відповідно; $p < 0,05$) на тлі одночасного збільшення вмісту Кр (до $751,1 \pm 18,6$ нмоль/л проти $625,6 \pm 18,4$ нмоль/л, відповідно; $p < 0,05$). Ендокринологічні порушення також змінилися і перед розродженням (39–40 тижнів): зменшився рівень Е2 (до $45,4 \pm 1,9$ нмоль/л в ОГ проти $65,3 \pm 0,6$ нмоль/л у КГ; $p < 0,05$), Е3 (до $28,3 \pm 2,0$ нмоль/л проти $57,8 \pm 1,8$ нмоль/л, відповідно; $p < 0,01$), ПГ (до $499,4 \pm 11,6$ нмоль/л проти $604,2 \pm 16,3$ нмоль/л, відповідно; $p < 0,05$) і ПЛ (до $201,4 \pm 12,4$ нмоль/л проти $263,4 \pm 18,8$ нмоль/л, відповідно; $p < 0,05$) і збільшився вміст Кр (до $812,4 \pm 16,7$ нмоль/л проти $651,6 \pm 14,6$ нмоль/л, відповідно; $p < 0,01$).**Висновки.** Функціональний стан ФПК у вагітних із HCV-інфекцією напередодні розродження характеризується високим рівнем передчасного дозрівання плаценти, змінами об'єму навколоплодових вод, за рахунок чого з'являються суттєві гемодинамічні та ендокринологічні субкомпенсовані порушення, у деяких випадках мають декомпенсований характер, що спричиняє порушення з боку функціонального стану плода та високу частоту розвитку синдрому затримки росту плода в цій групі жінок.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: HCV-інфекція, перебіг вагітності, функціональний стан плаценти, гормони плаценти, ультразвукове дослідження плаценти.

Functional state of the fetoplacental complex in pregnant women with HCV infection

Yu.M. Zapopadna

Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv

Purpose — to study the functional state of the fetoplacental complex (FPC) during pregnancy in women with hepatitis C virus (HCV infection).**Materials and methods.** A prospective clinical and statistical analysis of the functional state of the FP during pregnancy in 40 women (main group, MG) with HCV infection was conducted on the basis of the Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine for the period 2020–2021. The control group (CG) consisted of 50 healthy pregnant women. Statistical processing of research results was carried out using standard programs Microsoft Excel 5.0 and Statistica 8.0.**Results.** The hormonal status of FPC in MG of pregnant women, starting from the 18th week, was characterised by a significant decrease in the secretion of progesterone (PG) (159.3 ± 14.6 nmol/l in MG versus 205.4 ± 4.8 nmol/l in CG; $p < 0.05$) and human chorionic gonadotropin (39.2 ± 4.6 mIU/mL versus 52.8 ± 5.3 mIU/mL, respectively). Estradiol (E2) levels in MG of pregnant women from the 18th week of pregnancy were significantly lower (26.3 ± 2.7 nmol/l) than in CG of pregnant women (33.7 ± 1.4 nmol/l, $p < 0.05$). A synchronous decrease in the level of PG and E2 was observed in the case of threatened abortion against the background of bloody discharge, which indicated clinical manifestations of placental dysfunction (PD). In MG of pregnant women, the level of placental lactogen (PL) at week 18 was almost the same (80.9 ± 13.2 nmol/l) compared to CG of pregnant women (79.5 ± 7.1 nmol/l; $p > 0.05$). From the 29th week, the level of E2 in MG of pregnant women is significantly different from CG (25.6 ± 1.3 nmol/l in MG versus 51.2 ± 0.7 nmol/l in CG; $p < 0.05$). The most pronounced difference was the level of estriol (E3) and cortisol (Cr) in blood serum relative to CG in MG of pregnant women, which was manifested by a decrease in the level of E3 (up to 86.4 ± 5.2 nmol/l in MG versus 98.4 ± 2.6 nmol/l in CG; $p < 0.05$) against the background of a simultaneous increase in Cr content (up to 751.1 ± 18.6 nmol/l in MG versus 625.6 ± 18.4 nmol/l in CG; $p < 0.05$). Endocrinological disorders also changed before delivery (39–40 weeks): the E2 level decreased (to 45.4 ± 1.9 nmol/l in MG versus 65.3 ± 0.6 nmol/l in CG; $p < 0.05$), E3 (up to 28.3 ± 2.0 nmol/l versus 57.8 ± 1.8 nmol/l, respectively; $p < 0.01$), PG (up to 499.4 ± 11.6 nmol/l versus 604.2 ± 16.3 nmol/l, respectively; $p < 0.05$) and PL (up to 201.4 ± 12.4 nmol/l versus 263.4 ± 18.8 nmol/l, respectively; $p < 0.05$) and the Cr content increased (up to 812.4 ± 16.7 nmol/l versus 651.6 ± 14.6 nmol/l, respectively; $p < 0.01$).**Conclusions.** The functional state of the FPC in pregnant women with HCV infection, on the eve of delivery, is characterized by a high level of premature maturation of the placenta, changes in the volume of amniotic fluid, due to which significant hemodynamic and endocrinological subcompensated disorders appear, but in some cases they are decompensated, which causes disorders from the functional state of the fetus and the high frequency of development of fetal growth retardation syndrome in this group of women.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: HCV infection, course of pregnancy, functional state of the placenta, hormones of the placenta, ultrasound examination of the placenta.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вірусний гепатит С (HCV-інфекція) становить актуальну проблему охорони здоров'я у зв'язку з її поширеністю в популяції, високою частотою формування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, розвитком запалених проявів, що становлять складнощі в діагностуванні захворювання та його лікуванні [1,11,17–19].

Поширеність HCV-інфекції серед жінок репродуктивного віку в більшості західних країн варіюється в межах від 0,5% до 4,8% [14,19]. Хронічний гепатит С з мінімальним або слабким ступенем активності практично не впливає на перебіг вагітності. Ризик її невиношування, ускладнень у процесі вагітності та пологів, вроджених аномалій плода та інших несприятливих результатів не перевищує такого у вагітних без хронічного гепатиту. Однак наявність у вагітної хронічного вірусного гепатиту високого ступеня запальної активності та/або холестазу, особливо цирозу печінки у фазі декомпенсації, а також інших обтяжливих факторів призводять до розвитку прееклампсії, екскреторного гепатозу, невиношування вагітності та життєво небезпечних ускладнень під час пологів [2,3,6]. Деякі дослідження схилиються до висновку про відсутність їхнього негативного впливу на внутрішньоутробне інфікування внаслідок підвищення рівня вірусемії в III триместрі гестаційного періоду та зростаючий ризик інфікування дитини під час пологів [3,7].

Інші джерела свідчать, що серед жінок із реплікативними формами HCV-інфекції у 2,8% випадків із високим вірусним навантаженням, помірним ступенем активності гепатиту відбувся викидень на 18-му тижні гестації. Наступна вагітність через 2 роки, що перебігала на тлі терапії, з мінімальними показниками цитолізу та помірним вірусним навантаженням у III триместрі закінчилася народженням здорової неінфікованої дитини [2,8,15].

Існують підтвердження про несприятливий вплив HCV-інфекції на структуру і функції плаценти. У вагітних, крім патологічного процесу в гепатобіліарній системі, відзначаються порушення функції плаценти, зокрема її патологія, зумовлена морфологічними і функціональними змінами (порушенням мікроциркуляції та згортальної системи крові). Унаслідок порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів плаценти частими ускладненнями вагітності та пологів у HCV-інфікованих жінок є ранні

гестози, загроза переривання, внутрішньоутробна гіпоксія плода, самовільні викидні в різні терміни гестації, передчасні пологи, первинна слабкість пологової діяльності, анемія вагітних, синдром затримки розвитку та гіпотрофія плода [4–6,9,11,16].

Плацента є найважливішим органом під час вагітності для надійного внутрішньоутробного росту та розвитку плода, і не секрет, що провідним чинником ризику перинатальної захворюваності та смертності є плацентарна недостатність (ПН) [12]. Встановлення особливостей впливу різних факторів на розвиток ПН дає змогу науково прогнозувати її розвиток і формувати групи вагітних із ризиком розвитку ПН на ранніх термінах гестації. Ряд науковців показує, що HCV-інфекція може інфікувати трофобласти, культивовані *in vitro*, і різко змінювати ультраранню структуру клітин, а це може призвести до плацентарної недостатності [10,12,20].

Раннє виявлення маркерів і створення моделей прогнозування, що асоціюються з функціональною недостатністю фетоплацентарного комплексу (ФПК) і ускладненнями індукованої вагітності, дають змогу їх вчасно діагностувати і провести своєчасну коригувальну терапію. Ультразвукові, доплерометричні та біохімічні показники в поєднанні з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, соматичного статусу і перебігу вагітності дають змогу прогнозувати ризик розвитку ПН на ранніх термінах гестації [10].

Результати аналізу літератури доводять, що сучасною тенденцією є не стільки вміння своєчасно виявляти порушення перебігу вагітності, скільки можливість передбачати їхнє виникнення, розробляти і впроваджувати високоефективні превентивні технології, спираючись на розуміння патогенетичних механізмів формування ймовірних несприятливих наслідків для плода.

Мета дослідження – вивчити функціональний стан ФПК протягом вагітності на тлі HCV-інфекції.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективний клініко-статистичний аналіз функціонального стану ФПК протягом вагітності в 40 жінок (основна група, ОГ) із HCV-інфекцією на базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за період 2020–2021 рр. Контрольну групу (КГ) становили 50 здорових вагітних

Таблиця 1

Фетометричні показники в II триместрі вагітності в обстежених жінок (мм, М±m)

Показник	Група вагітних				p
	КГ (n=50)		ОГ (n=40)		
	абс.	±m	абс.	±m	
Біпаріетальний розмір (мм)	53,12	1,39	51,00	1,24	>0,05
Об'єм живота (мм)	163,84	4,79	159,68	2,69	>0,05
Стегнова кістка (мм)	36,08	1,07	34,54	0,74	>0,05

жінок. Оцінено функціональний стан плаценти за результатами ультразвукового та гормонального дослідження.

Методи оцінювання функціонального стану системи «мати–плацента–плід»: гормонсинтезуючу функцію ФПК оцінено за дослідженням рівня ключових регуляторних гормонів цієї системи – естрадіолу (Е2), естріолу (Е3), кортизолу (Кр), плацентарного лактогену (ПЛ), прогестерону (ПГ), а також хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ).

Ехографічні та доплерометричні дослідження виконано з використанням ультразвукових апаратів «sonoDIAGNOST-360» фірми «Philips» (Нідерланди) та «Aloka SSD-2000» (Японія). У II–III триместрах вагітності за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) визначено похідні фетометричні показники: біпаріетальний розмір (БПР) голівки, враховано товщину і локалізацію плаценти, кількість навколоплодових вод, особливу увагу приділено ступеню зрілості плаценти. Доплерометрію матково–плацентарно–плодового кровообігу (МППК) виконано з 28 тижнів, підраховано такі показники: систоло-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку (СДВ КШК) в артерії пуповини (АП), маткових артеріях (МА), середньо-мозковій артерії (СМА) плода та індекс резистентності (ІР).

Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0» [13].

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

Результати дослідження та їх обговорення

Показники функціонального стану плода вивчено в динаміці у першій (11–12 і 18–20 тижнів) та другій (29–32 та 38–40 тижнів) поло-

вині вагітності. Ці терміни визначено у зв'язку з особливостями функціонального стану ФПК у цей період вагітності. Для цього використано найінформативніші методи оцінювання функціонального стану ФПК та проведено комплексний методологічний підхід, що включав динаміку ехографічних і фетометричних змін, а також основні клініко-лабораторні показники, саме такий підхід дав змогу найякісніше оцінити ступінь порушень у системі «мати–плід».

За даними УЗД, після аналізу куприко-тім'яного розміру (КТР) голівки плода в 11–12 тижнів вагітності у жінок КГ та ОГ цей показник не відрізнявся ($p > 0,05$). Фетометричні показники у II триместрі вагітності (18–20 тижнів) (табл. 1) достовірно не відрізнялися між вагітними КГ та ОГ – БПР мав різницю не більше 2 мм, об'єм живота – не більше 4 мм, а стегнова кістка – не більше 2 мм ($p > 0,05$).

Але вивчення показників функціонального стану плода у вагітних ОГ вже в 18–20 тижнів показало в одиничних випадках виражену тахікардію – 1 (2,5%) випадок. Показовим є те, що до цього ж терміну в ОГ у 2 (5,0%) жінок спостерігалися субкомпенсовані дихальні рухи плода (1 або більше епізодів тривалістю 30–59 с; нормальна форма і частота в межах 45–60 за хвилину) та субкомпенсована рухова активність (1 епізод генералізованих рухів із декількома епізодами ізольованих рухів).

Зміни в плаценті протягом II триместру (табл. 2) у КГ вагітних не спостерігалися.

У 3 (7,5%) вагітних ОГ відмічалася патологія плаценти (варикоз судин, гіперехогенні включення, гіпертрофія плаценти та гіпотрофія плаценти, патологія міометрія в зоні плацентациї), нормальний стан плаценти був у 37 (92,5%) випадках, що було достовірно менше порівняно з вагітними КГ – 50 (100,0%); $p < 0,05$. У 18–20 тижнів в ОГ було 2 (5,0%) випадки II ступеня зрілості та 38 (95,0%) випадків I ступеня, на відміну від КГ, у якій спостеріга-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Особливості плаценти в II триместрі вагітності в обстежених жінок (абс., %)

Таблиця 2

Показник	КГ (n=50)	ОГ (n=40)	p
Норма	50 (100,0)	37 (92,5)	<0,05
Патологічні зміни плаценти	–	3 (7,5)	>0,05
Товщина плаценти (M±m, мм)	22,84±0,61	23,21±0,54	>0,05
I ступінь зрілості	50 (100,0)	38 (95,0)	>0,05
II ступінь зрілості	–	2 (5,0)	>0,05
Багатоводдя	–	5 (12,5)	>0,05
Маловоддя	–	2 (5,0)	>0,05

Ендокринологічні показники у 18–20 тижнів вагітності в обстежених жінок (M±m)

Таблиця 3

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=40)	
Естрадіол (нмоль/л)	33,7±1,4	26,3±2,7	<0,05
Прогестерон (нмоль/л)	205,4±4,8	159,3±14,6	<0,05
Хоріонічний гонадотропін людини (мМЕ/мл)	52,8±5,3	39,2±4,6	<0,05
Плацентарний лактоген (нмоль/л)	79,5±7,1	80,9±13,2	>0,05
Естріол (нмоль/л)	28,5±1,3	28,4±2,2	0,05
Кортизол (нмоль/л)	529,6±1,5	541,2±18,5	>0,05

лися випадки лише I ступеня зрілості плаценти, але ці дані були недостовірними ($p > 0,05$). Товщина плаценти в II триместрі в КГ становила $22,84 \pm 0,61$ мм проти $23,21 \pm 0,54$ мм в ОГ вагітних, і істотних відмінностей не відмічалось ($p > 0,05$). Закономірність виявлялася в оцінюванні об'єму навколоплодових вод: у II триместрі у вагітних ОГ багатоводдя спостерігалось значно частіше (5 (12,5%) випадків) порівняно з маловоддям (2 (5,0%) випадки), у КГ змін об'єму навколоплодових вод взагалі не виявлено ($p > 0,05$). Достовірні розходження з боку гемодинамічних показників у матково-плацентарному кровообігу до цього терміну вагітності були відсутні ($p > 0,05$).

Гормони ПГ, Е2 та ХГЛ мають велике значення для фізіологічного перебігу вагітності і нормального розвитку плода, вони забезпечуються комплексом гормональних змін, які розвиваються в системі «мати–плацента–плід», що формується під час прогресуючої вагітності. Кількісне визначення гормонів цієї системи є основою для виявлення порушення функції ФПК і стану плода. З цим пов'язана наша цікавість про гормональні зміни в групах дослідження. Дані про динаміку основних гормонів

у сироватці крові обстежених жінок наведено в таблиці 3.

За даними дослідження, у вагітних ОГ з 18-го тижня відзначалося достовірне зниження секреції ПГ ($159,3 \pm 14,6$ нмоль/л проти $205,4 \pm 4,8$ нмоль/л у КГ; $p < 0,05$) та ХГЛ ($39,2 \pm 4,6$ мМЕ/мл проти $52,8 \pm 5,3$ мМЕ/мл; відповідно). Клінічно це проявлялось у симптомах загрози переривання вагітності. Е2 у сироватці крові характеризує стан функції ФПК. У вагітних ОГ з 18-го тижня вагітності рівень Е2 достовірно був нижчим ($26,3 \pm 2,7$ нмоль/л), ніж у КГ ($33,7 \pm 1,4$ нмоль/л, $p < 0,05$). Синхронне зниження рівня ПГ та Е2 спостерігалось за загрози переривання вагітності на тлі кров'янистих виділень, що свідчило про клінічні прояви ПД.

Плацентарний лактоген синтезується тільки клітинами трофобласту. Наявність лише одного джерела його синтезу дає змогу використовувати ПЛ для діагностики функціонального стану плаценти. За даними таблиці 3, у вагітних ОГ рівень ПЛ на 18-му тижні був практично однаковим ($80,9 \pm 13,2$ нмоль/л) порівняно з вагітними КГ ($79,5 \pm 7,1$ нмоль/л, $p > 0,05$).

Отже, результати проведеного гормонального дослідження функціонального стану пла-

Фетометричні показники у 29–32 тижні вагітності в обстежених жінок (M±m)

Таблиця 4

Показник	Група вагітних				p
	КГ (n=50)		ОГ (n=40)		
	абс.	±m	абс.	±m	
Біпаріетальний розмір (мм)	80,48	0,99	78,2	1,16	>0,05
Об'єм живота (мм)	261,60	3,24	240,24	3,03	<0,05
Стегнова кістка (мм)	60,16	0,98	60,32	0,87	>0,05

Ехографічні особливості плаценти у 29–32 тижні вагітності в обстежених жінок (абс., %)

Таблиця 5

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=40)	
Норма	49 (98,0)	35 (87,5)	<0,05
Патологічні зміни плаценти	1 (2,0)	5 (12,5)	<0,05
Товщина плаценти (M±m, мм)	31,40±0,55	32,67±1,16	>0,05
I ступінь зрілості	44 (88,0)	27 (67,5)	>0,05
II ступінь зрілості	6 (12,0)	11 (22,0)	<0,05
III ступінь зрілості	–	2 (5,0%)	>0,05
Багатоводдя	1 (2,0)	6 (12,5%)	<0,05
Маловоддя	–	2 (5,0)	>0,05

центи свідчать, що розвиток фізіологічної вагітності супроводжується прогресивним синхронним збільшенням секреції ПГ, Е2, ПЛ. У вагітних ОГ рівень ПГ та Е2 достовірно нижчий, ніж у КГ. Це дає підстави для зарахування вагітних із НСV-інфекцією до групи високого ризику щодо розвитку первинної ПД і невиношування. У зв'язку з цим гормонодіагностику функціонального стану ФПК слід рекомендувати всім вагітним із НСV-інфекцією.

За результатами підсумкового оцінювання функціонального стану ФПК у вагітних ОГ виявлено, що задовільний стан системи «мати–плацента–плід» був у 36 (90,0%) жінок, компенсована ПД відзначалася в 3 (7,5%) випадків, а субкомпенсована – в 1 (2,5%) жінки.

Фетометричні зміни на 29–32-му тижнях в обстежених вагітних мали достовірне розходження лише по одному показнику – об'єм живота (мм): 240,24±3,03 мм в ОГ проти 261,60±3,24 мм в КГ; p<0,05 (табл. 4).

Аналізуючи дані біофізичного профіля плода за УЗД, слід зазначити, що на 29–32-му тижнях синдром затримки росту плода (ЗРП) спостерігався у 2 (5,0%) випадках; порушення серцевої діяльності плода – в 3 (7,5%) спосте-

реженнях, субкомпенсовані форми порушень дихальних рухів плода та його рухової активності – у 4 (10,0%) випадках.

Після 29-го тижня достовірно почала збільшуватися кількість порушень із боку структури плаценти, що прогресивно наростали до кінця вагітності. У КГ лише в 1 (2,0%) вагітної відмічалися патологічні зміни в плаценті, а в ОГ – у 5 (12,5%) жінок; p<0,05 (табл. 5).

Після 29-го тижня дозрівання випереджало на 1 позицію термін гестації в КГ лише в 6 (12,0%) випадках, тоді як у вагітних ОГ цей показник досягав 11 (22,0%) випадків (p<0,05), і навіть дозрівання випереджало на 2 позиції термін гестації у 2 (5,0%) випадках. Товщина плаценти на 29–32-му тижнях у КГ становила 31,40±0,55 мм та не мала достовірних відмінностей від цього показника в ОГ – 32,67±1,16 мм (p>0,05), а от різниця в об'ємі навколоплодових вод достовірно відрізнялася (p<0,05), якщо в КГ був лише 1 (2,0%) випадок багатоводдя, то в ОГ – 16 (12,5%) випадків (p<0,05), а також кількість маловоддя – до 2 (5,0%) випадків. Відповідно до підсумкової оцінки стану ФПК на 29–32-му тижнях, рівень компенсованих порушень у системі «мати–плацента–плід» ста-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

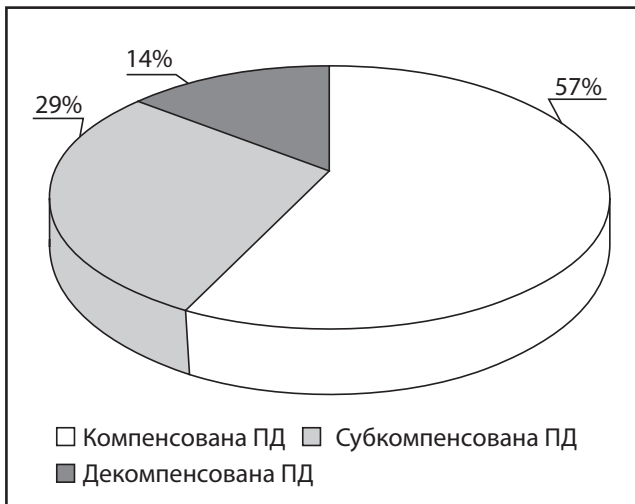


Рис. 1. Стан фетоплацентарного комплексу у 29–32 тижні вагітності в жінок основної групи (n=7), %

новив 4 (57,1%) випадки; у 2 (28,6%) випадках відзначалася субкомпенсована ПД, в 1 (14,3%) випадку – декомпенсована ПД (рис. 1).

Одним із патогенетичних механізмів розвитку ПД є порушення матково–плацентарного і фетоплацентарного кровотоку, що призводить до хронічної гіпоксії, порушення стану плода і розвитку синдрому ЗРП. Порушення в МППК у цей термін гестації характеризувалися посиленням кровотоку: СДВ КШК в АП – з $3,8 \pm 0,07$ в КГ до $5,2 \pm 0,2$ в ОГ; ІР – з $0,8 \pm 0,5$ в КГ до $1,4 \pm 0,1$ в ОГ ($p < 0,05$); а в МА – з $1,8 \pm 0,1$ в КГ до $2,3 \pm 0,1$ в ОГ; ІР – з $0,4 \pm 0,01$ в КГ до $0,8 \pm 0,01$ в ОГ ($p < 0,05$) на тлі зниження кро-

вотуку в СМА плода з $6,7 \pm 0,05$ в КГ до $5,1 \pm 0,2$ в ОГ, ІР – з $0,7 \pm 0,05$ в КГ до $0,3 \pm 0,02$ в ОГ ($p < 0,05$), (табл. 6).

Розглядаючи ендокринологічні зміни на 29–32-му тижнях вагітності, слід зазначити, що з 29 тижнів рівень ПГ у вагітних ОГ становив $410,5 \pm 39,3$ нмоль/л і був достовірно нижчим ($p < 0,05$), ніж у вагітних КГ – $578,2 \pm 26,5$ нмоль/л. На думку авторів статті, це можна пояснити тим, що в ці терміни ФПК продовжує знаходитися в стані напруження. Клінічно це проявляється в симптомах загрози передчасних пологів. Дані про динаміку основних гормонів у сироватці крові обстежених жінок наведено в таблиці 7.

З 29-го тижня рівень Е2 у вагітних ОГ достовірно відрізнявся від показника в КГ ($25,6 \pm 1,3$ нмоль/л в ОГ проти $51,2 \pm 0,7$ нмоль/л в КГ; $p < 0,05$). Найбільш виражений характер мала різниця рівня Е3 та Кр у сироватці крові ОГ вагітних відносно КГ, що виявлялася зниженням рівня Е3 (до $86,4 \pm 5,2$ нмоль/л в ОГ проти $98,4 \pm 2,6$ нмоль/л в КГ; $p < 0,05$) на тлі одночасного збільшення вмісту Кр (до $751,1 \pm 18,6$ нмоль/л в ОГ проти $625,6 \pm 18,4$ нмоль/л в КГ; $p < 0,05$).

Зміни функціонального стану ФПК на 29–32-му тижнях мали ще більш виражений характер, про що засвідчили результати досліджень: збільшилася частота ранньої форми

Таблиця 6
Матково-плацентарно-плодовий кровообіг у 29–32 тижні вагітності в обстежених жінок (M±m)

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=40)	
Систолю-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в артерії пуповини	$3,8 \pm 0,07$	$5,2 \pm 0,2$	$< 0,05$
Індекс резистентності в артерії пуповини	$0,8 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,1$	$< 0,05$
Систолю-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в середньо-мозковій артерії	$6,7 \pm 0,05$	$5,1 \pm 0,2$	$< 0,05$
Індекс резистентності в середньо-мозковій артерії	$0,7 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,02$	$< 0,05$
Систолю-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в маткових артеріях	$1,8 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$< 0,05$
Індекс резистентності в маткових артеріях	$0,4 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,01$	$< 0,05$

Таблиця 7
Ендокринологічні показники у 29–32 тижнів вагітності в обстежених жінок (M±m)

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=40)	
Естрадіол (нмоль/л)	$51,2 \pm 0,7$	$25,6 \pm 1,3$	$< 0,05$
Естріол (нмоль/л)	$98,4 \pm 2,6$	$86,4 \pm 5,2$	$< 0,05$
Прогестерон (нмоль/л)	$578,2 \pm 26,5$	$410,5 \pm 39,3$	$< 0,05$
Кортизол (нмоль/л)	$625,6 \pm 18,4$	$751,1 \pm 18,6$	$< 0,05$
Хоріонічний гонадотропін людини (мМЕ/мл)	$17,9 \pm 2,4$	$14,3 \pm 2,8$	$> 0,05$
Плацентарний лактоген (нмоль/л)	$231,4 \pm 16,2$	$190,4 \pm 14,6$	$< 0,05$

Таблиця 8

Матково-плацентарно-плодовий кровообіг у 38–40 тижнів вагітності в обстежених жінок (M±m)

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=33)	
Систолю-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в артерії пуповини	3,7±0,15	7,4±0,4	<0,01
Індекс резистентності в артерії пуповини	0,7±0,09	1,9±0,1	<0,01
Систолю-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в середньо-мозковій артерії	6,7±0,4	3,4±0,3	<0,01
Індекс резистентності в середньо-мозковій артерії	0,8±0,05	0,4±0,01	<0,01
Систолю-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в маткових артеріях	1,7±0,2	3,4±0,3	<0,01
Індекс резистентності в маткових артеріях	0,5±0,02	1,0±0,02	<0,01

Таблиця 9

Ендокринологічні показники в 38–40 тижнів вагітності в обстежених жінок (M±m)

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=33)	
Естрадіол (нмоль/л)	65,3±0,6	45,4±1,9	<0,01
Естріол (нмоль/л)	57,8±1,8	28,3±2,0	<0,01
Прогестерон (нмоль/л)	607,2±17,3	404,5±12,6	<0,01
Кортизол (нмоль/л)	660,1±13,7	815,4±14,5	<0,01
Плацентарний лактоген (нмоль/л)	265,9±19,8	200,4±12,5	<0,01

ЗРП та порушення його дихальної і рухової активності; передчасне дозрівання плаценти, збільшення випадків зміни об'єму новколо- плодових вод і наростання гормональної недостатності ФПК, а також поява гемодинамічних порушень. Звісно, проведення адекватної сучасної медикаментозної корекції такої ситуації повинно попередити акушерські та перинатальні ускладнення.

Передчасними пологами (до 37 тижнів) вагітність закінчилася в 7 (17,5%) жінок ОГ, тоді як у вагітних КГ пологи відбувалися у термін від 38 до 40 тижнів. В 1 вагітній ОГ відбулися передчасні пологи на 34-му тижні гестації та інтранатальна загибель плода внаслідок тугого обвивання пуповини.

За даними УЗД плаценти на 38–40-му тижнях вагітності, патологічні зміни спостерігалися достовірно більше в ОГ – 7 (21,2%) випадків проти 2 (4,0%) випадків у КГ (p<0,05), а багатоводдя виявлялося також у вагітних ОГ достовірно частіше, ніж у жінок КГ, – 9 (27,3%) випадків проти 1 (2,0%) випадку, відповідно (p<0,001). Маловоддя зустрічалося лише в поодиноких випадках – 1 (3,0%) жінка ОГ.

Водночас із вищезазначеними змінами відзначалося подальше наростання порушень матково–плацентарно–плодового кровотоку, що підтверджувалося зниженням коефіцієнта достовірності з 0,05 у 29–32 тижні до 0,01 у 38–40 тижнів (табл. 8).

Ендокринологічні порушення також змінилися: зменшився рівень Е2 (до 45,4±1,9 нмоль/л в ОГ проти 65,3±0,6 нмоль/л в КГ; p<0,05), Е3 (до 28,3±2,0 нмоль/л проти 57,8±1,8 нмоль/л, відповідно; p<0,01), ПГ (до 499,4±11,6 нмоль/л проти 604,2±16,3 нмоль/л, відповідно; p<0,05) і ПЛ (до 201,4±12,4 нмоль/л проти 263,4±18,8 нмоль/л, відповідно; p<0,05), збільшився вміст Кр (до 812,4±16,7 нмоль/л проти 651,6±14,6 нмоль/л, відповідно; p<0,01) (табл. 9).

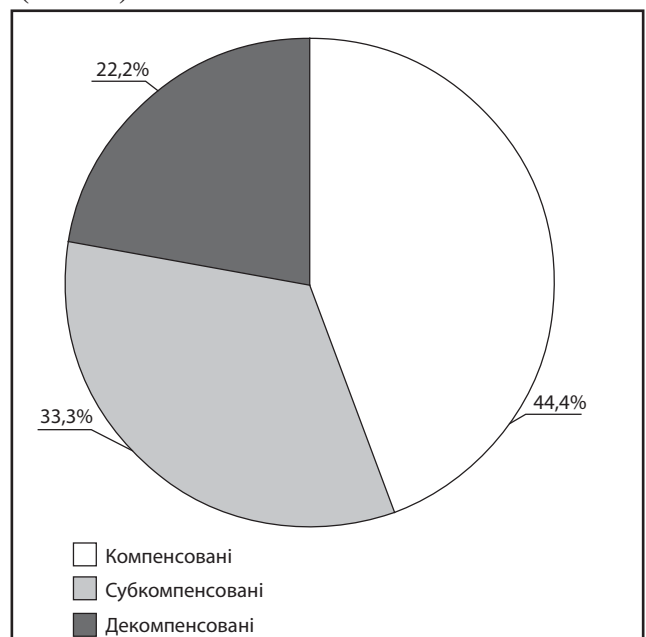


Рис. 2. Стан фетоплацентарного комплексу в 38–40 тижнів вагітності в жінок основної групи, n=9 (%)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

За результатами загального оцінювання стану ФПК у 38–40 тижнів, компенсовані ехографічні зміни ФПК зустрічалися в 4 (44,4%) випадках, субкомпенсовані — у 3 (33,3%), декомпенсовані — у 2 (22,2%) жінок ОГ (рис. 2).

Отже, функціональний стан ФПК у вагітних із HCV-інфекцією напередодні розродження характеризується високим рівнем передчасного дозрівання плаценти та змінами об'єму навколоплодових вод, за рахунок чого з'являються суттєві гемодинамічні і ендокринологічні порушення, переважно субкомпенсованого характеру, але в деяких випадках і декомпенсованого, що спричиняє порушення з боку функціонального стану плода та високу частоту асфіксії різного ступеня тяжкості та ЗРП у цій групі жінок. Формування та функціональний стан ФПК у вагітних цієї групи супроводжуються значним рівнем порушень із боку функціонального стану плода, які починаються на 18–20-му тижнях, та максимальні зміни мають напередодні розродження; плаценти (дозрівання випереджає

термін гестації, об'єму навколоплодових вод) на тлі виражених гемодинамічних (посилення кровотоку в 2 рази в АП, в МА за одночасного зниження у 2 рази в СМА плода) та ендокринологічних порушень (зниження вмісту ЕЗ — у 2 рази, ПГ — в 1,5 раза, ХГЛ і ПЛ — на чверть, на тлі збільшення рівня Кр — на 25,0%).

Висновки

Особливості функціонального стану ФПК у вагітних із HCV-інфекцією перед розродженням характеризуються порушенням плодової гемодинаміки: підвищення ІР у МА до $1,9 \pm 0,1$ та в АП до $3,4 \pm 0,3$, що свідчить про початок напруження компенсаторних реакцій. Найвні характерні дисгормональні порушення: прогресивне зменшення рівня Е2 і Е3 до $45,4 \pm 1,9$ нмоль/л і $28,3 \pm 2,0$ нмоль/л; ПЛ — до $200,4 \pm 12,5$ нмоль/л; ПГ — до $404,5 \pm 12,6$ нмоль/л, а також збільшення вмісту Кр — до $815,4 \pm 14,5$ нмоль/л.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. (2018). Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 27 (4): 572–583. doi: b10.1177/0961203317731532.
- Barritt AS, Jhaveri R. (2018). Treatment of Hepatitis C during Pregnancy—Weighing the Risks and Benefits in Contrast to HIV. *Current HIV/AIDS reports*. 15 (2): 155–161. doi: b10.1007/s11904-018-0386-z.
- Chappell CA, Hillier SL, Crowe D, Meyn LA, Bogen DL, Krans EE. (2018). Hepatitis C Virus Screening Among Children Exposed During Pregnancy. *Pediatrics*. 141 (6): e20173273. doi: b10.1542/peds.2017-3273.
- Chilaka VN, Konje JC. (2021). Viral Hepatitis in pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 256: 287–296. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.052>.
- Compagnone A, Catenazzi P, Riccardi R, Zuppa AA. (2019). Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Minerva pediatrica*. 71 (2): 174–180. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.04898-3>.
- Dibba P, Cholankeril R, Li AA, Patel M et al. (2018). Hepatitis C in Pregnancy. *Diseases (Basel, Switzerland)*. 6 (2): 31. doi: b10.3390/diseases6020031.
- El-Shabrawi M, Kamal NM, Mogahed EA, Elhousseini MA, Aljabri MF. (2019). Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. *Archives of medical science: AMS*. 16 (6): 1360–1369. doi: b10.5114/aoms.2019.83644.
- Epstein RL, Sabharwal V, Wachman EM, Saia KA, Vellozzi C, Hariri S, Linas BP. (2018). Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus: Defining the Cascade of Care. *The Journal of pediatrics*. 203: 34–40.e1. doi: b10.1016/j.jpeds.2018.07.006.
- Freriksen J, van Seyen M, Judd A, Gibb DM, Collins IJ, Grupink R et al. (2019). Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation — implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 50 (7): 738–750. <https://doi.org/10.1111/apt.15476>.
- García-Romero CS, Guzman C, Cervantes A, Cerbón M. (2019). Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. *Annals of hepatology*. 18 (4): 553–562.
- Gowda C, Smith S, Crim L, Moyer K, Sánchez PJ, Honegger JR. (2021). Nucleic Acid Testing for Diagnosis of Perinatally Acquired Hepatitis C Virus Infection in Early Infancy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 73 (9): e3340–e3346. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa949>.
- Huang QT, Hang LL, Zhong M, Gao YF, Luo ML, Yu YH. (2016). Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: a meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 95: 35.
- Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 3: 41–45.
- Public Health Center. (2018). Hepatitis C in Ukraine: epidemiological characteristics and severity assessment.
- Ragusa R, Corsaro LS, Frazzetto E, Bertino E, Bellia MA, Bertino G. (2020). Hepatitis C Virus Infection in Children and Pregnant Women: An Updated Review of the Literature on Screening and Treatments. *AJP reports*. 10 (1): e121–e127. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709185>.
- Rahim MN, Pirani T, Williamson C, Heneghan MA. (2021). Management of pregnancy in women with cirrhosis. *United European gastroenterology journal*. 9 (1): 110–119. <https://doi.org/10.1177/2050640620977034>.
- Razavi H. (2020). Global epidemiology of viral hepatitis. *Gastroenterology Clinics*. 49 (2): 179–189.
- Roudot-Thoraval F. (2021). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 45 (3): 101596. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.101596>.
- World Health Organization. (2017). Global hepatitis report 2017: World Health Organization. URL: https://reliefweb.int/report/world/global-hepatitis-report-2017?gclid=Cj0KCCQ-jwi7GnBhDXARIsAFVH4kONqL-Zm6m7CCmw0TiT9dBzPzX-fGKGzaKx8NKoh-AeqdCcU9xLV0gaAiqzEALw_wcB.
- Zhang Y, Chen J, Liao T, Chen S, Yan J, Lin X. (2020). Maternal HBsAg carriers and pregnancy outcomes: A retrospective cohort analysis of 85,190 pregnancies. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 20: 1–9.

Відомості про авторів:

Запопадна Юлія Миколаївна — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5494-4064>.

Стаття надійшла до редакції 03.04.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.173:618.14-006.36-618.39-053.31-071.1-092.12

О.М. Прощенко, Д.О. Говсєєв

Гістеректомія в період менопаузального переходу як предиктор метаболічних порушень

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 43-48; doi 10.15574/PP.2023.95.43

For citation: Proshchenko OM, Govsieiev DO. (2023). Hysterectomy during the menopausal transition as a predictor of metabolic disorders. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 43-48. doi: 10.15574/PP.2023.95.43.

Хоча дані про зниження функції яєчників після гістеректомії (ГЕ) зустрічаються в літературних джерелах, проте характер змін гормонального та метаболічного профілю, його хронологічна послідовність, питання взаємозв'язку з розвитком метаболічного синдрому (МС), навіть у випадку збереження яєчникової тканини, висвітлені суперечливо та фрагментарно, що і стало поштовхом до проведення цього дослідження.

Мета — оцінити ризик метаболічних порушень після ГЕ в періоді менопаузального переходу.

Матеріали та методи. Проведено комплексну оцінку віддалених наслідків ГЕ у 160 жінок у віці менопаузального переходу. Оцінку параметрів метаболічного гомеостазу проведено до операції та в динаміці після хірургічного втручання (через 12 місяців). Фактори ризику виявлено під час загальноклінічного огляду, на основі анамнестичних даних. В обстежених жінок оцінено показники вуглеводного і ліпідного обміну. Критерії залучення: вік менопаузального переходу, ГЕ з приводу доброякісної патології матки, згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Результати. Аналіз показників вуглеводного обміну виявив підвищення індексу НОМА-ІR та постпрандіального рівня глюкози, зміни ліпідограма. За результатами зіставлення клінічної симптоматики та лабораторних методів дослідження у 34,37% випадках відмічалось формування МС через рік після ГЕ. На основі багатфакторного аналізу з використанням бінарної логістичної регресії статистично значущими виявилися такі фактори ризику метаболічних порушень: високий індекс маси тіла, окружність талії вище 80 см, вік від 45, клімактеричний синдром, ГЕ.

Висновки. Високий індекс маси тіла, окружність талії вище 80 см, наявність ознак клімактеричного синдрому, ГЕ і вік від 45 років пов'язані з розвитком метаболічних порушень у віддаленому післяопераційному періоді, а їхній сукупний вплив збільшує ризик їхнього розвитку. Ці фактори на передопераційному етапі можуть слугувати прогностичними маркерами метаболічних порушень у віддаленому післяопераційному періоді.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: міома матки, клімактеричний синдром, метаболічний синдром, гістеректомія, естрогензалежні стани жіночого організму, перинатальні втрати в анамнезі, індекс маси тіла.

Hysterectomy during the menopausal transition as a predictor of metabolic disorders

O.M. Proshchenko, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Although data on the decrease in ovarian function after hysterectomy (GE) are found in literature sources, the nature of changes in the hormonal and metabolic profile, its chronological sequence, the issue of the relationship with the development of metabolic syndrome (MS), even in the case of preservation of ovarian tissue, remain controversial and fragmented, which served as an impetus for conducting this study.

Purpose — to assess the risk of metabolic disorders after GE during the menopausal transition.

Materials and methods. A comprehensive assessment of the long-term consequences of GE was carried out in 160 women of the menopausal transition age. Metabolic homeostasis parameters were evaluated before surgery and in dynamics after surgical intervention (after 12 months). Risk factors were identified during a general clinical examination, based on anamnestic data. Indicators of carbohydrate and lipid metabolism were evaluated in the examined women. Inclusion criteria: the age of the menopausal transition, GE due to benign uterine pathology, the patient's consent to participate in the research.

Results. Analysis of carbohydrate metabolism indicators showed an increase in the HOMA-IR index and postprandial glucose level, changes in the lipid profile. When comparing clinical symptoms and laboratory research methods, in 34.37% of cases, the formation of MS was noted one year after GE. Based on multivariate analysis using binary logistic regression, the following risk factors for metabolic disorders were found to be statistically significant: high body mass index, waist circumference above 80 cm, age older than 45, climacteric syndrome, GE.

Conclusions. A high body mass index, a waist circumference greater than 80 cm, the presence of signs of the climacteric syndrome, GE and age older than 45 years show the association with the development of metabolic disorders in the distant postoperative period, and their combined effect increases the risk of their development. These factors at the preoperative stage can serve as prognostic markers of metabolic disorders in the distant postoperative period.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: uterine fibroids, climacteric syndrome, metabolic syndrome, hysterectomy, estrogen-dependent conditions of the female body, perinatal losses in history, body mass index.

Міома матки, гіперпластичні процеси менометрія, аденоміоз, гормонзалежні процеси молочних залоз — це далеко не повний перелік неухильного зростання естрогензалеж-

них станів жіночого організму, а це зберігає актуальність пошуку альтернативних підходів у сучасній оперативній гінекології. Незважаючи на пріоритети органозберігаючих оперативних

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

втручань у лікуванні цих процесів, більшість зарубіжних і вітчизняних літературних джерел висвітлюють думку, що в жінок у періоді менопаузального переходу методом вибору є гістеректомія (ГЕ) з опортуністичною сальпінгектомією. Частка якої є найвищою у світі серед усіх оперативних гінекологічних втручань і у Великій Британії становить 25%, у США — 36%, при цьому у 75% осіб віком до 50 років [8,12,16,25]. Така частота ГЕ викликає наукову зацікавленість і потребує розроблення певних практичних настанов щодо профілактики ряду соматичних захворювань, які можуть розвиватися у віддаленому післяопераційному періоді [19,22]. У дослідженнях останніми десятиріччями серед практиків і науковців домінує думка, що ГЕ несприятливо впливає на багато аспектів життя жінки та її фізичного і психічного здоров'я, розвивається рання менопауза в репродуктивному віці, зростає частка обмінно-ендокринних змін, надмірної ваги, порушення ліпідного та вуглеводного обміну, остеопорозу, а також підвищується ризик серцево-судинних захворювань [6,15,17,21]. Причому реєструються зміни ендокринних параметрів, обмінної регуляції, коагуляційних маркерів і психологічного статусу пацієнток після ГЕ зі збереженою яєчниковою тканиною. Патогенетичний механізм розвитку цих ризиків після ГЕ не однозначний. Традиційною залишається гіпотеза можливих механізмів порушення кровотоку яєчників від власне яєчникових зв'язок при ГЕ, що може призводити до передчасної недостатності яєчників [3]. Після ГЕ знижується кровотік в яєчниках і відмічається низький рівень статевих стероїдів у яєчниках [11,27]. А естрогени, як відомо, володіють кардіопротективним ефектом. Однак існують дослідження, що показують незмінну функцію яєчників після ГЕ та сальпінгектомії [9,23]. Інша гіпотеза заснована на зміні реологічних властивостей крові та підвищенні рівня заліза й гематокриту в жінок після ГЕ. Так, рівень гематокриту в жінок значно зростає після 50 років, а це середній вік настання менопаузи. Високий рівень гематокриту збільшує в'язкість крові, що може призводити до ушкодження ендотелію, розриву бляшок через тиск зсуву на стінку судини та утворення тромбу за рахунок агрегації еритроцитів [4,7]. Підвищення рівня гематокриту також пов'язане зі збільшенням рівня заліза та феритину, які є прооксидантними кофакторами, пов'язаними з утворенням гідроксирадикалів і прогресуванням атеросклерозу [2].

Рівні феритину в сироватці крові підвищуються в жінок у постменопаузі, і ця висхідна крива майже збігається з кривою зростання рівня захворюваності на серцево-судинні захворювання після менопаузи [14]. А у жінок після ГЕ перед природною менопаузою може спостерігатися більш раннє підвищення гематокриту та запасів заліза, ніж у тих, у кого тривають менструації, що підвищує ризик ранніх серцево-судинних захворювань. Окрім того, матка володіє невстановленою гормональною функцією, зокрема секретією простагландинів, що може впливати на ланки метаболічного гомеостазу. Циклічні зміни в ендометрії необхідні для синтезу високих рівнів простагландинів, у постменопаузі їхній синтез знижений, а з втратою матки ця функція також виключається, відповідно зростають метаболічні порушення. Обсерваційні дослідження показують, що ГЕ перед менопаузою може збільшувати ризик ранніх серцево-судинних захворювань. У когортному дослідженні, проведеному в Кореї за участю 135 575 жінок віком до 50 років, встановлено у групі ГЕ підвищення ризику серцево-судинних захворювань порівняно з групою без ГЕ (коефіцієнт ризику (HR) = 1,25; 95% ДІ: 1,09–1,44; P=002) [28]. Інше дослідження зі Швеції також показує зв'язок ГЕ в жінок віком до 50 років із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань (HR=1,18; 95% ДІ: 1,13–1,23) [13]. Популяційне дослідження з Тайваню свідчить, що жінки, які перенесли ГЕ зі збереженням яєчників у віці до 45 років, мають підвищений ризик інсульту, тоді як не виявлено істотної різниці в ризику серцево-судинних захворювань після 45 років [26].

Віддалені наслідки ГЕ продовжують залишатися предметом наукових дискусій та суперечок. Терміни появи та вираженість симптомів є досить індивідуальними, залежать від преморбідного фону, обсягу оперативного втручання і виникають у певній хронологічній послідовності, формуючи три комплекси порушень: ранні, середньочасові та пізні симптоми. До першої групи слід віднести метаболічні та ендокринні прояви, вегетосудинні порушення та психічні розлади. У подальшому формується наступний симптомокомплекс — генітоуринарні розлади. У більш віддаленому хронологічно періоді спостерігаються прояви більш глибоких і непоправних процесів — остеопороз і патологія системи кровообігу з розвитком та прогресуванням соматичних захворювань [1,5,10,18,20,24].

Не до кінця чіткими та структурованими є питання прогнозування й наступної індивідуальної реабілітації жінок після ГЕ. Характер змін гормонального та метаболічного профілю, його хронологічна послідовність, питання взаємозв'язку з розвитком метаболічного синдрому висвітлені суперечливо та фрагментарно, що і стало поштовхом до проведення цього дослідження.

Мета дослідження — оцінити ризик метаболічних порушень після ГЕ в період менопаузального переходу.

Матеріали та методи дослідження

На базі гінекологічного відділення КНП «Перинатальний центр м. Києва» у період 2015–2021 рр. проведено комплексну оцінку віддалених наслідків хірургічного лікування міоми матки в 160 жінок після ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією з приводу доброякісної патології матки (основна група). Контрольну групу сформовано за рахунок 50 жінок із безсимптомною міомою та збереженою менструальною функцією. Основними показаннями до оперативного лікування була міома матки з ускладненим перебігом. Параметри метаболічного гомеостазу оцінено до операції та в динаміці після хірургічного втручання (через 12 місяців). Фактори ризику виявлено під час загальноклінічного огляду, на основі анамнестичних даних.

Критерії залучення: вік менопаузального переходу, ГЕ з приводу доброякісної патології матки, згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: тяжкі соматичні захворювання, відмова пацієнток від участі в дослідженні.

В обстежених жінок оцінено індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії, виміряно артеріальний тиск, визначено вміст глюкози натще та за 2 години після перорального глюкозотолерантного тесту, рівень глікованого гемоглобіну в сироватці крові та окремі параметри ліпідного обміну: загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди високої щільності, ліпопротеїди низької щільності, коефіцієнт атерогенності.

ІМС за Вгеу вираховувано за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла, кг} / (\text{довжина тіла, м})^2.$$

Статистичний аналіз проведено за допомогою статистичного програмування R (r-project.org, ver. 4.0). Багатофакторний аналіз — бінарна логістична регресія з розрахунком відношен-

ня шансів. Статистично значущими вважалися результати за $p < 0,05$.

Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, узгоджено з комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано медичну документацію: за результатами оцінювання менструальної функції в пацієнток з ГЕ відмічалася більша частка поліменореї та метрорагій, більшість пацієнток не народжували (90 (56,25%) жінок) або народжували тільки один раз (78 (48,6%) жінок), 35 (21,9%) пацієнток мали самовільні викидні в анамнезі, частішим було штучне переривання вагітності — 46 (28,8%) випадків. Серед перенесених гінекологічних захворювань у кожної четвертої пацієнтки домінували запальні процеси додатків (58 (36,25%) жінок) та кісти яєчників (52 (32,5%) жінок), доброякісні процеси шийки матки (66 (41,25%) жінок) та ендометріоз (30 (18,75%) жінок). Серед екстрагенітальних форм на доопераційному етапі відмічалася хронічна анемія (73 (45,6%) жінки) та захворювання шлунково-кишкового тракту (36 (22,5%) випадків), а дисфункція щитоподібної залози, гіподинамія, хронічні стресогенні чинники спостерігалися в кожному п'ятому спостереженні. Інші нозологічні форми генітальної та екстрагенітальної патології виявлялися практично в рівних частках в основній та контрольній групах. Аналіз медичної документації дав змогу виділити такі фактори ризику, які визначали показання до оперативного лікування: пременопаузальний вік, ускладнений перебіг міоми, аномальні маткові кровотечі, резистентні до терапевтичних заходів, поєднання лейоміоми з гормонзалежними станами (гіперплазія ендометрія, аденоміоз).

Отримані нами дані через 12 місяців після оперативного втручання показали таке: нейровегетативні та психоемоційні прояви відмічались у 87 (46,25%) пацієнток, а метаболічні — у 55 (34,37%) пацієнток. Слід зазначити, що у 29 (18,13%) пацієнток уже до операції спостерігалися порушення параметрів метаболічного гомеостазу. Одним із проявів метаболічних розладів були надмірна вага та ожиріння, що поєднувалися з дисліпідемією та інсулінорезистентністю. Порівняння середніх величин

Таблиця

Фактори ризику метаболічних порушень у пацієнток досліджуваних груп (n=160)

Показник	Коефіцієнт регресії	Помилка	Статистична значущість	Відношення шансів
Вік від 45 років	1,770	0,698	0,000	5,900
Окружність талії вище 80 см	1,740	0,748	0,000	5,700
Високий індекс маси тіла	2,010	0,890	0,000	7,500
Ознаки клімактеричного синдрому	0,830	0,729	0,000	2,300
Гістеректомія	1,532	0,874	0,040	4,627
Константа	-4,500	1,611	0,000	0,010

показника ІМТ протягом раннього реабілітаційного періоду в основній групі проти доопераційних показників та даних контрольної групи статистично значущих відхилень не показало. За рік після ГЕ констатовано розвиток і прогресування симптомокомплексу метаболічних порушень із формуванням абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, гіперінсулінемії та дисліпідемії. Надмірна вага асоціюються з вуглеводним дисбалансом та дисліпідемією, які ініціюють розвиток інсулінорезистентності, цукрового діабету; це і обумовило проведення опосередкованої оцінки змін, що проходять під впливом зрушень у гормональному статусі оперованих пацієнток шляхом дослідження відхилень вмісту метаболітів ліпідного обміну та зміни рівня і спектра сироваткових ліпідів та ліпопротеїдів. Частка відхилень параметрів ліпидограми зростала до третини (57 (35,6%) спостережень), рівень ліпопротеїдів низької щільності становив $238,12 \pm 8,12$ мг/дл, рівень тригліцеридів — $181,16 \pm 1,36$ мг/дл, а коефіцієнт атерогенності коливався в межах від $4,74 \pm 2,5$ ум. од до $4,84 \pm 2,4$ ум. од. Також відмічалось підвищення постпрандіального рівня глюкози в сироватці крові за незначного зростання глікемії натще, порушення толерантності до глюкози виявлялося у 55 (34,38%) пацієнток, показник НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) дорівнював $2,7 \pm 0,8$ порівняно з вихідними даними $2,2 \pm 0,6$, рівень глікованого гемоглобіну — $5,98 \pm 0,92$ порівняно з вихідними даними $4,84 \pm 1,06$. У 91 (56,9%) пацієнтки в основній групі ІМТ збільшився на $3,12$ кг/м², тоді як у контрольній групі — на $0,92$ кг/м² ($p < 0,05$).

Фактори ризику розвитку метаболічних порушень, виявлені під час загальноклінічного огляду, збору анамнестичних даних через 1 рік після ГЕ, такі: куріння — 27 (16,88%) жінок в

основній групі проти 8 (16,0%) — у контрольній групі; гіподинамія — 89 (55,63%) жінок в основній групі проти 26 (52,0%) — у контрольній групі; високий ІМТ (надмірна маса тіла і ожиріння) — 59 (36,86%) жінок в основній групі проти 7 (31,67%) — у контрольній групі; окружність талії вище 80 см — 62 (38,75%) жінки в основній групі проти 17 (34,00%) — у контрольній групі; гормональна терапія доброякісної патології матки, у т.ч. застосування комбінованих оральних контрацептивів — 68 (42,50%) жінок в основній групі проти 8 (16,00%) — у контрольній групі, вік від 45 років на момент операції (вік менопаузального переходу) — 102 (63,75%) жінки в основній групі проти 32 (64,00%) — у контрольній групі; ГЕ, наявність мінімальних ознак клімактеричного синдрому — 87 (46,25%) жінок в основній групі проти 15 (30,0%) — у контрольній групі; сімейний анамнез метаболічного синдрому — 34 (21,25%) жінки в основній групі проти 7 (14,0%) — у контрольній групі.

На основі багатофакторного аналізу серед зазначених вище факторів ризику з використанням бінарної логістичної регресії (табл.) статистично значущими виявилися такі: високий ІМТ, окружність талії вище 80 см, вік від 45 років, клімактеричний синдром, ГЕ.

Відповідно до значень коефіцієнта регресії для цих факторів згідно з розрахунком значущості кожного фактора та їхнього сукупного впливу створено калькулятор, який дає змогу розраховувати ризик метаболічних порушень (рис.). Зі зміною параметрів 1 чи 0 — відповідно є ознака чи немає — змінюється розрахована ймовірність виникнення метаболічних порушень. Класифікаційна цінність такої прогностичної моделі становить 85%.

Отримані нами статистично значущі дані є підтвердженням того, що високий ІМТ,

Фактори ризику метаболічного синдрому										
	Коефіцієнт регресії	Помилка	Статистична значущість	Відношення шансів						
ознаки клімактеричного синдрому(1)	0,830	0,729	0,000	2,300						
гістеректомія(1)	1,532	0,874	0,040	4,627	Ознаки клімактеричного синдрому	гістеректомія	вік старше 45	ОТ вище 80	високий ІМТ	
вік старше 45(1)	1,770	0,698	0,000	5,900		0	1	1	0	0
ОТ вище 80 см(1)	1,740	0,748	0,000	5,700						
високий індекс маси тіла(1)	2,010	0,890	0,000	7,500						
Constant	-4,500	1,611	0,000	0,010						
					Ймовірність метаболічних порушень					
					23,18039393					
Класифікаційна цінність моделі 85%										
Фактори ризику метаболічного синдрому										
	Коефіцієнт регресії	Помилка	Статистична значущість	Відношення шансів						
ознаки клімактеричного синдрому(1)	0,830	0,729	0,000	2,300						
гістеректомія(1)	1,532	0,874	0,040	4,627	Ознаки клімактеричного синдрому	гістеректомія	вік старше 45	ОТ вище 80	високий ІМТ	
вік старше 45(1)	1,770	0,698	0,000	5,900		0	1	1	1	1
ОТ вище 80 см(1)	1,740	0,748	0,000	5,700						
високий індекс маси тіла(1)	2,010	0,890	0,000	7,500						
Constant	-4,500	1,611	0,000	0,010						
					Ймовірність метаболічних порушень					
					92,76974956					
Класифікаційна цінність моделі 85%										
Фактори ризику метаболічного синдрому										
	Коефіцієнт регресії	Помилка	Статистична значущість	Відношення шансів						
ознаки клімактеричного синдрому(1)	0,830	0,729	0,000	2,300						
гістеректомія(1)	1,532	0,874	0,040	4,627	Ознаки клімактеричного синдрому	гістеректомія	вік старше 45	ОТ вище 80	високий ІМТ	
вік старше 45(1)	1,770	0,698	0,000	5,900		1	1	1	0	0
ОТ вище 80 см(1)	1,740	0,748	0,000	5,700						
високий індекс маси тіла(1)	2,010	0,890	0,000	7,500						
Constant	-4,500	1,611	0,000	0,010						
					Ймовірність метаболічних порушень					
					40,8987382					
Класифікаційна цінність моделі 85%										

Рис. Приклад розрахунку ризику метаболічних порушень, виходячи з предикторів, які довели статистичну значущість на створеному калькуляторі

окружність талії вище 80 см, наявність ознак клімактеричного синдрому, ГЕ і вік від 45 років ізольовано і в сукупності асоціюються з ризиком виникнення метаболічних порушень. Таким чином, вже на етапі передопераційної підготовки перед ГЕ можна прогнозувати ризик розвитку метаболічних порушень на основі простих даних. Це дасть змогу індивідуалізувати підхід до післяопераційної реабілітаційної програми. З урахуванням отриманих даних одним із патогенетичних напрямів реабілітаційної програми після ГЕ у групі ризику доцільним може бути використання менопаузальної гормональної терапії та речовин корекції порушених метаболічних шляхів із додаванням цукрознижувального лікарського засобу кла-

су бігуанідів й середників із гіполіпідемічним впливом — статинів у комбінації з гіполіпідемічною дієтою.

Висновки

Високий ІМТ, окружність талії вище 80 см, наявність ознак клімактеричного синдрому, ГЕ і вік від 45 років пов'язані з розвитком метаболічних порушень у віддаленому післяопераційному періоді, а їхній сукупний вплив збільшує ризик їхнього розвитку. Ці фактори на передопераційному етапі можуть слугувати прогностичними маркерами метаболічних порушень у віддаленому післяопераційному періоді.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Altman D, Falconer C, Cnattingius S, Granath F. (2008). Pelvic organ prolapse surgery following hysterectomy on benign indications. *Am J Obstet Gynecol.* 198 (5): 572.e1–572.e6.
- Araujo JA, Romano EL, Brito BE et al. (1995). Iron overload augments the development of atherosclerotic lesions in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15 (8): 1172–1180. doi: 10.1161/01.ATV.15.8.1172.
- Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A, Lee AJ, Champaneria R, Daniels JP et al. (2011). Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena® for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 15 (19): III–XVI, 1–252.
- Cho SW, Kim BG, Kim BO et al. (2016). Hemorheological and glycemic parameters and HDL cholesterol for the prediction of cardiovascular events. *Arq Bras Cardiol.* 106 (1): 56–61.
- Corrigan KE, Vargas MV, Robinson HN, Gu A, Wei C, Tyan P et al. (2019). Impact of Diabetes Mellitus on Postoperative Complications Following Laparoscopic Hysterectomy for Benign Indications. *Gynecol Obstet Invest.* 84 (6): 583–590. Epub 2019 Jun 18. doi: 10.1159/000501034. PMID: 31212286.
- Dronova V, Dronov O, Teslyuk R. (2017). The psychological status of patients in pre- and postoperative periods with gynaecological and surgical pathology, and methods of its determination (a literary review). *Perinatologiya i pediatriya.* 1 (69): 65–69. [Дронова ВЛ, Дронов ОІ, Теслюк РС. (2017). Психологічний стан пацієнток у до- та післяопераційному періодах з гінекологічною та хірургічною патологією, методи його визначення (літературний огляд праць). *Перинатологія і педіатрія.* 1 (69): 65–69]. doi: 10.15574/PP.2017.69.65.
- Eshtehardi P, Brown AJ, Bhargava A et al. (2017). High wall shear stress and high-risk plaque: an emerging concept. *Int J Cardiovasc Imaging.* 33 (7): 1089–1099. doi: 10.1007/s10554-016-1055-19.
- Fernandez H. (2009, Jan–Feb). Rate, type, and cost of invasive interventions for uterine myomas in Germany, France, and England. *J Minim Invasive Gynecol.* 16 (1): 40–46.
- Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA et al. (2013). Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 100 (6): 1704–1708. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1997.
- Havryliuk HM, Makarchuk OM. (2016). Osoblyvosti otsinky yakosti zhyttia ta poshuk shliakhiv reabilitatsii u zhinkov, yakі perenesly operatsiiu na mattsi. *Halytskyi likarskyi visnyk.* 23; 3 (1): 40–43. [Гаврилюк ГМ, Макаρχук ОМ. (2016). Особливості оцінки якості життя та пошук шляхів реабілітації у жінок, які перенесли операцію на матці. *Галицький лікарський вісник.* 23; 3 (1): 40–43].
- Hehenkamp WJ, Volkers NA, Broekmans FJ et al. (2007). Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod.* 22 (7): 1996–2005. doi: 10.1093/humrep/dem105.
- Hladchuk IZ, Rozhkovska NM, Kosei TV. (2016). Suchasni khirurhichni tekhnolohii v likuvanni mioy matky (ohliad literatury i vlasni dani). *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy.* 2 (38): 123–129. [Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Косей ТВ. (2016). Сучасні хірургічні технології в лікуванні міоми матки (огляд літератури і власні дані). *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* 2 (38): 123–129].
- Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. (2011). Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J.* 32 (6): 745–750. doi: 10.1093/eurheartj/ehq477.
- Kim C, Nan B, Kong S, Harlow S. (2012). Changes in iron measures over menopause and associations with insulin resistance. *J Womens Health (Larchmt).* 21 (8): 872–877. doi: 10.1089/jwh.2012.3549.
- Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL et al. (2018). Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause.* 25: 483–492.
- Makarchuk OM, Havryliuk HM. (2013). Osoblyvosti lipidnoho profilu ta hormonalnoho fonu u zhinkov z posthisterektomichnym syndromom. *Zdorove zhenshchyni.* 6 (82): 113–115. [Макаρχук ОМ, Гаврилюк ГМ. (2013). Особливості ліпідного профілю та гормонального фону у жінок з постгістеректомічним синдромом. *Здоров'я жінчини.* 6 (82): 113–115].
- Makris N, Vomvolaki E, Partsinevelos G et al. (2006). The effect of hysterectomy on sexuality and psychological changes. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care March.* 11 (1): 23–27.
- Matsuo K, Mandelbaum RS, Nusbaum DJ, Matsuzaki S, Klar M, Roman LD, Wright JD. (2021, Mar). National trends and outcomes of morbidly obese women who underwent inpatient hysterectomy for benign gynecological disease in the USA. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 100 (3): 459–470.
- Misiura AH. (2014). Dynamika metabolichnykh porushen pislia histerektomii u perymenopauzalnomu periodi. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii.* 2: 103–105. [Місюра АГ. (2014). Динаміка метаболічних порушень після гістеректомії у перименопаузальному періоді. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2: 103–105].
- Mustafa A. (2023, Apr 20). Association between hysterectomy and hypertension among Indian middle-aged and older women: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 13 (4): e070830. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070830. Erratum in: *BMJ Open.* 2023 Jun 19; 13 (6): e070830corr1. PMID: 37080618; PMCID: PMC10124308.
- Nahás EAP, Pontes A, Nahás-Neto J et al. (2005). Effect of Total Abdominal Hysterectomy on Ovarian Blood Supply in Women of Reproductive Age. *J. Ultrasound. Med.* 24: 169–174.
- Read MD, Edey KA, Hapeshi J et al. (2010). The age of ovarian failure following premenopausal hysterectomy with ovarian conservation. *Menopause Int.* 16; 2: 56–59.
- Venturella R, Lico D, Borelli M et al. (2017). 3 To 5 years later: long-term effects of prophylactic bilateral salpingectomy on ovarian function. *J Minim Invasive Gynecol.* 24 (1): 145–150. doi: 10.1016/j.jmig.2016.08.833.
- Vermeulen CKM, Veen J, Adang C et al. (2023). Long-term pelvic floor symptoms and urogenital prolapse after hysterectomy. *BMC Women's Health.* 23. Article number: 115. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02286-3>.
- Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, Morrow B, Podgornik MN, Brett KM et al. (2008, Jan). Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000–2004. *Am J Obstet Gynecol.* 198 (1): 34 e1–7.
- Yeh JS, Cheng HM, Hsu PF et al. (2013). Hysterectomy in young women associates with higher risk of stroke: a nationwide cohort study. *Int J Cardiol.* 168 (3): 2616–2621. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.042.
- Yuan Z, Cao D, Bi X, Yu M, Yang J, Shen K. (2019). The effects of hysterectomy with bilateral salpingectomy on ovarian reserve. *Int J Gynaecol Obstet.* 145 (2): 233–238. doi: 10.1002/ijgo.12798.
- Yuk J, Kim BG, Lee BK et al. (2023). Association of Early Hysterectomy With Risk of Cardiovascular Disease in Korean Women. *JAMA Netw Open.* 6 (6): e2317145. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.17145.

Відомості про авторів:

Проценко Ольга Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0002-2187-4562>.

Говсєєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 12.07.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.14-006.363.03-007.42-06:618.13-079.4-089

О.П. Баришнікова¹, К.В. Чайка¹, Н.В. Титаренко²,
А.В. Вознюк², В.О. Рудь²

Якість життя як критерій ефективності хірургічного лікування генітальних пролапсів, поєднаних із лейоміомою матки

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
²Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 49-54; doi 10.15574/PP.2023.95.49

For citation: Baryshnikova OP, Chaika KV, Tytarenko NV, Vozniuk AV, Rud VO. (2023). Quality of life as a criterion for the effectiveness of surgical treatment of genital prolapses combined with uterine leiomyoma. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 49-54. doi: 10.15574/PP.2023.95.49.

Дотепер не розроблено критеріїв вибору обсягу хірургічного втручання в пацієнок із генітальним пролапсом, поєднаним із лейоміомою матки.

Мета — оцінити та порівняти показники якості життя через 6 та 12 місяців після гістеректомії з та без корекції генітального пролапсу.

Матеріали та методи. Обстежено 120 пацієнок. В контрольній (I) групі (n=40) виконано гістеректомію без корекції генітального пролапсу, в інших двох групах — гістеректомію та корекцію генітального пролапсу з використанням сітчастого імплантата методом пектопексії (II група, n=40) або латеральної фіксації (III група, n=40). Для оцінки якості життя до та через 6 місяців після операції використовували опитувальники PFDI-20 та PISQ, через 12 місяців — опитувальник «Пролапс (тазових органів), дисфункції (тазового дна) та якості життя» (ПД-ЯЖ). Статистична обробка даних проводилася з допомогою програми «SPSS 21».

Результати. Достовірні відмінності в оцінці за PFDI-20 зареєстровано в пацієнок II та III груп — 45,39±27,02 і 49,78±17,24 бали відповідно; p<0,001. Індекс сексуальної функції, за даними опитувальника PISQ, також достовірно збільшився в II та III групах: з 18,93±14,61 до 24,85±12,19 бала — у групі пектопексії; з 17,55±10,64 до 24,30±13,92 бала — у групі латеральної фіксації (p=0,01). Під час аналізу результатів анкетування за допомогою опитувальника ПД-ЯЖ через 12 місяців після операції звернено увагу на достовірні відмінності в середніх оцінках впливу проявів генітального пролапсу на якість життя, фізичних і соціальних обмежень, міжособистісних взаємин та емоційних проблем у жінок, яким проведено корекцію пролапсу тазових органів у поєднанні з гістеректомією порівняно з пацієнтками, яким виконано тільки гістеректомію (p<0,05).

Висновки. Отримані нами дані свідчать про ефективність одномоментного з гістеректомією виконання корекції генітального пролапсу з використанням сітчастих імплантів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: лейоміома матки, генітальний пролапс, якість життя.

Quality of life as a criterion for the effectiveness of surgical treatment of genital prolapses combined with uterine leiomyoma

O. P. Baryshnikova¹, K. V. Chaika¹, N. V. Tytarenko², A. V. Vozniuk², V. O. Rud²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²Vinnitsia National Pirogov Medical University, Ukraine

Criteria for choosing the volume of surgical intervention in patients with genital prolapse combined with uterine leiomyoma have not been developed.

Purpose — to evaluate quality of life after hysterectomy with and without correction of genital prolapse.

Materials and methods. 120 patients were examined. In the Control (I) Group (n=40), hysterectomy was performed without correction of genital prolapse, in the other two groups — hysterectomy and correction of genital prolapse using a mesh implant by the method of pectopexy (the Group II, n=40) or lateral fixation (the Group III, n=40). The PFDI-20, PISQ and PD-QOL questionnaires were used to assess the quality of life after the operation. Statistical analysis was performed with SPSS Version 21.0.

Results. Significant differences in the average number of points were registered in the Group II and Group III — 45.39±27.02 and 49.78±17.24 points respectively; p<0.001. The sexual function index also significantly increased: from 18.93±14.61 to 24.85±12.19 points in the Group II and from 17.55±10.64 to 24.30±13.92 points in the Group III (p=0.01). During the analysis 12 months post surgery, attention was drawn to reliable differences in the average estimates of the impact of manifestations of genital prolapse on the quality of life (the PD-QOL questionnaire), physical and social limitations, interpersonal relationships and emotional problems in the Group II/Group III compared to patients in the Group I (p<0.05).

Conclusions. The data we obtained allow us to talk about the effectiveness of simultaneous correction of genital prolapse with hysterectomy using mesh implants.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: uterine leiomyoma, genital prolapse, quality of life.

В Україні, як і в усьому світі, лейоміома матки є одним із найпоширеніших доброякісних утворень статевих органів у жінок. За сучасними даними, ця патологія зустрічається в кожній другій-третьій жінки і в 50–70% випадків при захворюваннях матки є показанням до хірургічного лікування [13].

У понад 60% випадків лейоміому матки діагностують у перименопаузальний або постменопаузальний періоди [14], тобто у віковій категорії жінок із високою частотою генітального пролапсу, який, своєю чергою, також може потребувати оперативного лікування. Так, за даними I. Milsom та співавт. (2019), до 85 років хірургічної корекції генітального пролапсу потребує кожна п'ята жінка [9]. При цьому пролапс тазових органів приводить до розвитку низки симптомів, що впливають на якість життя жінок: тяжкість внизу живота (67–70%), часті позиви та утруднене сечовипускання (37,5–42,6%), нетримання сечі (7,1–16,1%), закрепи (24,2–31,5%), тенезми (до 32%), біль у попереку (22–25%), відчуття стороннього тіла в піхві (9–16,4%) тощо [17].

За даними Д.М. Железова (2021), під час аналізу результатів магнітно-резонансної томографії м'язів матки на передопераційному етапі генітальний пролапс I–II ступенів мають близько 20% пацієнток [16]. При цьому слід визнати, що дотепер не розроблено ефективних критеріїв вибору обсягу хірургічного втручання в пацієнток із генітальним пролапсом, поєднаним із лейоміомою матки, що не дає змоги поліпшити якість життя пацієнтів цієї категорії. Останнє вказує на недосконалість існуючих методів лікування та потребує розроблення нових підходів до хірургічних втручань.

На сьогодні великої популярності набувають операції з використанням синтетичних імплантів. За даними Федерального Агентства США з нагляду за використанням харчових і лікарських засобів (US Food and Drug Administration — FDA), кількість оперативних втручань із приводу генітального пролапсу у 2010 р. становила 300 000 на рік, у кожному третьому випадку використовувалася сітка [10].

Імовірно, що оперативне лікування лейоміоми матки з одномоментною корекцією генітального пролапсу дасть змогу усунути ті прояви та симптоми, які найбільшою мірою погіршують якість життя цих пацієнтів [17].

Мета дослідження — оцінити та порівняти показники якості життя після гістеректомії з та

без корекції генітального пролапсу через 6 і 12 місяців після операції.

Матеріали та методи дослідження

На базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 120 жінок із генітальним пролапсом, поєднаним із лейоміомою матки, які звернулися по медичну допомогу до Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини.

Критерії залучення до дослідження: вік до 75 років, показання до хірургічного лікування лейоміоми матки, наявність пролапсу тазових органів II стадії згідно з міжнародною класифікацією кількісної оцінки пролапсу тазових органів — Pelvic Organ Prolapse Quantification system (POP-Q), згода пацієнтки на участь у дослідженні, згода пацієнтки на хірургічне втручання в об'ємі надпихвової ампутації або екстирпації матки, згода на встановлення сітчастого імпланту для жінок II та III груп.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика для всіх, хто брав участь. Від усіх пацієнток отримано інформовану згоду на оперативне лікування та участь у дослідженні.

Вік пацієнток був від 34 до 67 років (у середньому — $49,6 \pm 8,03$ року). У репродуктивному періоді (до 45 років включно) було 46 із 120 пацієнток, що становило 38,3%, у періоді перименопаузи — 23 (19,2%) жінки, у постменопаузі — 51 (42,5%) особа. Усі жінки мали симптоми лейоміоми матки та пролапс тазових органів II стадії згідно з POP-Q [4].

Залежно від варіанта проведеного оперативного втручання учасниці дослідження поділені на три групи. Контрольну (I) групу становили 40 жінок, яким із приводу лейоміоми матки виконано ампутацію або екстирпацію матки без корекції генітального пролапсу. До II групи увійшли 40 пацієнток, яким одномоментно з ампутацією або екстирпацією матки проведено корекцію генітального пролапсу методом пектопексії, а в III групі — аналогічні операції з корекцією пролапсу методом латеральної фіксації ($n=40$). Для хірургічної корекції генітального пролапсу використано сітчастий імплант.

Таблиця 1

Деякі характеристики досліджуваних груп

Показник	I група (n=40)	II група (n=40)	III група (n=40)
Вік, роки	48,3±3,57	50,95±8,78	49,53±10,17
Вага, кг	73,3±11,28	74,05±6,58	74,58±8,81
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	25,8±4,15	27,13±3,15	27,41±4,98
Ожиріння (ІМТ ≥30 кг/м ²), абс. (%)	8 (20%)	13 (32,5%)	15 (37,5%)
Паритет ≥2, абс. (%)	14 (35%)	23 (63,9%)	17 (42,5%)
Вагінальні пологи	1,63±0,81	1,75±0,93	1,9±0,44
Постменопауза, абс. (%)	13 (32,5%)	16 (40%)	22 (55%)
Вік менопаузи, роки	51,31±1,88	51,69±4,48	52,63±2,74
Вік появи пролапсу, роки	42,1±3,87	44,6±6,93	44,23±8,5
Позитивна кашльова проба до лікування, абс. (%)	14 (35%)	14 (35%)	17 (42,5%)
Позитивна проба Вальсальви до лікування, абс. (%)	27 (67,5%)	24 (60%)	28 (70%)
Позитивний прокладочний тест до лікування, абс. (%)	12 (30%)	13 (32,5%)	15 (37,5%)
PFDI-20, бали	88,5±29,35	85,03±42,19	92,43±34,7
PISQ, бали	15,5±15,85	18,93±14,61	17,55±10,64

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) та середні квадратичні відхилення (σ).

Для виявлення наявності нетримання сечі використано бімануальний огляд із проведенням кашльової проби і проби Вальсальве при наповненому сечовому міхурі. У разі отримання негативного результату (відсутність втрати сечі) виконано 2-годинний прокладочний тест із застосуванням стандартних прокладок, які зважувалися до і після періоду спостереження.

Оцінку якості життя пацієнток проведено до та через 6 місяців після оперативного втручання з використанням спеціалізованих опитувальників PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory – Реєстр розладів із боку тазового дна) [3] та PISQ (Pelvic Organ Prolapse and Incontinence Sexual Function Questionnaire – Опитувальник з оцінки сексуальної функції в жінок із пролапсом тазових органів і нетриманням сечі) [11], а також через 12 місяців після лікування за допомогою опитувальника «Пролапс (тазових органів), дисфункції (тазового дна) та якості життя» (ПД-ЯЖ) [6]. Останній містить питання з чотирма варіантами відповіді, що описують вплив проявів генітального пролапсу на різні аспекти життя. Можливі варіанти відповідей з кожного питання були «не турбує / не впливає / не заважає / ні / ніколи» (0 балів), «мало / трохи / іноді» (1 бал), «помірно / часто» (2 бали), «значно / дуже сильно / постійно» (3 бали). Таким чином, шкала оцінки за кожним пунктом ПД-ЯЖ коливається від 0 до 3 балів.

Усі залучені до дослідження пацієнтки заповнювали зазначені опитувальники власноруч.

Показаннями до оперативного лікування з приводу лейоміоми матки були: тяжкі та пролонговані менструальні кровотечі, виражений

больовий синдром і/або порушення функції суміжних органів.

Статистичну обробку отриманих даних проведено із застосуванням пакету статистичної обробки інформації «SPSS 21» (©SPSS Inc.) з дотриманням рекомендацій для медичних і біологічних досліджень. Перевірку нормальності розподілу отриманих даних виконано з використанням критерію Шапіро–Вілка. Дані наведено у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення). Для оцінювання відмінностей середніх у незв'язаних вибірках застосовано критерій Манна–Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Жінки аналізованих груп були порівнянними за віком, антропометричними даними, віком появи генітального пролапсу, оцінками якості життя до лікування (опитувальники PFDI-20 та PISQ), а також частотою виявлення клінічних проявів нетримання сечі як однієї з найголовніших скарг, що порушують якість життя цієї категорії пацієнток на момент рандомізації (табл. 1).

За отриманими даними, у групі контролю через 6 місяців після хірургічного лікування зміни в оцінках за PFDI-20 та PISQ були незначущими ($p > 0,05$). Натомість встановлено достовірне зменшення кількості балів за даними опитувальника PFDI-20 у II групі з $85,03 \pm 42,19$ бала до $45,39 \pm 27,02$ бала, у III групі – з $92,43 \pm 34,7$ бала до $49,78 \pm 17,24$ бала ($p < 0,001$). Враховуючи зворотний тип запитань, останнє свідчить про поліпшення якості життя пацієнток, яким одночасно з ампутацією або екстирпацією матки проведено корекцію генітального пролапсу.

Таблиця 2

Відмінності досліджуваних груп за динамікою зміни якості життя (опитувальники PFDI-20 та PISQ) після хірургічного лікування

Оцінка якості життя		I група (n=40)	II група (n=40)	III група (n=40)
		M±σ	M±σ	M±σ
PFDI-20	до лікування	88,5±29,35	85,03±42,19	92,43±34,7
	через 6 місяців	82,75±25,6	45,39±27,02*#	49,78±17,24*#
PISQ	до лікування	15,5±15,85	18,93±14,61	17,55±10,64
	через 6 місяців	17,5±17,62	24,85±12,19*#	24,3±13,92*#

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * — рівень значущості відмінностей показників порівняно з показниками до операції p<0,05; # — рівень значущості відмінностей показників порівняно з контрольною групою p<0,05.

Таблиця 3

Відмінності досліджуваних груп за суб'єктивними оцінками якості життя (опитувальник ПД-ЯЖ) після проведеного хірургічного лікування, бали

Оцінка якості життя	I група (n=40)	II група (n=40)	III група (n=40)
	M±σ	M±σ	M±σ
Загальний стан здоров'я	1,43±0,96	1,33±0,86	1,48±0,99
Вплив проявів генітального пролапсу на якість життя	1,55±0,6	1,18±0,81*	1,03±0,86*
Рольові обмеження	1,45±0,6	1,63±1,05	1,58±1,03
Фізичні та соціальні обмеження	1,85±0,83	1,03±0,36*	1,3±0,76*
Міжособистісні взаємини	1,92±1,0	1,35±0,86*	1,28±0,78*
Емоційні проблеми	1,83±0,81	1,38±0,67*	1,33±0,73*
Порушення сну	0,7±0,65	0,55±0,5	0,65±0,62

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); * — рівень значущості відмінностей показників порівняно з показниками до операції p<0,05.

При порівнянні середніх оцінок індексу сексуальної функції за даними опитувальника PISQ до та через 6 місяців після операції відзначено достовірне збільшення цього показника в жінок II групи з 18,93±14,61 бала до 24,85±12,19 бала; III групи — з 17,55±10,64 бала до 24,3±13,92 бала (p=0,01) (табл. 2).

За даними таблиці 2, під час порівняння показників якості життя жінок II та III груп через 6 місяців після операції не виявлено відмінностей середніх значень оцінок за PFDI-20 та PISQ. Проте порівняльний аналіз результатів анкетування за допомогою цих опитувальників у жінок II та III груп з аналогічними показниками I (контрольної) групи, отриманих під час обстежень через 6 місяців після операції, довів наявність достовірної різниці в середніх значеннях аналізованих показників (p<0,05), що акцентує увагу на достовірні відмінності в якості життя жінок, яким виконано корекцію генітального пролапсу в сполученні з ампутацією/екстирпацією матки до лікування та порівняно з жінками, яким виконано тільки гістеректомію.

Аналізуючи через 12 місяців від початку лікування результати анкетування за допомогою опитувальника ПД-ЯЖ, встановлено достовірні відмінності в середніх оцінках впливу проявів генітального пролапсу на якість життя, фізичних і соціальних обмежень, міжособистісних взаємин та емоційних проблем у жінок, яким проведено корекцію пролапсу тазових ор-

ганів у поєднанні з ампутацією/екстирпацією матки, порівняно з пацієнтками, яким виконано тільки гістеректомію (p<0,05), тоді як під час порівняння цих показників між II та III групами значущих відмінностей не виявлено (табл. 3).

Захворюваність на лейоміому матки продовжує залишатися стабільно високою, і не спостерігається тенденції до зниження. Основним варіантом лікування цієї патології є оперативний [1]. У понад 20% випадків лейоміома поєднується з пролапсом геніталій та ймовірно виступає фактором ризику останнього [16].

Радикальний хірургічний метод лікування — гістеректомія — позбавляє пацієнток одразу всіх клінічних проявів лейоміоми, які впливають на якість життя: біль, відчуття тяжкості та дискомфорту в ділянці таза, менструальні кровотечі, дизуричні явища, порушення функції суміжних органів, диспареунія [8]. Але якість жінок, у яких лейоміома поєднується з генітальним пролапсом, залишається низькою після оперативного втручання через асоційовані з пролапсом порушення функції прямої кишки та/або сечового міхура, а також сексуальну дисфункцію. Так, за результатами низки досліджень, пролапс тазових органів призводить до фізичних, соціальних, психологічних, сімейних і сексуальних обмежень [2,12].

Наразі не розроблено диференційованого підходу до вибору методики хірургічного лікування генітальних пролапсів, поєднаних із

лейоміомою матки. Водночас дані досліджень показують поліпшення якості життя жінок після гістеректомії в поєднанні з передньою кольпорафією, кольпоперинеолеваторопластиком, фіксацією купола піхви до крижовоостистої зв'язки і уретровезиковагінопексією (мінімізований слінг) [7]. Також існують численні повідомлення про ефективність використання сітчастих імплантів для оптимізації результатів корекції генітального пролапсу зі збільшенням якості життя пацієнок після операції та відновленням сексуальної активності [5,15]. Дані літератури співвідносяться з проаналізованими нами результатами післяопераційного спостереження та анкетування пацієнок після оперативного лікування генітального пролапсу в поєднанні з лейоміомою матки, якість життя яких поліпшилася після хірургічного втручання, але лише за умови корекції генітального пролапсу ці зміни були достовірними ($p < 0,05$). За результатами проведеного дослідження, обидві використані нами методики корекції пролапсу тазового дна з використанням сітчастих імплантів — і пектопексія, і латеральна фіксація — сприяли достовірному зменшенню кількості балів за даними опитувальника PFDI-20, що, враховуючи зворотний тип запитань, свідчить про поліпшення якості життя пацієнок, яким одночасно з ампутацією або екстирпацією матки проведено корекцію генітального пролапсу. Індекс сексуальної функції в жінок, яким одночасно з гістеректомією проведено корекцію генітального пролапсу, за результатами опитувальника PISQ, також показав достовірне збільшення: з $18,93 \pm 14,61$ бала до $24,85 \pm 12,19$ бала — у групі II (пектопексії); з $17,55 \pm 10,64$ бала до $24,3 \pm 13,92$ бала в групі III (латеральної фіксації) ($p = 0,01$). Результати анкетування із застосуванням опитувальника ПД-ЯЖ через 12 місяців після операції свідчать про достовірне зменшення впливу проявів генітального пролапсу на якість життя, фізичних і соціальних обмежень, міжособистісних взаємин та емоційних проблем у жінок, яким проведено корекцію пролапсу тазових органів у поєднанні

з гістеректомією, порівняно з пацієнками контрольної групи ($p < 0,05$). Таким чином, істотне поліпшення якості життя наших пацієнок після хірургічного лікування дає змогу зробити висновок про ефективність і доцільність виконання гістеректомії в поєднанні з корекцією генітального пролапсу із використанням сітчастих імплантів методом пектопексії або латеральної фіксації.

Висновки

Встановлено, що виконання корекції генітального пролапсу одночасно з гістеректомією дає змогу достовірно знизити прояви та симптоми пролапсу тазових органів, що підтверджується достовірним зниженням середньої кількості балів із $85,03 \pm 42,19$ бала до $45,39 \pm 27,02$ бала в групі пектопексії та з $92,43 \pm 34,7$ бала до $49,78 \pm 17,24$ бала в групі латеральної фіксації, за даними опитувальника PFDI-20 ($p < 0,001$).

Індекс сексуальної функції в жінок, яким одночасно з гістеректомією проведено корекцію генітального пролапсу, за результатами опитувальника PISQ, показав достовірне збільшення: з $18,93 \pm 14,61$ бала до $24,85 \pm 12,19$ бала — у групі пектопексії; з $17,55 \pm 10,64$ бала до $24,3 \pm 13,92$ бала — у групі латеральної фіксації ($p = 0,01$).

Результати анкетування із застосуванням опитувальника ПД-ЯЖ свідчать про достовірне зменшення впливу проявів генітального пролапсу на якість життя, фізичних і соціальних обмежень, міжособистісних взаємин та емоційних проблем у жінок, яким проведено корекцію пролапсу тазових органів у поєднанні з гістеректомією порівняно з пацієнками контрольної групи ($p < 0,05$).

Перспективою подальших досліджень є розроблення та впровадження в клінічну практику ефективних критеріїв вибору обсягу хірургічного втручання в пацієнок із генітальним пролапсом, поєднаним із лейоміомою матки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Literatura

- Bachmann GA. (1990). Hysterectomy. A critical review. *J Reprod Med.* 35 (9): 839–862.
- Barber MD, Kuchibhatla MN, Pieper CF, Bump RC. (2001). Psychometric evaluation of 2 comprehensive condition-specific quality of life instruments for women with pelvic floor disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 185 (6): 1388–1395.
- Barber MD, Walters MD, Bump RC. (2005). Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). *Am J Obstet Gynecol.* 193 (1): 103–113.
- Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P et al. (1996). The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 175 (1): 10–17.
- Chen J, Zhu L, Lang JH, Shi HH, Lou WJ, Sun ZJ et al. (2012). Prospective study on total pelvic reconstruction surgery with Prosima in the treatment of pelvic organ prolapse stage III. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 47 (9): 664–668.
- Korshunov MY, Sazykina EI. (2008). Oprosnik PD-KZH — validirovannyj sposob ocenki simptomov disfunkcij tazovogo dna i kachestva zhizni u pacientok s prolapsom tazovyh organov. *ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* 7 (3): 86–93. [Коршунов МЮ, Сазыкина ЕИ. (2008). Опросник ПД-КЖ — валидированный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов. *Журнал акушерства и женских болезней.* 7 (3): 86–93].
- Kuzemensky ML, Gladenko SE. (2015). Tactics of operative treatment complex pathologies of uterus without and with genital prolapse. *Health of woman.* 4 (100): 78–79. [Кузьменська МЛ, Гладенко СЕ. (2015). Тактика оперативного лікування поєднаної патології матки без та з генітальним пролапсом. *Здоров'я жінки.* 4 (100): 78–79].
- Lytvynenko OV, Gromova AM, Sakevich RP. (2013). Ocinka yakosti zhittya u zhinok z lejomiomoyu matki pislya embolizacii matkovih arterij za dopomogyu opital'nikiv SF-36 ta UFS-QOL. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 16 (2): 62–65. [Литвиненко ОВ, Громова АМ, Сакевич РП. (2013). Оцінка якості життя у жінок з лейоміомою матки після емболізації маткових артерій за допомогою опитальників SF-36 та UFS-QOL. *Таврический медико-биологический вестник.* 16 (2): 62–65].
- Milsom I, Gyhagen M. (2019). Breaking news in the prediction of pelvic floor disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 54: 41–48.
- Reynolds S, Gold KP, Ni S, Kaufman MR, Dmochowski RR, Penson DF. (2013). Immediate effects of the initial FDA notification on the use of surgical mesh for pelvic organ prolapse surgery in medicare beneficiaries. *Neurourol Urodyn.* 32 (4): 330–335.
- Rogers RG, Kammerer-Doak D, Darrow A, Murray K, Olsen A, Barber M et al. (2004). Sexual function after surgery for stress urinary incontinence and/or pelvic organ prolapse: A multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 191 (1): 206–210.
- Samuelsson EU, Victor FT, Tibblin G, Svärdsudd KF. (1999). Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol.* 180 (2 Pt 1): 299–305.
- Schwartz SM. (2001). Epidemiology of uterine leiomyomata. *Clin Obstet Gynecol.* 44 (2): 316–326.
- Tatarchuk TF, Kosey NV. (2012). Sovremennyye principy lecheniya lejomiomy matki. *Zdorov'ya Ukraini : med. gazeta.* 4 (Ginekologiya. Akusherstvo. Reprodukologiya): 10–13. [Татарчук ТФ, Косей ДМ. (2012). Современные принципы лечения лейомиомы матки. *Здоров'я України: мед. газета.* 4 (Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія): 10–13].
- Zalewski M, Kołodyńska G, Mucha A, Betza Ł, Nowak K, Andrzejewski W. (2020). The assessment of quality of life and satisfaction with life of patients before and after surgery of an isolated apical defect using synthetic materials. *BMC Urol.* 20: 104.
- Zhelezov DM. (2021). Osoblivosti MRT-vizualizacii miom matki na peredoperacijnomu etapi. *Visnik medichnih i biologichnih doslidzhen'.* 1 (7): 62–65. [Железов ДМ. (2021). Особливості МРТ-візуалізації міом матки на передопераційному етапі. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 1 (7): 62–65].
- Zhuk SI, Budchenko EA. (2018). Prophylaxis of genital prolapse in women in the late postpartum period. *Health of woman.* 3 (129): 31–33. [Жук СІ, Будченко ЄА. (2018). Профілактика генітального пролапсу у жінок у пізній післяпологовий період. *Здоров'я жінки.* 3 (129): 31–33].

Відомості про авторів:

Баришнікова Оксана Павлівна — аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-4946. <https://orcid.org/0000-0002-6011-067X>.

Чайка Кирило Володимирович — д.мед.н., проф. каф. акушерства, гінекології та перинатології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-46. <https://orcid.org/0000-0003-3518-1780>.

Титаренко Наталія Василівна — к.мед.н., доц. каф. анестезіології, реаніматології та медицини невідкладних станів Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0003-0192-1613>.

Вознюк Андрій Вікторович — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0003-0014-4904>.

Рудь Віктор Олексійович — д.мед.н., проф. каф. акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0002-0768-6477>.

Стаття надійшла до редакції 07.07.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 618.17-008.8-053.6:616.89-008.1

В.О. Диннік, Г.О. Гавенко

Клінічні особливості порушень менструальної функції, асоційованих із психопатологією

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 55-60; doi 10.15574/PP.2023.95.55

For citation: Dynyuk VO, Havenko HO. (2023). Clinical features of menstrual disorders associated with psychopathology. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 55-60. doi: 10.15574/PP.2023.95.55.

Здоров'я підліткового покоління є суспільною цінністю. Особливу занепокоєність викликає сьогодні стан здоров'я дівчат-підлітків у зв'язку з прогресуючим його погіршенням.

Мета — вивчити особливості клінічного перебігу порушень менструальної функції в дівчат-підлітків із коморбідними розладами психічного здоров'я.

Матеріали та методи. Обстежено 154 дівчинки віком 11–17 років із порушеннями менструального циклу (77 — з олігоменореєю (ОМ), 77 — з аномальними матковими кровоточками (АМК)). Оцінено фізичний, статевий розвиток, вік появи менархе. Залежно від огляду психіатром всі дівчата з ОМ та АМК поділені на групи: без відхилень у психічному статусі, з тривожно-фобічними розладами і депресивними станами.

Результати. Встановлено, що середні показники росту були вірогідно більшими в дівчат з ОМ відносно підлітків з АМК, особливо за наявності психопатології. Використання індексу маси тіла (ІМТ) не виявило суттєвої різниці під час порівняння хворих з ОМ та АМК. Відхилення статевого розвитку вірогідно частіше реєструвалися у хворих з АМК, при його випередженні це набувало істотної різниці ($p < 0,01$) і залежало як від ІМТ, так і від психопатології. Якщо в дівчат з АМК відсоток хворих із порушеннями статевого розвитку не відрізнявся залежно від психопатології, то в підлітків з ОМ питома вага дівчат із відхиленнями статевого розвитку збільшувалася з появою психопатології. Середній вік менархе був значно меншим у хворих з АМК відносно пацієнток з ОМ ($p < 0,003$). Для АМК більш характерним було раннє менархе. Значно частіше в підлітків з АМК воно реєструвалося при нормативних коливаннях ІМТ і його надлишку, а також при тривожно-фобічних розладах як при АМК, так і ОМ.

Висновки. Аналіз проведених досліджень виявив достовірні розбіжності щодо клінічного перебігу порушень менструальної функції за типом ОМ і АМК при коморбідній психопатології. Встановлено значні відмінності щодо таких показників, як зріст, статева дозрівання, час появи менархе, що залежали від типу порушень менструації і коморбідної психопатології.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: розлади менструальної функції, дівчата-підлітки, психопатологія, фізичний, статевий розвиток, менархе.

Clinical features of menstrual disorders associated with psychopathology

V.O. Dynyuk, H.O. Havenko

SI «Institute of Health Protection of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

The health of the younger generation is a public value. Today, the state of health of teenage girls is of particular concern due to its progressive deterioration.

Purpose — to study the features of the clinical course of menstrual function disorders in adolescent girls with comorbid mental health disorders.

Materials and methods. 154 girls aged 11–17 were examined with menstrual cycle disorders (77 with oligomenorrhea (OM) and 77 with abnormal uterine bleeding (AUB)). Assessment of physical and sexual development, age of menarche was carried out. Depending on the examination by a psychiatrist, all girls with OM and AUB were divided into groups: without deviations in mental status, with anxiety-phobic disorders and depressive states.

Results. It was found that the average growth indicators were probably higher in girls with OM in relation to adolescents with AUB, especially in the presence of psychopathology. The use of BMI did not reveal a significant difference when comparing patients with OM and AUB. Abnormalities of sexual development were probably more often registered in patients with AUB, with its advance, this acquired a significant difference ($p < 0.01$) and depended on both body mass index (BMI) and psychopathology. If the percentage of patients with disorders of sexual development did not differ depending on psychopathology in girls with AUB, then in adolescents with OM, the specific weight of girls with abnormalities of sexual development increased with the appearance of psychopathology. The average age of menarche was significantly lower in patients with AUB compared to patients with OM ($p < 0.003$). Early menarche was more typical for AUB. Much more often in adolescents with AUB, it was registered with normative fluctuations of BMI and its excess, as well as with anxiety-phobic disorders both with AUB and OM.

Conclusions. The analysis of the conducted studies indicates reliable differences regarding the clinical course of menstrual function disorders by the type of OM and AUB with comorbid psychopathology. It was established that there are significant differences in such indicators as growth, puberty, time of menarche, which depended on the type of menstrual disorders and comorbid psychopathology.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: disorders of menstrual function, adolescent girls, psychopathology, physical, sexual development, menarche.

Вступ

Пубертат дівчаток супроводжується фізичними, психологічними та емоційними змінами, кульмінацією якого є досягнення однієї з основних функцій жіночого організму — фертильності.

Накопичені дані свідчать про те, що характеристики менструального циклу мають тісний зв'язок із довгостроковими наслідками для здоров'я. Його розлади пов'язані з гормональним дисбалансом, метаболічними порушеннями, змінами в психоемоційній сфері [2,11,18]. Регулярність менструальних циклів вважається показником репродуктивного здоров'я жінки та репродуктивного потенціалу дівчинки. Виявлення проблем менструального функції — це перший крок до розуміння жіночого здоров'я та вивчення наслідків для фертильності в найближчому та віддаленому майбутньому [15,21]. На сьогодні існує такий термін, як «менструальне здоров'я». Він визначається як повне фізичне, психічне та соціальне благополуччя у зв'язку з менструальним циклом [9].

Реалізація репродуктивної функції жінки в сучасних умовах вказує на те, що підготовку до материнства слід починати задовго до настання репродуктивного віку, при цьому з урахуванням стану здоров'я в дитячому та пубертатному віці. Стан здоров'я сучасних дівчат є фактором, що визначає відтворення населення і демографічної ситуації в найближчому майбутньому [12,16,19].

Підлітковий вік розглядається як період напруження, у якому зростає ризик негативних відхилень фізичного, психічного та соціального благополуччя [5]. Порушення менструального циклу доволі часто супроводжують період пубертату і можуть провокувати виникнення гінекологічних захворювань у майбутньому [6,14].

Розлади менструального циклу зумовлюють розвиток різних відхилень психічного здоров'я. Однак дані літератури щодо зв'язку між менструальними порушеннями та проблемами психічного здоров'я обмежені. Не висвітлена проблема особливостей клінічного перебігу розладів менструальної функції на тлі відхилень психічного здоров'я у дівчат-підлітків.

Мета дослідження — вивчити особливості клінічного перебігу порушень менструальної функції у дівчат-підлітків із коморбідними розладами психічного здоров'я.

Матеріали та методи дослідження

Проведено загальноклінічне обстеження 154 дівчат із розладами менструальної функції.

Менструальний цикл оцінювали за такими параметрами: тривалість циклу; тривалість менструальної кровотечі; інтенсивність менструальної кровотечі; наявність міжменструальних та інших ациклічних виділень. Відповідно до зазначених параметрів порушення менструального циклу визначали таким чином. Олігоменореєю (ОМ) вважали рідкісні менструації, у яких міжменструальний проміжок становив понад 45 днів. Аномальні маткові кровотечі (АМК) діагностували у випадках кровотеч, надлишкових за тривалістю (більше 8 днів), об'ємом крововтрати (понад 80 мл) і/або частотою (інтервал менше 21 доби) [10,22]. 77 хворих було з ОМ і 77 — з АМК.

Обстеження передбачало оцінювання фізичного, статевого розвитку, психічного статусу. Фізичний розвиток оцінювали за даними зросту і маси тіла, для адекватного оцінювання маси тіла застосовували індекс маси тіла (ІМТ), інтерпретацію якого проводили за центильними таблицями для відповідного віку. Якщо він був нижчим за 15 центиль, то це розцінювали як недостатню масу тіла. Знаходження значень ІМТ у проміжку між 15 та 85 перцентилями розцінювали як фізіологічні коливання. Дівчата, у яких ІМТ перебільшував 85 центиль, становили групу з надлишковою масою тіла. Статевий розвиток оцінювали за системою класифікації, запропонованою J. Tanner і затвердженою Всесвітньою організацією охорони здоров'я [20]. Залежно від огляду психіатром усі дівчата з ОМ та АМК поділені на групи: без відхилень у психічному статусі, з тривожно-фобічними розладами і депресивними станами.

Матеріали дослідження були піддані статистичній обробці. Визначення відмінностей між вибірками, які порівнювалися, проводили за допомогою критерію Стьюдента (t), метода кутового перетворення Фішера (R_f), χ^2 . Критичний рівень значущості під час перевірки статистичних гіпотез приймали при $p < 0,05$.

Обстеження дівчаток проведено з дотриманням морально-етичних норм, за добровільною інформованою згодою учасниць та їхніх батьків відповідно до Гельсінської декларації. Дослідження схвалено комітетом біоетики та деонтології при ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

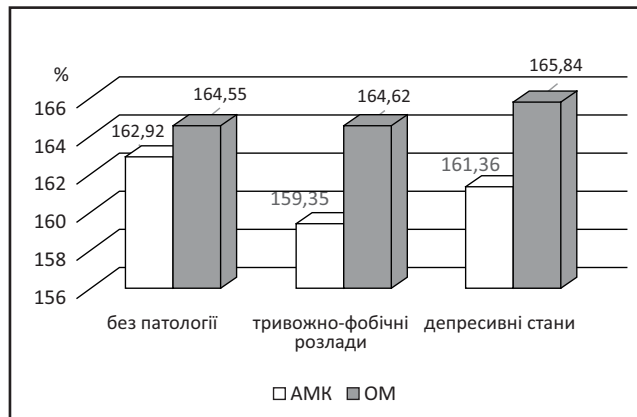


Рис. 1. Середні значення росту в дівчат із порушеннями менструального циклу залежно від психопатології

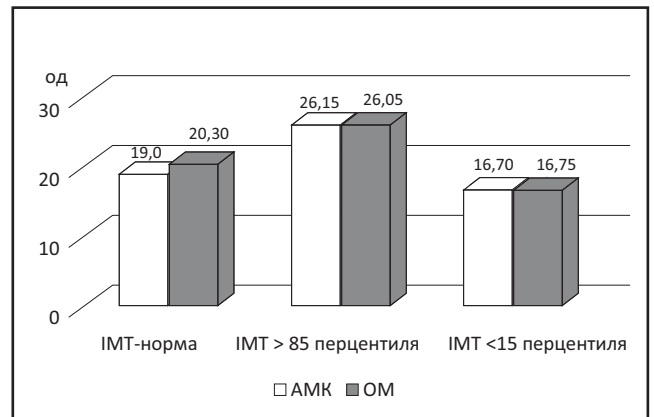


Рис. 2. Середні значення індексу маси тіла в дівчат із порушеннями менструального циклу

Таблиця

Відсоток хворих із різним ступенем статевого дозрівання за коливань індексу маси тіла

Показник, статевий розвиток	AMK				OM			
	усього	фізіологічний ІМТ	надлишкова маса тіла	дефіцит	усього	фізіологічний ІМТ	надлишкова маса тіла	дефіцит
Нормальний	64,9*	64,3*	50,0*	92,3	93,1*	95,1*	90,9*	90,0
Випередження серед 11–13 річних	62,6**	65,0**	71,4	–	30,0**	25,0**	66,7	–
Відставання серед 14–17 річних	10,0	9,1	12,5	9,1	3,2	2,7	–	12,5

Примітки: * — $p < 0,05-0,001$ при порівнянні нормативного статевого розвитку між групами з AMK та OM і різним ІМТ; ** — $p < 0,05-0,01$ при порівнянні випередження статевого розвитку між групами з AMK та OM і різним ІМТ.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення фізичного розвитку виявило його особливості в дівчат із різними типами порушень менструальної функції. Середні показники росту були вищими серед підлітків з OM відносно дівчат з AMK — $164,72 \pm 0,84$ см і $160,43 \pm 0,88$ см, відповідно ($p < 0,0005$). Це відбувалося переважно за рахунок дівчат із фізіологічними параметрами ІМТ. Показники росту в середині груп не залежали від набуті маси тіла як у хворих з AMK, так і з OM. Аналіз залежно від виявленої психічної патології з'ясував, що в підлітків з OM показники росту в разі виявлення патологічних станів із боку психічного здоров'я були статистично значуще більшими, ніж у пацієток з AMK (рис. 1). При тривожно-фобічних розладах вони становили $164,62 \pm 7,09$ см при OM і $159,35 \pm 8,51$ см при AMK ($p < 0,04$), при депресивних станах — $165,84 \pm 8,33$ см при OM і $161,36 \pm 5,92$ см при AMK ($p < 0,03$).

Використання коефіцієнта ІМТ показало, що його коливання не мали суттєвих розбіжностей за результатами порівняння дівчат із OM та AMK. Так фізіологічні параметри ІМТ відмічали-

ся у 53,8% хворих з AMK і 57,7% пацієток з OM. Надлишкова маса тіла була у 28,2% дівчат з AMK і у 28,2% підлітків з OM. Недостатня маса тіла або її дефіцит відзначалися у 18,2% підлітків з AMK і 16,9% дівчат з OM. Порівняння середніх значень ІМТ у пацієток з AMK і OM з'ясувало, що дівчата з OM мали статистично значуще збільшення показників ІМТ тільки за нормативних його коливань (рис. 2). Зіставлення розподілу хворих за ІМТ залежно від психопатології статистичних розбіжностей не виявило.

Індивідуальна оцінка ступеня статевого розвитку виявила різні рівні статевого дозрівання, які не завжди корелювали з «паспортним» віком (табл.).

Порівняльна характеристика статевого розвитку в групах дівчат із різним типом порушень менструальної функції встановила, що статевий розвиток, який відповідав «паспортному», значно частіше виявлявся в підлітків з OM, ніж у хворих з AMK ($p < 0,001$). Прискорення темпів статевого розвитку на 2 роки і більше серед 11–13 річних підлітків відзначалося у 62,6% хворих з AMK і статистично значуще менше в пацієток з OM — 30,0% ($p < 0,01$). Ретардація статевого

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

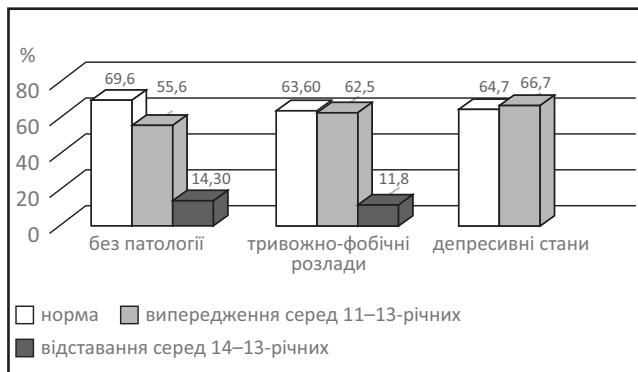


Рис. 3. Відсоток хворих на аномальні маткові кровотечі з різним ступенем статевих дозрівання з урахуванням психопатології

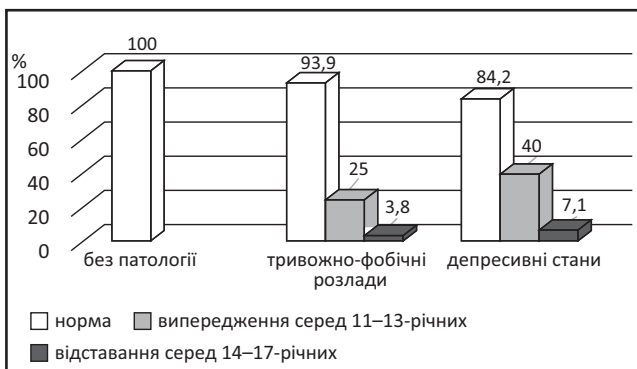


Рис. 4. Відсоток хворих на олігоменорею з різним ступенем статевих дозрівання з урахуванням психопатології

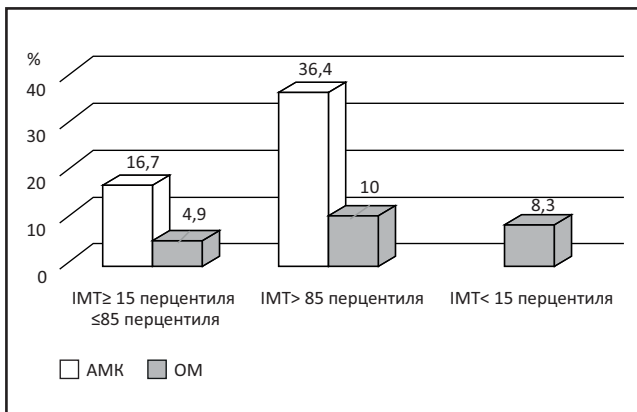


Рис. 5. Частота раннього менархе в дівчат з аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю з урахуванням індексу маси тіла

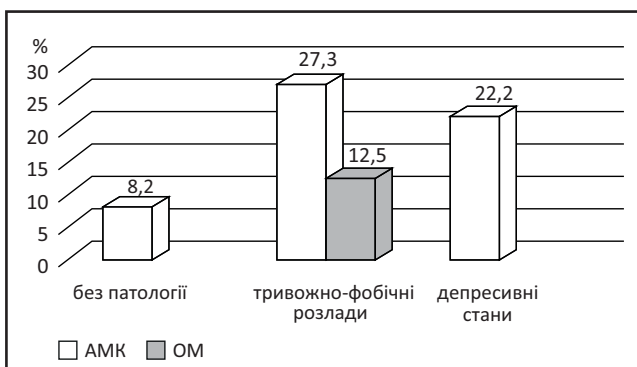


Рис. 6. Частота раннього менархе в дівчат з аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю з урахуванням психопатології

розвитку не мала суттєвої різниці при порівнянні хворих з АМК і ОМ. Тобто в підлітків з АМК відповідність статевих дозрівання віковим параметрам була значно гіршою, ніж у дівчат з ОМ.

Аналіз статевих дозрівання залежно від ІМТ з'ясував, що фізіологічні параметри статевих дозрівання вірогідно частіше реєструвалися за нормативних значень ІМТ у дівчат з ОМ відносно підлітків з АМК. За недостатньої маси тіла статевий розвиток, який відповідав «паспортному», і його ретардація відмічалася з однаковою частотою, як серед дівчат з ОМ, так і з АМК, випередження статевих дозрівання не спостерігалось зовсім. За надлишкової маси тіла дівчаток із фізіологічними параметрами статевих дозрівання було значно більше серед підлітків з ОМ ($p < 0,05$), випередження реєструвалося з однаковою частотою, як у пацієнток з АМК, так і підлітків з ОМ.

Зіставлення ступеня статевих дозрівання залежно від психопатології виявило (рис. 3 і 4), що в дівчаток з ОМ без психопатології статевий розвиток відповідав «паспортному» у 100% хворих. При АМК тільки у 69,6% пацієнток статевий розвиток був у межах фізіологічних коливань ($p < 0,0001$).

За тривожно-фобічних розладів і депресивних станів статевий розвиток у межах календарного також переважав у дівчат з ОМ ($p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$ відповідно). Випередження статевих дозрівання незалежно від психопатології було характерним для підлітків з АМК. Відставання статевих дозрівання не мало статистичної значущості при порівнянні дівчат із різною психопатологією і реєструвалося з однаковою частотою як серед підлітків з АМК, так і серед дівчат з ОМ.

Середній вік менархе в дівчат з АМК становив у середньому $12,06 \pm 0,13$ року. Вірогідно вищим він був серед пацієнток з ОМ — $12,79 \pm 0,13$ року ($p < 0,0001$). Незалежно від ІМТ, наявності патології з боку психічного здоров'я в підлітків з АМК середній вік менархе був вірогідно нижчим, ніж у хворих з ОМ. Тобто менархе дебютувало в пацієнток з ОМ значно пізніше, ніж у хворих з АМК.

Раннє менархе (до 11 років) достовірно частіше спостерігалось у хворих з АМК, ніж у дівчат з ОМ ($p < 0,003$). Залежність віку менархе від ІМТ виявило, що раннє менархе більш притаманне було в дівчат із надлишковою масою тіла як при АМК, так і при ОМ. Пізнє менархе відмічалось тільки в підлітків з ОМ (рис. 5).

Це підтверджує загальновідоме положення про існування тісного зв'язку між фізичним

і статевим розвитком, ці процеси взаємопов'язані і взаємообумовлені.

Проаналізувавши взаємозв'язок віку появи першої менструації та наявності психічних розладів, з'ясувалося, що раннє менархе було притаманне хворим з АМК з тривожно-фобічними і депресивними станами. У дівчат з ОМ дебют менархе до 11 років відмічався лише у хворих із тривожно-фобічними розладами (рис. 6).

Це підтверджує загальновідоме положення про існування тісного зв'язку між фізичним і статевим розвитком, ці процеси взаємопов'язані і взаємообумовлені.

Проаналізувавши взаємозв'язок віку появи першої менструації та наявності психічних розладів, з'ясувалося, що раннє менархе було притаманне хворим з АМК з тривожно-фобічними і депресивними станами. У дівчат з ОМ дебют менархе до 11 років відмічався лише у хворих із тривожно-фобічними розладами (рис. 6).

На сьогодні не викликає сумнівів, що раннє менархе є прогностично несприятливим чинником відносно формування в майбутньому не тільки ускладнень із боку репродуктивної системи, але й підвищеного ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань, різних форм раку яєчників і молочної залози, передчасної смертності [3,7,8,13,17,23].

Підсумовуючи все вище зазначене, можна стверджувати, що клінічна характеристика дівчат з ОМ та АМК мала суттєві відмінності. Середній зріст був значно вищим у дівчат з ОМ. Найбільші розходження відмічалися в підлітків із психопатологією. Питома вага різного ІМТ не мала вірогідних розбіжностей при порівнянні дівчат з ОМ та АМК і не відрізнялася при зіставленні з урахуванням психопатології.

Статевий розвиток вірогідно відрізнявся в групах хворих з ОМ і АМК. У дівчат з АМК фізіологічні параметри статевого розвитку реєструвалися значно рідше, ніж у підлітків з ОМ. Для них притаманні були різні відхилення статевого розвитку. Найбільший відсоток становило випередження статевого дозрівання, яке мало тенденцію до збільшення при відхиленнях психічного стану. У пацієток з ОМ без проявів психічної патології випередження статевого дозрівання не реєструвалося зовсім. За наявності психопатології прошарок таких дівчат сягав 25–40%. У літературі є свідчення, що більш ранній початок і швидший темп статевого дозрівання пов'язані з проблемами психічного здоров'я

підлітків [5]. Наші дослідження не суперечать цим даним. Статевий розвиток також залежав від набутої маси тіла. Його випередження відмічалось частіше при надлишковій масі тіла. У дівчат з ОМ це набувало статистичної значущості (25% — при фізіологічних коливаннях ІМТ проти 66,7% при надлишковій масі тіла; $p < 0,0001$). Це не суперечить літературним даним [1].

Дебют менархе мав істотні відмінності серед дівчат з ОМ і АМК. Перша менструація в дівчат з АМК починалася значно раніше, ніж у підлітків з ОМ. Вік менархе також залежав від маси тіла і наявності психопатології. Він був вірогідно меншим у пацієток із надлишковою масою тіла і за наявності відхилень із боку психічного здоров'я як у хворих з ОМ, так і з АМК. Раннє менархе відрізняла така сама тенденція. Його відсоток був більшим серед дівчат із надлишковою масою тіла і за наявності психічних розладів. У літературі є свідчення про проведення поздовжнього дослідження більш ніж у 800 дівчат, яке дало змогу встановити, що раннє дозрівання дівчаток має вирішальне значення для цільових втручань для запобігання проблем з їхнім психічним здоров'ям [4].

Висновки

Фізичний розвиток пацієток мав суттєві відмінності при порівнянні дівчат з ОМ і АМК. Середній зріст був значно вищим у дівчат з ОМ, особливо при фізіологічних параметрах ІМТ і за наявності психопатології.

Статевий розвиток, який відповідав «паспортному», більш притаманний був для дівчат з ОМ незалежно від ІМТ і психопатології. Випередження статевого розвитку характерним було для підлітків з АМК. Проте ці відхилення суттєво не змінювалися за наявності коморбідної психопатології. У дівчат з ОМ порушення статевого дозрівання вірогідно збільшувалися за наявності розладів психічної сфери.

Середній вік менархе був значно меншим у підлітків з АМК відносно дівчат з ОМ незалежно від ІМТ. Дебют першої менструації до 11 років вірогідно частіше відмічався серед хворих з АМК, ніж ОМ, при нормативних значеннях ІМТ і його надлишку. Відсоток хворих із раннім менархе значно збільшувався у хворих з АМК при психічних відхиленнях. При ОМ раннє менархе відмічалось лише при тривожно-фобічних розладах.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner ET, Arah OA, Olsen J et al. (2020). Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses. *Int J Epidemiol.* 49 (3): 834-844. doi: 10.1093/ije/dyaa056. Erratum in: *Int J Epidemiol.* 50 (3): 1047. PMID: 32372073; PMCID: PMC7394964.
- Canelón SP, Boland MR. (2020). A Systematic Literature Review of Factors Affecting the Timing of Menarche: The Potential for Climate Change to Impact Women's Health. *Int J Environ Res Public Health.* 17 (5):1703. doi: 10.3390/ijerph17051703. PMID: 32150950; PMCID: PMC7084472.
- Chen X, Liu Y, Sun X, Yin Z, Li H, Liu X et al. (2018). Age at menarche and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Menopause.* 26 (6): 670-676. doi: 10.1097/GME.0000000000001289. PMID: 30562317.
- Deardorff J, Marceau K, Johnson M, Reeves JW, Biro FM, Kubo A et al. (2021). Girls' Pubertal Timing and Tempo and Mental Health: A Longitudinal Examination in an Ethnically Diverse Sample. *J Adolesc Health.* 68 (6): 1197-1203. Epub 2021 Feb 23. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.01.020. PMID: 33637403; PMCID: PMC8154636.
- Delevich K, Klinger M, Okada NJ, Wilbrecht L. (2021). Coming of age in the frontal cortex: The role of puberty in cortical maturation. *Semin Cell Dev Biol.* 118: 64-72. Epub 2021 May 10. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.04.021. PMID: 33985902.
- Dynnik VA. (2020). Physical and sexual development of girls from armed conflict zone as an indicator of reproductive potential. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2 (106): 50-55. [Диннік ВО. (2020). Фізичний і статевий розвиток дівчаток із зони збройного конфлікту як індикатор репродуктивного потенціалу. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2 (106): 50-55]. doi: 10.15574/SP.2020.105.50.
- El Khoudary SR. (2020). Age at menopause onset and risk of cardiovascular disease around the world. *Maturitas.* 141: 33-38. Epub 2020 Jun 20. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.007. PMID: 33036700.
- Hardy R, Maddock J, Ghosh AK, Hughes AD, Kuh D. (2019). The relationship between pubertal timing and markers of vascular and cardiac structure and function in men and women aged 60-64 years. *Sci Rep.* 9 (1): 11037. doi: 10.1038/s41598-019-47164-x. PMID: 31363129; PMCID: PMC6667431.
- Hennegan J, Winkler IT, Bobel C, Keiser D, Hampton J, Larsson G et al. (2021). Menstrual health: a definition for policy, practice, and research. *Sex Reprod Health Matters.* 29 (1): 1911618. doi: 10.1080/26410397.2021.1911618. PMID: 33910492; PMCID: PMC8098749.
- Hillard PJA. (2022). Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign: What We Still Want to Know About Adolescent Menstrual Cycles. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 35 (4): 413-414. doi: 10.1016/j.jpjag.2022.06.004.
- Itriyeva K. (2022). The normal menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 52 (5): 101183. Epub 2022 May 6. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101183. PMID: 35527220.
- Kovalyshin O. (2022). Suchasni aspekty patolohiyi pubertatnoho periodu. *Perinatology and reproductology: from research to practice.* 2 (1): 36-49. doi: 10.52705/2788-6190-2022-01-4.
- Lee JJ, Cook-Wiens G, Johnson BD, Braunstein GD, Berga SL, Stanczyk FZ et al. (2019). Age at Menarche and Risk of Cardiovascular Disease Outcomes: Findings From the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Am Heart Assoc.* 8 (12): e012406. Epub 2019 Jun 5. doi: 10.1161/JAHA.119.012406. PMID: 31165670; PMCID: PMC6645646.
- Liang Z, Xu C, Fan YN, Liang ZQ, Kan HD, Chen RJ et al. (2020). Association between air pollution and menstrual disorder outpatient visits: A time-series analysis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 192: 110283. Epub 2020 Feb 12. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110283. PMID: 32061980.
- Matteson KA, Zaluski KM. (2019). Menstrual Health as a Part of Preventive Health Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 46 (3): 441-453. doi: 10.1016/j.ogc.2019.04.004. PMID: 31378287.
- Mehta SD, Seeley J. (2020). Grand Challenges in Adolescent Sexual and Reproductive Health. *Front Reprod Health.* 2: 2. doi: 10.3389/frph.2020.00002. PMID: 36304711; PMCID: PMC9580643.
- Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. (2019). Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 11: 287-299. doi: 10.2147/IJWH.S197604. PMID: 31118829; PMCID: PMC6500433.
- Quraishi SR et al. (2015). Are menstrual problems associated with the mental health? A cross sectional study among the Graduation college girls. *IJUM Medical Journal Malaysia.* 14: 2. doi: 10.31436/ijmjm.v14i2.435.
- Rusyn LP, Dutkevych-Ivans'ka YUV, Sabadosh MV. (2022). Deyaki aspekty reproduktyvnoho zdorov'ya suchasnykh pidlitkiv. *UKRAÏNA. ZDOROV'YA NATSM.* 1 (67): 51-54. [Русин ЛП, Дуткевич-Іванська ЮВ, Сабодос МВ. (2022). Деякі аспекти репродуктивного здоров'я сучасних підлітків. *УКРАЇНА. ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ.* 1 (67): 51-54]. doi: 10.24144/2077-6594.1.1.2022.254638.
- Tanner JM, Davies PSW. (1985). Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *The Journal of Pediatrics.* 107 (3): 317-329.
- Trant AA, Vash-Margita A, Camenga D, Braverman P, Wagner D, Espinal M et al. (2022). Menstrual Health and Hygiene among Adolescents in the United States. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 35 (3): 277-287. Epub 2022 Jan 6. doi: 10.1016/j.jpjag.2021.12.014. Erratum in: *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2022 Oct; 35 (5): 605. PMID: 34999229.
- Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. (2020). Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 12 (1): 1-6. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200. PMID: 32041387; PMCID: PMC7053441).
- Zhang X, Liu L, Song F, Song Y, Dai H. (2019). Ages at menarche and menopause, and mortality among postmenopausal women. *Maturitas.* 130: 50-56. Epub 2019 Oct 14. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.10.009. PMID: 31706436.

Відомості про авторів:

Диннік Вікторія Олександрівна — д.мед.н., ст.н.с., заст. директора з наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-7692-1856>.

Гавенко Ганна Олександрівна — аспірантка ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-1344-0051>.

Стаття надійшла до редакції 30.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

UDC 616-056.52: 616.89-008.441.1

M.L. Aryayev, D.S. Selimkhanova, I.M. Shevchenko
Anxiety level in overweight and obese children

Odesa National Medical University, Ukraine

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 61-65; doi 10.15574/PP.2023.95.61

For citation: Aryayev ML, Selimkhanova DS, Shevchenko IM. (2023). Anxiety level in overweight and obese children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 61-65. doi: 10.15574/PP.2023.95.61.

Purpose — to evaluate personal and situational anxiety levels in overweight and obese children.

Materials and methods. 153 children (72 girls and 81 boys) aged 12–17 were involved in the study at the Odesa Regional Children's Clinical Hospital. Anthropometric indicators (weight, height, body mass index (BMI)) were assessed taking into account the sex and age of children. Based on BMI values, 3 groups were selected: 1 — children with a body weight corresponding to age and gender — 47 persons (Control); 2 — children with excessive body weight — 50 persons (Overweight); 3 — children with obesity — 56 persons (Obesity).

The state of personal and situational anxiety was determined using the Spielberger–Khanin questionnaire. Statistical data analysis was carried out using packages STATISTICA 12.0, MedCalc 20.0, Microsoft EXCEL 2003.

Results. In children with obesity, the most common comorbidities were biliary dyskinesia (14.28%), arterial hypertension (10.52%), skin infections 4% and obstructive sleep apnea syndrome 2%. In the studied groups of children, the level of anxiety increased in proportion to the degree of increase in body weight. Personal anxiety in children with obesity compared to control was noted at a higher level — 50.1 ± 1.04 and 30.27 ± 0.98 , respectively ($\chi^2=49.9$, $p=0.0001$). Situational anxiety also increased in children with obesity, but the differences were expressed to a lesser extent — 38.94 ± 0.74 and 33.91 ± 0.93 ($\chi^2=5.49$, $p=0.019$).

Conclusions. The obtained results indicate the feasibility of further study and monitoring of the psycho-emotional state and quality of life of overweight and obese children and adolescents for individual psychological support and correction of psycho-emotional disorders.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: personal anxiety, situational anxiety, children, obesity.

Рівень тривожності в дітей з підвищеною масою тіла та ожирінням

M.Л. Аряєв, Д.С. Селімханова, І.М. Шевченко

Одеський національний медичний університет, Україна

Мета — визначити рівень особистісної та ситуативної тривожності в дітей з надмірною масою тіла й ожирінням.

Пацієнти та методи. До дослідження в Одеській дитячій клінічній лікарні залучено 153 дитини (72 дівчинки і 81 хлопчик) віком 12–17 років. Оцінку антропометричних показників, яка включала масу і довжину тіла, індекс маси тіла (ІМТ), проведено з урахуванням віку та статі. Залежно від значень ІМТ дітей поділено на три групи: 1-ша — діти з масою тіла, що відповідає віку та статі; 2-га — діти з надмірною масою тіла; 3-тя — діти з ожирінням. Стан особистісної та ситуативної тривожності оцінено за допомогою опитувальника Спілбергера–Ханіна.

Результати. У дітей з ожирінням серед коморбідних захворювань частіше зустрічалися біліарна дискінезія (14,28%), артеріальна гіпертензія (10,52%). Інфекції шкіри відмічалися в 4% підлітків, як і синдром обструктивного апное під час сну — 2%. У досліджуваних групах дітей рівень тривожності зростав пропорційно до ступеня збільшення маси тіла. Особистісна тривожність у дітей з ожирінням щодо контролю відзначалася на вищому рівні — відповідно $50,1 \pm 1,04$ і $30,27 \pm 0,98$ ($\chi^2=49,9$; $p=0,0001$). Ситуаційна тривожність також підвищувалася в групі дітей з ожирінням, але відмінності були виражені меншою мірою — $38,94 \pm 0,74$ і $33,91 \pm 0,93$ ($\chi^2=5,49$; $p=0,019$).

Висновки. Отримані результати свідчать про доцільність подальшого вивчення психоемоційного стану та якості життя дітей з надмірною масою тіла й ожирінням для індивідуального психологічного супроводу та корекції психоемоційних розладів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: особистісна тривожність, ситуаційна тривожність, діти, ожиріння.

Introduction

Overweight and obesity are defined as pathological or excessive accumulation of fat that poses a health risk. This is a multifactorial disease caused by improper nutrition, insufficient physical activity, sedentary behavior, psycho-social factors, medications, endocrine disorders, monogenic diseases/genetic syndromes. The prevalence of childhood obesity is reaching alarming levels in many countries and is an urgent and serious problem. One in three children is overweight and one in ten is obese — this is European statistics. Between 1975 and 2016, the proportion of children and adolescents aged 5 to 19 who are overweight

or obese has more than quadrupled worldwide, from 4% to 18.5%, and is reaching alarming levels in many countries [3,4,7,11]. The prevalence of obesity in the United States was 12.7% among children aged 2 to 5 years, 20.7% among children aged 6 to 11 years, and 22.2% among children aged 12 to 19 years [4]. According to the results of the analysis of the dynamics of obesity prevalence, as well as the levels of the incidence of obesity among the child population in Ukraine over the past decades, a significant increase in the prevalence of obesity was established both among the entire child population (by 1.6 times) and in its various age groups. The highest rates of growth are observed

in the age group of children 15–17 years old – by 3 times [15,18]. Conditions associated with obesity include high blood pressure, high cholesterol, type 2 diabetes, breathing problems such as asthma and sleep apnea, and joint problems [9,13].

Obesity develops due to a combination of exposure to the child's unhealthy environment and biological factors and leads to inadequate behavioral responses. Most researchers believe that children with excessive body mass and obesity have psychological and behavioral disorders, and poor ability for social adaptation [14]. They are more egocentric, less obedient and more irritable and have low self-esteem. A child's emotional state significantly affects their eating behavior, and food receptivity is positively correlated with emotional problems and body mass index (BMI) [17]. All this indicates that the psychological state of obese children plays an important role in the formation of eating habits and behavioral reactions. Currently, the details of the connection between obesity and psycho-emotional disorders in children, including anxiety, have not been sufficiently studied. Anxiety as an emotion is characteristic of all people and is necessary for the optimal adaptation of a person to the surrounding world. On the other hand, anxiety as a part of a person's personality is a violation of their personal development and interferes with a full life in society. Obesity in childhood leads to some psychological and social complications, which primarily include the formation of psychological stress, low self-esteem, body dissatisfaction, depression, the appearance of suicidal thoughts, loss of control over eating, unhealthy and extreme behavior concerning weight control, disruption of social relationships, stigmatization and reduction of health-related quality of life [16]. According to literature data, mental disorders are recorded in 40.6% of obese children, in the structure of which anxiety disorders predominate [8]. Correction of the identified features, along with lifestyle changes, should become an integral part of the complex non-pharmacological methods of obesity therapy.

The **purpose** of the study – to determine the level of personal and situational anxiety in overweight and obese children for individual psychological support and correction of psycho-emotional disorders.

Materials and methods of the research

The research was carried out in secondary schools of Odesa. 153 adolescents aged 12–17 years were included in the study: 72 girls (47.06%)

and 81 boys (52.94%), average age 15 ± 1.4 years. First, anthropometric indicators were assessed: body weight and length, body mass index (BMI) calculation, the assessment was carried out taking into account age and gender. According to the evidence-based clinical guideline «Obesity in children» and the standards of medical care «Obesity in children» (2022), obesity was determined based on BMI of more than 95 percentiles, and overweight based on a BMI of more than 85 percentiles [13]. The study was conducted following Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Odesa Regional Children's Clinical Hospital (ORCCH). Written informed consent was obtained from all 153 participants before inclusion in the study. BMI assessment made it possible to distinguish 3 groups of teenagers: the Group 1 – with normal body weight, 47 people (30.71%); the Group 2 – overweight, 50 teenagers (32.68%); the Group 3 – with obesity, 56 people (36.61%).

The level of personal and situational anxiety was assessed using the questionnaire survey (Spielberger–Khanin test). All respondents filled out the Spielberger–Khanin questionnaire in comfortable conditions in the presence of teaching staff. The questionnaire consists of 40 questions: 20 questions characterize situational anxiety, and 20 questions characterize personal anxiety. The respondents were asked to answer questions and indicate how they feel at the moment (questions 1–20) and how they usually feel (questions 21–40). Each answer was evaluated depending on the selected statement in 1, 2, 3, and 4 points. The level of situational anxiety was calculated according to the formula:

$$SA = \Sigma_{sp} - \Sigma_{so} + 50,$$

where SA is an indicator of situational anxiety; Σ_{sp} – the sum of points for direct questions (3, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 15, 17, 18); Σ_{so} is the sum of points for oppositely polar questions (1, 2, 5, 8, 10, 11, 13, 16, 19, 20).

To calculate the level of personal anxiety, the formula was used:

$$PA = \Sigma_{op} - \Sigma_{oz} + 35,$$

where PA is an indicator of personal anxiety; Σ_{op} is the sum of points for direct questions (22–25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40); Σ_{oz} is the sum of points for oppositely polar questions (21, 26, 27, 30, 33, 36, 39).

In the general interpretation of indicators, the following approximate anxiety scores were used: low – up to 30 points inclusively, moderate – 31–44 points, and 45 and more – high [10].

Statistical data analysis was carried out using packages STATISTICA 12.0, MedCalc 20.0, Microsoft EXCEL 2003 with AtteStat 12.5 integration, and SISA online calculator (Simple Interactive Statistical Analysis – <https://www.quantitativeskills.com/sisa/>). Average sample values of quantitative traits are given in the text as $M \pm m$, where M is the selective average, and m is the error of the average. Proportions (percentages) are presented with 95% confidence intervals (CI). The study of the relationship between pairs of discrete qualitative features was carried out using the analysis of paired tables of connectivity, where the values of Pearson's Chi-square statistic (χ^2) and the achieved level of significance (p) were evaluated. One-way ANOVA was used to assess the significance of the difference between the means in the comparison groups.

Results of the research and discussion

A thorough medical and family history was critical to the assessment of obesity in children, Family history included information on obesity, bariatric surgery, type 2 diabetes, gestational diabetes, dyslipidemia, hypertension, nonalcoholic fatty liver disease, cirrhosis, sleep apnea, death from myocardial infarction, stroke. The main causes of overweight and obesity in the subjects were found to be an increased intake of energy-dense foods that are high in fat and sugars $n=74$ (69.8%), physical inactivity $n=32$ (30.4%), which is most often associated with sedentary behavior $n=26$ (24.5%), and individual's genetic background – increased body weight in one or two parents $n=49$ (46.2%).

Biliary dyskinesia was the most common comorbidity in children from the Group 3 (14.28%; 95% CI 4.91–23.08%), and from the Group 2 (10%; 95% CI 1.68–18.31%). Arterial hypertension was noted in 10.52% (95% CI 2.8–19.19%) of children from the Group 3 and 4% (95% CI -1.43–9.43%) from the Group 2. Also, in children from the Group 2,

skin infections – 4% (95% CI 1.43–9.43%), obstructive sleep apnea syndrome 2% (95% CI 1.88–5.88%). Diabetes mellitus was recorded in 5.35% (95% CI -0.7–10.7%) of the interviewed children from the Group 3. There were no cases of diabetes mellitus in children from the Group 2. Endocrine pathology (polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism) were ruled out in pubescent children from the Group 3, short stature, and low growth rate. Genetic testing was indicated for patients with extremely severe obesity, as well as with clinical evidence of genetic obesity syndromes and/or a family history of extreme obesity.

All children and adolescents from the Groups 2 and 3 were recommended family-oriented lifestyle modification, which contribute to the reduction of BMI (healthy diets, regular physical activity, changes in sedentary behavior). Control of therapy was carried out according to BMI, systolic blood pressure, the level of triglycerides and high-density lipoproteins in blood serum.

When studying the state of anxiety in adolescents using the Spielberger–Khanin scale, a high level of personal anxiety was noted in children from the Group 2 in 24.0%, and from the Group 3 in 73.2% of cases (Table 1). In the Group 1 children, a high degree of anxiety was found in 2.1%. Among adolescents from the Group 3, compared to controls, the indicator of a high level of personal anxiety differed statistically significantly and was equal to $\chi^2=49.9$, $p=0.0001$.

Personal anxiety characterizes a persistent tendency to perceive a wide range of objectively safe situations as threatening, and to react to such situations with a state of anxiety. This is a stable individual characteristic of a person's degree of susceptibility to various stressors. Very high personal anxiety is directly correlated with the presence of neurotic conflict, emotional and neurotic disturbances and with psychosomatic diseases. Teenagers with a high level of personal anxiety are charac-

Table 1

The level of personal anxiety in children with obesity, overweight and control group

Level of personal anxiety	Obesity n=56		Overweight n=50		Control n=47	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Low	1	1.78 (-1.66–5.66)	12	24.00 (12.16–35.83)	18	38.29 (24.12–51.87)
Moderate	14	25.01 (13.65–36.34)	26	52.00 (38.15–65.84)	28	59.58 (45.99–74.00)
High	41	73.21 (61.37–84.62)	12	24.00 (12.16–35.83)	1	2.13 (-2.00–6.00)
Average level of anxiety in the group	50.1±1.04*		36.98±0.99*		30.27±0.98	

Note: * – Statistical significance of differences with indicators of the control group $p<0.05$.

Table 2

The level of situational anxiety in children with obesity, overweight and the control group

Level of situational anxiety	Obesity n=56		Overweight n=50		Control n=47	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Low	9	19.64 (9.52–30.47)	13	26.00 (13.84–38.15)	19	40.42 (25.99–54.00)
Moderate	36	64.28 (51.42–76.57)	31	62.00 (48.54–75.45)	26	55.32 (40.77–69.22)
High	11	16.08 (6.4–25.6)	6	12.00 (2.99–21.00)	2	4.26 (-1.6–9.6)
Average level of anxiety in the group	38.94±0.74*		34.62±0.9		33.91±0.93	

Note: * — Statistical significance of differences with indicators of the control group $p < 0.05$.

terized by depressed mood, low level of self-control, emotional tension, stubbornness and aggressiveness, which creates problems in communicating with others. Emotional tension is a chronic stress factor that contributes to the development of food addiction [8].

When assessing situational anxiety, a high level was noted in adolescents from the Group 2 in 12.0%, from the Group 3 in 16.1% of cases, compared to adolescents with normal body weight, in which high the level of anxiety was found in 4.3% (Table 2). Among adolescents from the Group 3, compared to control, the indicator of a high level of situational anxiety also differed statistically significantly and was equal to $\chi^2=5.49$, $p=0.019$.

Situational anxiety (reactive anxiety) is characterized by subjectively experienced emotions: dynamic tension, anxiety, preoccupation, and nervousness. This state occurs as an emotional reaction to a stressful situation (situational inability of a person to cope with the requirements of a specific task and/or expectations of a partner, fear of negative evaluation or aggressive reaction, perception of an unfavorable attitude towards oneself) and differs in intensity [10]. The measure of situational anxiety is a kind of one-moment «slice»

of an individual's emotional state, its level changes over time depending on how much a person perceives their environment as dangerous or threatening. Very high reactive anxiety causes impaired attention, and sometimes impaired fine coordination.

Thus, anxiety as an emotional discomfort associated with the expectation and anticipation of unpleasant experiences or danger is characteristic of a significant part of children with excess body weight and obesity. The importance of assessing the level of anxiety is related to the fact that it can be considered an indicator of a «pre-neurotic state» and an indicator of behavioral disorders, such as antisocial and addictive behavior. Anxiety also affects the success of schoolchildren's educational activities: it is more difficult for anxious children to achieve their goals, to demonstrate their knowledge and skills. Severe anxiety significantly affects daily life, the type and nature of nutrition, determining changes in body weight [1].

Usually, indicators of personal and situational anxiety are related to each other: in children with high indicators of personal anxiety, situational anxiety in similar situations increases and manifests itself to a greater extent. Our data confirm this connection (Fig.).

A moderate degree of personal anxiety was found in adolescents with normal body weight (the Group 1) in 59.58% ($n=28$), with excess body weight (the Group 2) in 52% ($n=26$) of patients, and in 25.01% ($n=14$) in the group with obesity (the Group 3). A low level of anxiety was noted in adolescents from the Group 1 in 38.29% ($n=18$), from the Group 2 in 24% ($n=12$) of cases, while in adolescents from the Group 3, a low level of personal anxiety occurred only in 1 (1.78%) child. The coefficient of variation of variance analysis when comparing groups of personal anxiety was equal to $F=112.03$, $p < 0.0001$ (Table 1, Fig.).

A moderate degree of situational anxiety was found in 55.32% ($n=26$) of adolescents from the

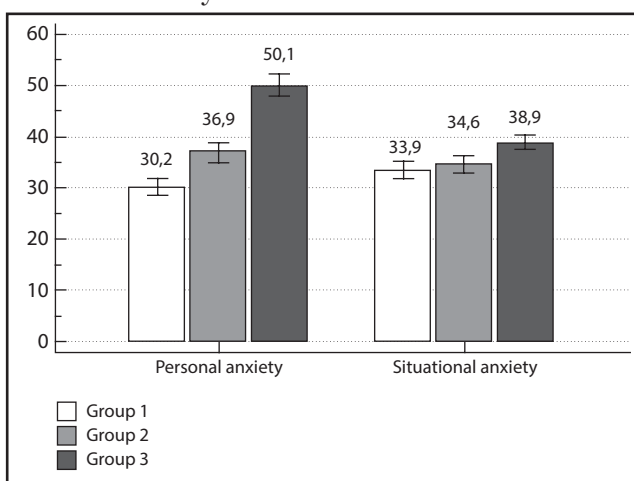


Fig. The result of one-way ANOVA in the graphic display of anxiety indicators in the studied groups of children

Group 1, from the Group 3 in 64.28% (n=36), and in the group of adolescents from the Group 2 in 62% (n=31) cases. A low level of situational anxiety was diagnosed in adolescents from the Group 3 in 19.64% (n=9), in adolescents from the Group 1 in 40.42% (n=19), and from the Group 2 in 26% (n=13) cases. The coefficient of variability of the variance analysis when comparing groups of situational anxiety was equal to $F=13.57$, $p<0.001$ (Table 2, Fig. 1).

High anxiety prevents patients from abandoning an unhealthy lifestyle and eating habits, which significantly hinders success in reducing body weight. The obtained results correspond to international data on changes in the psycho-emotional state of children with chronic diseases [2,12].

The prospects for further research are the development of an algorithm for improving the quality of life of children with overweight and obesity on the basis of an assessment of the psycho-emotional state, psychological support, correction of psycho-emotional disorders and the formation of a healthy lifestyle.

Conclusions

In children and adolescents with overweight and obesity, changes in the psycho-emotional state have been established. The level of anxiety increased in proportion to the degree of increase in body weight. Personal anxiety in children with obesity compared to control was noted at a higher level — 50.1 ± 1.04 and 30.27 ± 0.98 , respectively. Indicator $\chi^2=49.9$, $p=0.0001$. Situational anxiety also increased in children with obesity, but the differences were expressed to a lesser extent — 38.94 ± 0.74 and 33.91 ± 0.93 . Indicator $\chi^2=5.49$, $p=0.019$.

In order to prevent the possible debut of a psychosomatic disease and reduce emotional distress, as well as improve the quality of life, it is necessary to carry out active preventive measures aimed at stabilizing body weight and correcting psychogenic disorders in the group of teenagers with excessive body weight and obesity.

No conflict of interests was declared by the authors.

References/Literature

- Apperley LJ, Blackburn J, Erlandson-Parry K, Gait L. (2022). Childhood obesity: A review of current and future management options. *Clinical Endocrinology*. 96: 288–301.
- Aryayev M, Senkivska L, Lowe JB. (2021). Psycho-Emotional and Behavioral Problems in Children With Growth Hormone Deficiency. *Frontiers in Pediatrics*. 9: 1–6.
- Baker C. (2019). Briefing paper: obesity statistics. House of Commons Library. 3336: 1–20.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Prevalence of childhood obesity in the United States. URL: <https://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html>.
- Dovidnyk dytiachoho endokrynoloha. (2008). Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukrainy. Kyiv: 105.
- Dyachuk DD, Zabolotnaya IE, Yashchenko YB. (2017). Obesity in children: risk factors and prevention tips. *Sovremennaya pediatriya*. 2 (82): 42–46. [Дячук ДД, Заболотна ІЕ, Ященко ЮБ. (2017). Ожиріння у дітей: фактори ризику та рекомендації з профілактики. *Современная педиатрия*. 2 (82): 42–46]. doi: 10.15574/SP.2017.82.42.
- Hampel SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC et al. (2023). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 151 (2): e2022060640. doi: 10.1542/peds.2022-060640. PMID: 36622115.
- Honcharenko T. (2004). Tryvozhna dytyna. *Psykholog*. 5: 4–5.
- Krushnapriya SS, Bishnupriya S, Choudhury AK, Bhadoria AS. (2015). Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 4 (2): 187–192.
- Lemak MV, Petryshche Vlu. (2012). *Psykhologu dlia roboty. Diahnostychni metodyky: zbirnyk*. Uzhhorod: Vydavnytstvo Oleksandry Harkushi: 616.
- Livingstone B. (2000). Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur. J Pediatr*. 159 (1): 14–34.
- Mouratidi P-S, Bonoti F, Leondari A. (2015). Children's perceptions of illness and health: An analysis of drawings. *Health Education Journal*. 75 (4): 1–14.
- MOZ Ukrainy. (2022). Pro zatverdzhennia Standartiv medychnoi dopomohy «Ozhyrinnia u ditei». Nakaz MOZ Ukrainy vid 24.09.2022 No. 1732. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_08_29_kn_ozhyrinnia-u-ditei.pdf.
- Mykhailova EA, Kukuruza HV, Shestopalova LF, Pidkorytov VS. (2021). Kliniko-psykhologichni osoblyvosti ditei z riznymy formamy ozhyrinnia. *Problemy endokrynoi patolohii*. 2: 56–63.
- Skirda Yu, Petishko OP, Gladun VN, Zavgorodnyaya NYu. (2016). Ozhirenie v detskom vozraste. *Statisticheskaya otsenka rasprostranennosti v Ukraine: regionalnyi aspect*. *Gastroenterologiya*. 1 (59): 8–14.
- Tsyunchyk YuG. (2016). The clinical significance of psycho-emotional factors during the children's obesity. *Sovremennaya pediatriya*. 5 (77): 98–101. [Циунчик ЮГ. (2016). Клінічне значення психоемоційних факторів при ожирінні у дітей. *Современная педиатрия*. 5 (77): 98–101]. doi: 10.15574/SP.2016.77.98.
- WHO. (2021, Aug). Obesity and overweight: WHO; 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Zabolotna IE, Yashchenko LV. (2019). Ozhyrinnia ta nadmirna masa tila v ditei, kryterii diahnostyky ta statystyka poshyrenosti. *Klinichna ta profilaktychna medytyna*. 2 (8): 36–46.

Відомості про авторів:

Аряев Микола Леонідович — д.мед.н., проф., чл.-кор. НАМН України, зав. каф. педіатрії Одеського НМедУ. Адреса: м. Одеса, вул. Академіка Воробйова, 3. <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>.

Селімаханова Діана Сейфуллахівна — асистент каф. педіатрії Одеського НМедУ. Адреса: м. Одеса, вул. Академіка Воробйова, 3; тел.+38 (048) 740-52-49; fax: +38 (048) 777-73-09. <https://orcid.org/0000-0001-6251-8452>.

Шевченко Ігор Михайлович — доц., директор НДІ трансляційної медицини Одеського НМедУ. Адреса: м. Одеса, пров. Валіховський, 2. <https://orcid.org/0000-0002-8066-8750>.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 616-053.32:616.831

О.С. Яблонь, В.О. Власенко
Сепсис-асоційоване ураження
нервової системи в передчасно народжених дітей
із дуже малою масою тіла

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 66-70; doi 10.15574/PP.2023.95.66

For citation: Yablon OS, Vlasenko VO. (2023). Sepsis-associated injury of the nervous system in premature infants with very low body weight. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 66-70. doi: 10.15574/PP.2023.95.66.

Незрілість органів та систем передчасно народжених дітей значно утруднює диференціацію між фізіологічними і патологічними змінами головного мозку. Етіологія пошкодження головного мозку в передчасно народжених немовлят складна і мультифакторна, навіть за найбільш сприятливого перебігу неонатального періоду вони потребують додаткової респіраторної підтримки, великої кількості інвазивних медичних втручань та мають великий ризик інфекційних ускладнень. Сепсис-асоційована енцефалопатія (САЕ) визначається як дифузне або мультифокальне церебральне пошкодження, викликане системною відповіддю на інфекцію навіть без клінічних або лабораторних доказів прямої інфекції мозку.

Мета — встановити клінічні особливості сепсис-асоційованого ураження головного мозку в передчасно народжених дітей у терміні гестації <32 тижнів із масою тіла при народженні < 1500 г.

Матеріали та методи. Обстежено 38 передчасно народжених дітей, яких поділено на дві групи. До I групи (n=14) залучено дітей, у яких діагностували сепсис у ранньому неонатальному періоді; до II (n=24) групи — передчасно народжених, у яких не спостерігали септичних уражень.

Результати. Діти обох груп народилися у стані тяжкої та помірної асфіксії. Аналіз асоціацій між материнськими, акушерськими та антенатальними чинниками показав достовірне переважання в дітей із сепсисом таких факторів, як передчасний розрив плодових оболонок, істміко-цервікальна недостатність, пролабування плідного міхура та встановлення акушерського пессарія. Усі діти із сепсисом мали пневмонію, гостре ураження нирок та ураження головного мозку в неонатальному періоді. У неврологічному статусі дітей із дуже малою масою тіла (ДММТ), які перенесли САЕ, достовірно частіше зустрічався судомний синдром, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) 3–4-го ступеня, перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ), ускладнення у вигляді постгеморагічної вентрикуломегалії.

Висновки. У дітей із ДММТ, які перенесли САЕ, достовірно частіше зустрічалися судомний синдром, ВШК 3–4-го ступеня і ПВЛ. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: передчасно народжені діти, ураження головного мозку, внутрішньошлуночкові крововиливи, перивентрикулярна лейкомаляція.

Sepsis-associated injury of the nervous system in premature infants with very low body weight

O.S. Yablon, V.O. Vlasenko

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

The immaturity of the organs and systems of preterm born children significantly complicates the differentiation between physiological and pathological changes in the brain. The etiology of brain damage in premature babies is complex and multifactorial, and even with the most favorable course of the neonatal period, they require additional respiratory support, a large number of invasive medical interventions and have a high risk of infectious complications. Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is defined as diffuse or multifocal cerebral damage that is caused by a systemic response to infection even without clinical or laboratory evidence of direct brain infection.

Purpose — to determine the clinical features of sepsis-associated brain damage in prematurely born children <32 weeks gestation with a birth weight < 1500 g.

Materials and methods. 38 prematurely born children, who were divided into two groups, were examined. The Group I (n=14) included children who were diagnosed with sepsis in the early neonatal period. The Group II (n=24) included prematurely born, in which no septic lesions were observed.

Results. Children of both groups were born in a state of severe and moderate asphyxia. Analysis of associations between maternal, obstetric, and antenatal factors showed a significant prevalence of such factors as prelabor rupture of membranes, cervical weakness, rupture of the fetal bladder, and placement of an obstetric pessary in children with sepsis. All children with sepsis had pneumonia, acute kidney injury, and brain injury in the neonatal period. In the neurological status of children with very low birth weight who underwent SAE, the seizure syndrome, 3–4 grade intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia, complications in the form of post-hemorrhagic ventriculomegaly were significantly more common.

Conclusions. In children with very low birth weight who underwent SAE, convulsive syndrome, 3–4 grade intraventricular hemorrhages, and periventricular leukomalacia were significantly more common.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: premature babies, neonatal brain damage, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia.

Вступ

Передчасно народжені діти мають підвищений рівень захворюваності, у тому числі на патологію нервової системи. Незрілість органів та систем цієї категорії дітей значно утруднює диференціацію між фізіологічними та патологічними змінами головного мозку,

особливо в дітей з дуже малою (ДММТ) та екстремально малою масою тіла (ЕММТ) [14].

Етіологія пошкодження головного мозку в передчасно народжених немовлят складна і мультифакторна. Різноманіття перинатальних чинників і довготривалий процес виходжування недоношених новонароджених формує «від-

биток» індивідуальних тригерів. З одного боку, існує значна кількість антенатальних факторів ризику, що можуть як безпосередньо спричинити неонатальне ураження головного мозку, так і виступати в ролі тригерів у неонатальному періоді. З іншого боку, передчасно народжені діти є найбільш уразливою категорією пацієнтів загалом і навіть за найбільш сприятливого перебігу неонатального періоду потребують додаткової респіраторної підтримки, значної кількості інвазивних медичних втручань і мають великий ризик інфекційних ускладнень [7,11]. За даними останніх досліджень, частота раннього неонатального сепсису сягає близько 11 випадків на 1000 немовлят, народжених із масою <1500 г. Рівень захворюваності на пізній неонатальний сепсис становить 51,2% у немовлят з ЕММТ, 15–25% у немовлят із ДММТ і 1,6% у немовлят із масою ≥ 2500 г [3,10]. Складний взаємозв'язок між гіпоксією-ішемією, запаленням та інфекцією, що формує хронічне запалення та гліоз, лежить в основі патогенезу ураження головного мозку в передчасно народжених дітей [4].

Дедалі частіше в літературі з'являються дані щодо сепсис-асоційованого ураження головного мозку недоношених немовлят. Сепсис-асоційована енцефалопатія (САЕ) визначається як дифузне або мультифокальне церебральне пошкодження, викликане системною відповіддю на інфекцію навіть без клінічних або лабораторних доказів прямої інфекції мозку. Зазвичай виникає на ранніх стадіях тяжкого сепсису і передує поліорганній недостатності [2]. Патогенез сепсис-асоційованого ураження головного мозку остаточно не визначений. На сьогодні існують лише дані досліджень щодо важливості ролі дисфункції гематоенцефалічного бар'єра, порушення мікроциркуляції мозку, нейрозапальних реакцій, мітохондріальної дисфункції, окислювального стресу і апоптозу [5].

Мета дослідження – встановити клінічні особливості сепсис-асоційованого ураження головного мозку в передчасно народжених дітей у терміні гестації <32 тижнів із масою тіла при народженні <1500 г.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 38 передчасно народжених дітей на базі КНП «Вінницька міська клінічна лікарня “Центр матері та дитини”» протягом 2021 року, які після народження перебували у відділенні інтенсивної терапії недоношених та

хворих новонароджених. **Критерії залучення** до дослідження: передчасно народжені діти в терміні гестації <32 тижнів, з масою тіла при народженні <1500 г.

Створено дві групи. До I групи (n=14) залучено дітей, у яких діагностували сепсис у ранньому неонатальному періоді; до II (n=24) групи залучено передчасно народжених, у яких не спостерігали септичних уражень.

Критерії діагнозу сепсису: клінічні прояви; виявлення патогенних бактерій та/або умовно-патогенної флори, культивованих із крові та асептичних зразків тіла, катетера; два або більше позитивних результатів неспецифічних тестів на маркери запалення, наприклад, вміст лейкоцитів у периферичній крові $>11,0$ Г/л, лейкоцитарний індекс $>0,2$, підвищений вміст гострого С-реактивного білка (+ якісно, або >5 ммоль/л кількісно) [6].

Діагностичні критерії енцефалопатії: клінічні прояви та результати нейровізуалізації (ультразвукова діагностика, магнітно-резонансна томографія).

Критерії вилучення: смерть у неонатальному періоді, нейроінфекції, вроджені вади розвитку, метаболічні та генетичні захворювання.

Збір та обробку отриманих результатів проведено за допомогою системи програмного забезпечення «Microsoft Excel 2010» (14.0.6024.1000) SP 1 MSO (14.0.6023.1000).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

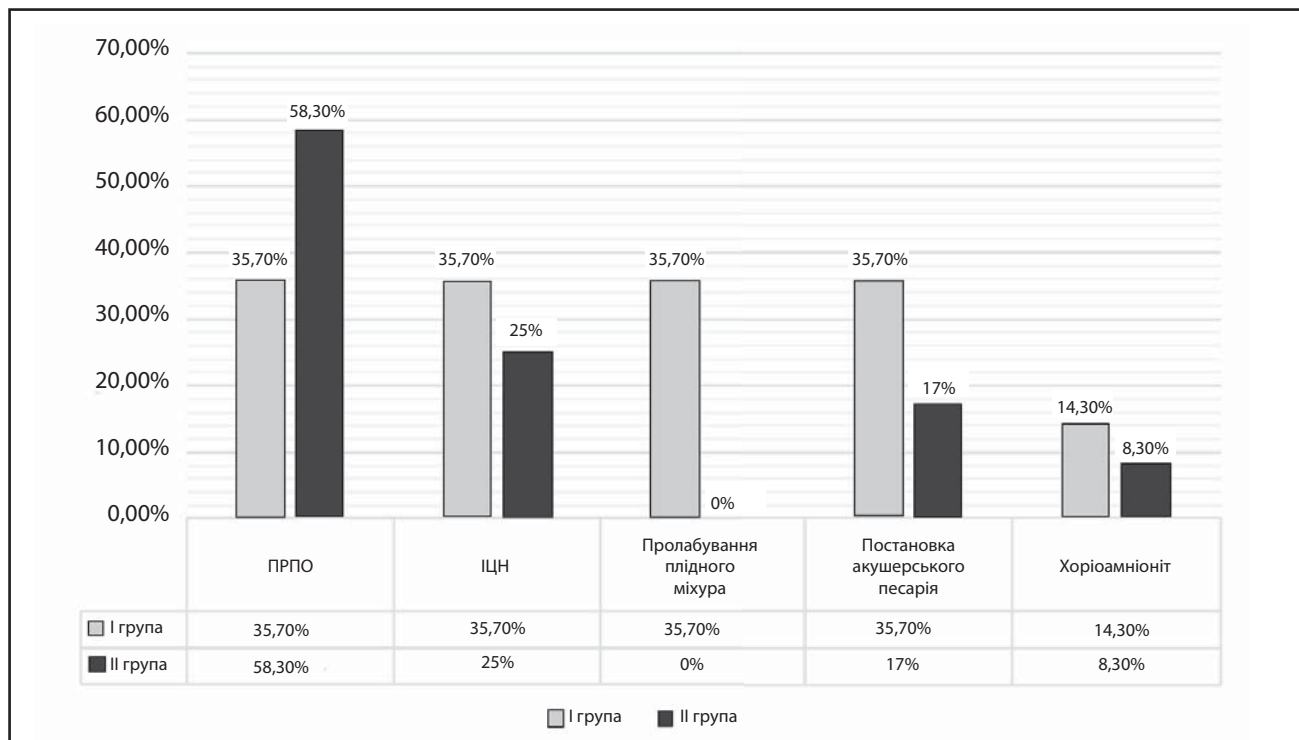
Серед дітей I групи хлопчиків було в 1,7 раза більше за дівчаток. Діти цієї групи мали достовірно меншу масу тіла та термін гестації ($p<0,05$). Якщо в I групі середня маса тіла при народженні становила $1082,8\pm 296,3$ г, а термін гестації – $27,8\pm 2,26$ тижня, то в II групі цей показник дорівнював відповідно $1239,16\pm 231,8$ г і $29,3\pm 1,9$ тижня. Згідно з оцінюванням за шкалою Апгар, діти обох груп народилися в стані тяжкої та помірної асфіксії, проте в новонароджених, які перенесли САЕ, визначалися достовірно нижчі показники на 1 та 5-й хвилинах життя. Більшість дітей I групи мали тяжкі дихальні розлади та потребували інвазивної

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей, залучених до дослідження

Показник	I група (n=14)	II група (n=24)
Гендерне співвідношення, хлопчики : дівчатка, %	64,3:37,5	45,9:54,1
Гестаційний вік, тижнів	27,8±2,26*	29,3±1,9
Маса тіла, г	1082,8±296,3*	1239,16±231,8
Оцінка за шкалою Апгар <4 балів, %:		
1-ша хвилина	85,7*	66,6
5-та хвилина	28,57*	12,5
Оцінка за Downess >6 балів, %	57,14*	37,5

Примітка: * — достовірність різниці $p < 0,05$.



Примітки: ПРПО — передчасний розрив плодових оболонок; ІЦН — істміко-цервікальна недостатність.

Рис. 1. Особливості перебігу вагітності та пологів

респіраторної підтримки. Клінічну характеристику дітей, залучених до дослідження, наведено в таблиці 1.

Проведений аналіз перинатальних факторів ризику показав, що 95% усіх матерів перебували на акушерському обліку. Діти із септичним ураженням достовірно частіше народжувалися оперативним шляхом: 71,4% дітей — у I групі, 50% дітей — у II групі. У матерів передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) зустрічався найчастіше поміж усіх факторів, які ускладнили перебіг вагітності та пологів. У матерів дітей I групи ПРПО відмічався достовірно рідше, ніж у матерів дітей II групи. Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) виявлялася в матерів обох груп, проте в матерів дітей I групи на 10% частіше. Кожна третя мати, дитина якої перенесла САЕ, мала пролабування плідного міхура, тоді як у матерів дітей II групи ця патологія не

виявлялася. Хоріоамніоніт зустрічався лише в 14% матерів дітей I групи, проте майже вдвічі частіше, ніж у матерів дітей II групи. Деталі антенатального анамнезу наведено на рисунку 1.

Перебіг неонатального періоду в дітей обох груп суттєво відрізнявся. Основні патологічні стани, виявлені в дітей, наведено на рисунку 2. Усі діти I групи мали пневмонію, гостре ураження нирок та ураження головного мозку. Понад 80% дітей I групи мали кардит. Стан більше 70% дітей I групи був ускладнений некротизуючим ентероколітом (НЕК). Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром) суттєво переважав у дітей I групи і зустрічався з частотою 42,8%. Кожна третя дитина I групи мала бронхолегеневу дисплазію (БЛД) і ретинопатію без достовірної статистичної різниці порівняно з дітьми без септичних уражень.

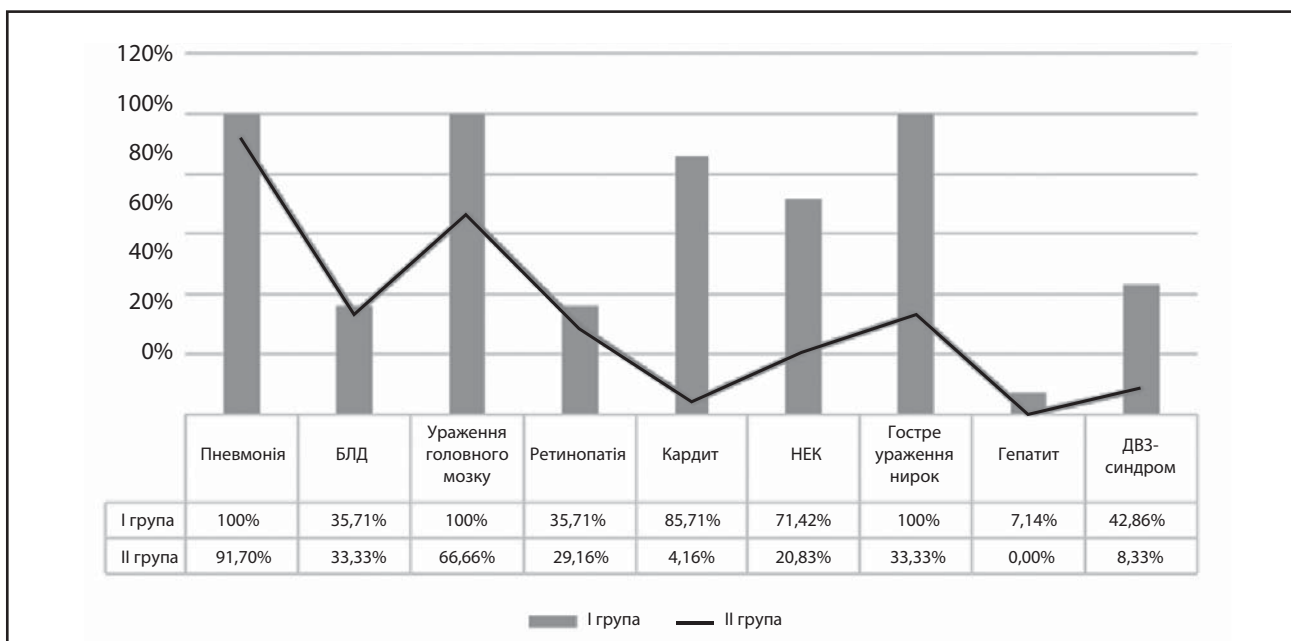


Рис. 2. Основні патологічні стани, виявлені в дітей

Таблиця 2

Девіантність неврологічного статусу в дітей, залучених до дослідження

Патологічний стан	I група (n=14)		II група (n=24)	
	абс.	%	абс.	%
Судомний синдром	4,0	28,60*	1,0	4,16
Набряк головного мозку	10,0	71,42	9,0	64,28
Кісти судинних сплетьень	3,0	21,42	7,0	29,16
ВШК 1–2-го ступеня	9,0	64,28*	11,0	45,83
ВШК 3–4-го ступеня	3,0	21,42*	0	0,00
ПВЛ	3,0	21,42*	1,0	4,16
Постгеморагічна вентрикуломегалія	2,0	14,28*	0	0,00

Примітка: * — достовірність різниці $p < 0,05$.

Сепсис суттєво вплинув на стан нервової системи передчасно народжених дітей у неонатальному періоді. Девіантність неврологічного статусу наведено в таблиці 2. Більше чверті дітей із сепсисом мали судомний синдром. Частота виявлення набряку головного мозку та кіст достовірно не відрізнялася в обох групах. Понад 80% дітей із сепсисом мали внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК), і кожний четвертий ВШК був 3–4-го ступеня тяжкості, а в дітей II групи тяжких ВШК не спостерігалося. Перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ) діагностувалася в понад 20% дітей I групи. 14,28% дітей I групи мали ускладнення у вигляді постгеморагічної вентрикуломегалії.

Ураження головного мозку в передчасно народжених дітей має багатофакторну етіологію та остаточно нез'ясований патогенез. Сьогодні, окрім внутрішньоутробних тригерних факторів, важливим чинником розвитку енцефалопатії є перенесений сепсис. Термін «САЕ» все частіше зустрічається в наукових публіка-

ціях [11,14]. Серед залучених до дослідження передчасно народжених дітей з ЕММТ та ДММТ 36,6% мали сепсис у неонатальному періоді. Під час вивчення особливостей їхнього клінічного стану, який оцінювали разом із результатами лабораторних та інструментальних досліджень, виявлялися відмінності в неврологічному статусі дітей, які перенесли сепсис у неонатальному періоді. У нашому дослідженні в пацієнтів із САЕ частіше спостерігався синдром пригнічення, який не відповідав гестаційному віку пацієнта, а також судомний синдром, тяжча нейросонографічна картина з високою частотою ВШК і ПВЛ. Клінічні прояви САЕ, описані в джерелах літератури, включають тремор, зміни тону м'язів, судоми різного характеру [9]. Для таких пацієнтів старшого віку характерними є переважання когнітивних порушень різного ступеня тяжкості та, значно менше, моторні розлади у вигляді тремору, паратонічної ригідності та судом. Дані зміни схильні до регресу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

в більше ніж половини пацієнтів, які виживають [8]. Інформація щодо особливостей клінічного перебігу САЕ в дітей, зокрема, у передчасно народжених, дуже обмежена. Дефіцит високоспеціалізованих клітин нейроглії, порушення мієлінізації аксонів, незавершена диференціація сірої та білої речовини — лише основні особливості розвитку головного мозку в передчасно народжених дітей [13,12,1]. Комбінація цих факторів із САЕ може мати тяжчі віддалені наслідки, тому залишається актуальним об'єктом для подальших досліджень.

Висновки

Встановлено, що САЕ в передчасно народжених дітей із ДММТ спостерігалася у всіх дітей із сепсисом, залучених до дослідження. Клінічно в цих новонароджених у 7 разів частіше спостерігався судомний синдром, у 21,42% дітей відмічалася ВШК 3–4-го ступеня. У дітей із сепсисом ПВЛ виникала в 5 разів частіше, ніж у дітей без сепсису.

Джерела фінансування. Відсутні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bataille D, O'Muircheartaigh J, Makropoulos A, Kelly CJ, Dimitrova R, Hughes EJ et al. (2019). Different patterns of cortical maturation before and after 38 weeks gestational age demonstrated by diffusion MRI in vivo. *NeuroImage*. 185: 764–775. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.046>.
2. Chen Q, Yu W, Shi J, Shen J, Gao T, Zhang J et al. (2014). Insulin alleviates the inflammatory response and oxidative stress injury in cerebral tissues in septic rats. *Journal of Inflammation*. 11 (1): 1–7.
3. D'Aprèmont I, Marshall G, Musalem C, Mariani G, Musante G, Bancalari A et al. (2020). Trends in perinatal practices and neonatal outcomes of very low birth weight infants during a 16-year period at NEOCOSUR centers. *The Journal of Pediatrics*. 225: 44–50.
4. Galinsky R, Lear CA, Dean JM, Wassink G, Dhillon SK, Fraser M et al. (2018). Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. *Developmental medicine and child neurology*. 60 (2): 126–133. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13629>.
5. Gofton TE, Young GB. (2012). Sepsis-associated encephalopathy. *Nature Reviews Neurology*. 8 (10): 557–566.
6. Gong X, Weng B, Zhang X, Yan C, Cai C. (2022). The molecular basis of brain injury in preterm infants with sepsis — associated encephalopathy. *BMC pediatrics*. 22 (1): 336. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03372-5>.
7. Gunn–Charlton JK. (2022). Impact of Comorbid Prematurity and Congenital Anomalies: A Review. *Frontiers in physiology*. 13: 880891. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.880891>.
8. Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, Bozza FA, Chrétien F, Sharshar T. (2017). Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Critical care (London, England)*. 21 (1): 65. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1643-z>.
9. Molnár L, Fülesdi B, Németh N, Molnár C. (2018). Sepsis-associated encephalopathy: A review of literature. *Neurology India*. 66 (2): 352–361. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.227299>.
10. Odabasi IO, Bulbul A. (2020). Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*. 54 (2): 142–158. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.00236>.
11. Ophelders D, Gussenhoven R, Klein L, Jellema RK, Westerlaken R, Hütten MC et al. (2020). Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers, and Therapeutics: Timing Is Key. *Cells*. 9 (8): 1871. <https://doi.org/10.3390/cells9081871>.
12. Ouyang M, Dubois J, Yu Q, Mukherjee P, Huang H. (2019). Delineation of early brain development from fetuses to infants with diffusion MRI and beyond. *NeuroImage*. 185: 836–850. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.017>.
13. Van Tilborg E, de Theije C, van Hal M, Wagenaar N, de Vries LS, Benders MJ et al. (2018). Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury. *Glia*. 66 (2): 221–238. <https://doi.org/10.1002/glia.23256>.
14. Yap V, Perlman JM. (2020). Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 25 (4): 101110. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101110>.

Відомості про авторів:

Яблонь Ольга Степанівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (043) 255-20-48. <https://www.researcherid.com/rid/H-9290-2017>. <https://orcid.org/0000-0001-9860-7588>.

Власенко Вікторія Олександрівна — аспірант каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (043) 255-20-48. <https://www.researcherid.com/rid/JEO-6897-2023>. <https://orcid.org/0000-0002-1274-773X>.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 616.89-056.7-053.2+616.89-008.47-07

**Л.Г. Кирилова¹, О.О. Мірошников¹, О.В. Берегела¹, В.М. Бадюк²,
М.В. Філозоп¹, О.О. Доленко², Ю.М. Бондаренко¹**

Інноваційна діагностика розладів нейророзвитку в дітей

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
²ТОВ «Ультрагеном», м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 71-78; doi 10.15574/PP.2023.95.71

For citation: Kirilova LH, Miroshnikov OO, Beregela OV, Badiuk VM, Filozop MV, Dolenko OO, Bondarenko YM. (2023). Innovative cytogenomic diagnostics of neurodevelopmental disorders in children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 71-78. doi: 10.15574/PP.2023.95.71.

Методи генетичної діагностики на сьогодні являють собою потужний інструмент для практичного лікаря, які дають змогу не лише встановлювати етіологію розладів нейророзвитку в дітей, але й впливають на подальшу тактику ведення пацієнта, вибір подальших діагностичних і терапевтичних втручань, допомагають прогнозувати наступні вагітності для родини.

Мета — проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо особливостей застосування сучасних цитогенетичних методів діагностики, зокрема, хромосомного мікрометричного аналізу (ХМА); навести клінічний приклад дитини з розладом нейророзвитку та встановленою хромосомною етіологією.

Наведено огляд наукової літератури стосовно переваг та особливостей застосування інноваційних методів цитогенетичної діагностики (каріотипування, ХМА), клінічних проявів синдрому мікрodelеції 2q13.

Описано **клінічний випадок** встановлення діагнозу дитини із синдромом мікрodelеції 2q13. За допомогою ХМА виявлено гетерозиготну мікрodelецію на 2q13 розміром 122 кілобази, що призвела до втрати генів NPHP1 та MALL. Отриманий результат ХМА дав змогу оптимізувати тактику спостереження за дитиною, зважаючи на підвищений ризик розвитку патології нирок і лейкоенцефалопатії, рекомендоване щорічне визначення рівня креатиніну та сечовини у крові, проведення ультразвукового дослідження нирок і магнітно-резонансної томографії головного мозку.

Висновки. Наведене клінічне спостереження підтверджує складність діагностичного пошуку при розладах нейророзвитку в дітей. У дітей із розладами аутистичного спектра, затримкою розвитку, інтелектуальною недостатністю за відсутності епілептичних нападів, незалежно від наявності дисморфічних рис обличчя, рекомендовано починати обстеження з ХМА, а в дітей з епілептичними енцефалопатіями оптимально починати обстеження з методу секвенування наступної генерації (NGS), зокрема, повного секвенування екзому. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, розлади аутистичного спектра, затримка розвитку, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, інтелектуальна недостатність, генетичне тестування, хромосомний мікроматричний аналіз, каріотипування, синдром мікрodelеції 2q13.

Innovative cytogenomic diagnostics of neurodevelopmental disorders in children

L.H. Kirilova¹, O.O. Miroshnikov¹, O.V. Beregela¹, V.M. Badiuk², M.V. Filozop¹, O.O. Dolenko², Y.M. Bondarenko¹

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

²LLC «Ultragenome», Kyiv, Ukraine

Today, genetic diagnosis methods are a powerful tool for a practicing doctor, which allows not only to establish the etiology of neurodevelopmental disorders in children, but also influences the further tactics of patient management, the choice of further diagnostic and therapeutic interventions, helps in predicting subsequent pregnancies for the family.

Purpose — to analyze the information of modern specialized literature regarding the features of the use of modern cytogenetic methods of diagnosis, in particular, chromosomal micrometric analysis (CMA); give a clinical example of a child with a neurodevelopmental disorder and established chromosomal etiology.

A review of the scientific literature regarding the advantages and features of using innovative methods of cytogenetic diagnostics (karyotyping, CMA), clinical manifestations of 2q13 microdeletion syndrome is given.

A description of the **clinical case** of diagnosis of a child with 2q13 microdeletion syndrome is presented. A chromosomal micrometric analysis was performed, which revealed a heterozygous microdeletion on 2q13 with a size of 122 kilobases, which led to the loss of the NPHP1 and MALL genes. The obtained result of the CMA made it possible to optimize the tactics of monitoring the child, taking into account the increased risk of the development of kidney pathology and leukoencephalopathy, the recommended annual determination of the level of creatinine and urea in the blood, conducting an ultrasound of the kidneys and an MRI of the brain.

Conclusions. The given clinical observation confirms the complexity of the diagnostic search for neurodevelopmental disorders in children. In children with autism spectrum disorder, developmental delay, intellectual disability, in the absence of epileptic seizures, regardless of the presence of dysmorphic facial features, it is recommended to begin the examination with CMA, and in children with epileptic encephalopathies, it is optimal to begin the examination with the next generation sequencing method (NGS), namely whole exome sequencing.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, autism spectrum disorders, developmental delay, attention deficit hyperactivity disorder, intellectual disability, genetic testing, chromosomal microarray analysis, karyotyping, 2q13 microdeletion syndrome.

Вступ

У повсякденній практиці фахівці відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» стикаються з дітьми, які мають різноманітні порушення нейророзвитку. Незважаючи на відсутність даних офіційної статистики, можна зробити висновок, що рівень поширеності цих нозологій за останні п'ять років значно зріс. Досліджуючи структуру звернень до вищезазначеної клініки, ми дійшли висновку, що за останні п'ять років частка дітей із затримкою розвитку, розладом аутистичного спектра (РАС) та інтелектуальною недостатністю збільшилася з 30% до 60%. У попередніх публікаціях ми неодноразово наголошували на необхідності комплексного обстеження таких дітей із застосуванням сучасних діагностичних методів: електроенцефалографічного моніторингу, магнітно-резонансної томографії з високою роздільною здатністю (3,0 Т), магнітно-резонансної трактографії та магнітно-резонансної спектроскопії [9,10]. Останніми роками до комплексу необхідних діагностичних методів увійшло генетичне тестування методами секвенування наступного покоління (NGS), зокрема, повноекзомного секвенування або дослідження релевантних панелей генів [25].

Мета дослідження — проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо особливостей застосування сучасних цитогенетичних методів діагностики, зокрема, хромосомного мікрометричного аналізу (ХМА); навести клінічний приклад дитини з розладом нейророзвитку та встановленою хромосомною етіологією.

Розлади нейророзвитку (*neurodevelopmental disorders*) являють собою гетерогенну групу порушень розвитку нервової системи, що супроводжуються розладами когнітивних, соціальних, рухових навичок і здатності до навчання. До них, зокрема, відносять затримку розвитку, інтелектуальну недостатність, РАС, гіперактивний розлад, епілепсію, церебральний параліч тощо [15]. Значна роль в етіології розладів нейророзвитку належить генетичним факторам, у тому числі хромосомним аномаліям [4].

Особливо актуальним викликом для сучасної науки, на вирішення якого витрачаються десятиріччя, є розуміння проявів, рання діагностика та лікування РАС у дітей. РАС на сьогодні визначається гетерогенною групою порушень нервово-психічного розвитку, що характеризується стійким дефіцитом комунікативних

навичок і соціальної взаємодії та обмеженими або повторюваними моделями поведінки, інтересів і діяльності [1].

Сучасні уявлення про етіологію РАС підкреслюють, що в значній частки дітей РАС спричинений генетичними факторами, які змінюють розвиток мозку, зокрема нейронні зв'язки, тим самим впливаючи на розвиток соціальної комунікації та призводячи до обмежених інтересів і повторюваної поведінки [24,26]. Розвиток РАС може бути наслідком складної взаємодії генетичних, епігенетичних, екологічних та інших, можливо, ще не відомих на сьогодні факторів. Генетичні аномалії можуть порушувати різноманітні ланки та процеси в нервовій системі, порушувати розвиток і функціонування синапсів, апоптоз нейронів, синтез білка або активність нейроглії перешкоджати розвитку функціональних нейронних мереж. Враховуючи складність і різноманітність клінічних проявів, імовірно, що РАС є результатом взаємодії між кількома генами, епігенетичними факторами та впливом модифікуючих факторів зовнішнього середовища, що зумовлюють зміну експресії генів [13,27].

Виділяють чотири групи генетичних причин РАС:

1) синдромальний РАС за моногенних захворювань (наприклад, за мутацій генів TSC1, TSC2, FMR1, MECP2, UBEA2, NLGN3, SNAK3, SCN1A, SCN2A та ін.);

2) РАС за хромосомних аномалій (наприклад, трисомії хромосоми 21, делеції 7q, 1p, 3q, 16p, 15q);

3) РАС унаслідок рідкісних варіацій кількості копій генів (CNV). CNV — геномні перебудови, які не можна виявити за допомогою аналізу каріотипу у зв'язку з обмеженням роздільної здатності; однак їх можна ідентифікувати за допомогою цитогеномного дослідження — ХМА. Розрізняють *de novo* або успадковані CNV (наприклад, мікроделеція 2q13, дуплікації 15q11–13, 16p11.2 та ін.), відповідальні за розвиток 10–15% випадків РАС;

4) епігенетичні причини (поліморфізми генів MTHFR, COMT, CBS, VDR тощо) [5,13,24,27].

Традиційно в Україні в якості генетичного тесту першої лінії застосовується метод каріотипування (визначення хромосомного набору) шляхом G-диференційного фарбування хромосом (G-banding). Каріотипування дає змогу виявити хромосомні синдроми та структурні перебудови хромосом, що можуть бути причи-

ною деяких розладів нейророзвитку. Каріотип є доступним методом вибору за підозри на стандартні анеуплоїдії (синдром Дауна, синдром Тернера, синдром Клайнфельтера) або великі перебудови хромосом, але з появою молекулярно-цитогенетичних методів його віднесено до скринінгових методів, оскільки роздільна здатність каріотипування лімфоцитів крові становить 10–20 мегабаз, тому субхромосомні зміни (меншого розміру) цим методом не будуть виявлені. Зазвичай матеріалом для постнатального каріотипування є лімфоцити периферійної крові [17].

Однак каріотипування допомагає виявляти генетичні аномалії лише приблизно в 5% дітей із розладами нейророзвитку. На сьогодні каріотипування поступово замінюється більш сучасним методом ХМА. З впровадженням у клінічну практику методу ХМА стало зрозуміло, що частота мікроструктурних перебудов, які не виявляються каріотипуванням, але можуть мати серйозні клінічні наслідки, перевищує частоту трисомії 21 – найчастішого аутосомного синдрому в людини [16].

Хромосомний мікроматричний аналіз – метод, що, як і каріотипування, дає змогу виявляти незбалансовані хромосомні перебудови, однак також здатний ідентифікувати більш дрібні хромосомні аномалії, що дозволяє виявляти патологію приблизно у 20% дітей з розладами нейророзвитку. ХМА допомагає виявляти втрати (делеції) або збільшення (дуплікації) генетичного матеріалу. Натомість каріотипування дає змогу виявляти порушення в хромосомах довжиною понад 5–10 мегабаз (Mbp), тоді як ХМА ідентифікує дисбаланси хромосом довжиною більше ніж 400 кілобаз. ХМА також сприяє точному визначенню точок розриву хромосом і складу генів у виявлених структурних аномаліях, що дає змогу оцінити кожний хромосомний дисбаланс за складом включених генів та зіставити з клінічним фенотипом пацієнта. Усі втрати або збільшення хромосомних ділянок, довжина яких перевищує 1 кбазу, називаються «варіанти кількості копій» (CNV) [12,14].

Існують різні технічні варіації ХМА (або молекулярного каріотипування), але основною особливістю всіх типів є те, що метод дає змогу вимірювати нестачу та надлишок ДНК у зразку, що під час аналізу зіставляється з хромосомними сегментами та базами даних з описаними клінічними випадками. Роздільна здат-

ність ХМА в середньому в 1000 разів перевищує роздільну здатність каріотипування, що робить цей метод незамінним для виявлення мікроделецій та мікродуплікацій. Метод ХМА також виявляє і повнохромосомний дисбаланс, але не виявляє збалансованих перебудов, такі як інверсії та цитогенетично збалансовані транслокації. Тому за умови виявлення CNV паралельно слід здійснювати каріотипування для виключення структурної перебудови хромосом, унаслідок якої могла виникнути CNV [3].

Метод ХМА, завдяки його високій чутливості, внесено до більшості рекомендацій світових наукових спільнот як метод першої лінії в пренатальній діагностиці та при народженні дитини з вродженими вадами розвитку або із затримкою розвитку, порушеннями нейророзвитку, у тому числі РАС та інтелектуальною недостатністю, незалежно від наявності супутніх вроджених аномалій. Для когорти пацієнтів із РАС або з епілепсією застосування ХМА як методу першої лінії залежатиме від інших наявних ознак – якщо РАС або епілептичні напади наявні у складі ймовірного синдрому чи поєднуються з дисморфічними ознаками або вродженими вадами розвитку; метод ХМА слід застосовувати перед іншими молекулярними методами або в разі негативного результату інших молекулярних методів. Точна геномна інформація за допомогою ХМА може виявити генетичну причину клінічної симптоматики дитини та допомогти обрати тактику ведення дитини, зокрема, необхідний обсяг діагностичних методів і терапевтичних втручань [20,21].

Варіації кількості копій (CNV) можуть мати різне значення – від успадкованого від батьків або *de novo* доброякісного до класифікованого патогенного, коли знахідку відносять до однозначних причин клінічних проявів. З іншого боку, CNV можуть бути відомими синдромальними (повторювальні події в різних родинах, наприклад, синдром делеції 22q11.2 або синдром Прадера–Віллі), або CNV може бути виявлена в пробанда вперше у будь-якій частині геному. Значення частини CNV залишається до кінця не відомим [11].

CNV мають значний вплив на фундаментальні біологічні процеси, у тому числі еволюцію та адаптацію до умов середовища. Поява CNV у дитини є наслідком процесів у гаметогенезі та не корелює з віком батьків, як, наприклад, раніше показано для хромосомних і дея-

ких моногенних синдромів, тому є актуальною для батьків будь-якого віку [18].

Найпоширенішим патогенним CNV є синдром делеції 22q11.2 (раніше відомий під назвою «синдром Ді Джорджі» або «велокардіо-фаціальний синдром»), який зустрічається в 1 новонародженого на 4000 живонароджених, синдроми Прадера–Віллі та Ангельмана, що викликаються делеціями 15-ї хромосоми [6].

Наприклад, діти із синдромом делеції 22q11.2 можуть мати різноманітні клінічні ознаки, у тому числі порушення розвитку або навчання, РАС і серцеві аномалії, дисморфічні риси обличчя, дефекти піднебіння, гіперназальне мовлення, імунодефіцит, гіпокальціємію та психіатричні розлади [22].

Мікроделеції в локусі 2q13 пов'язані із затримкою розвитку, диморфізмом обличчя та клінічними проявами РАС [7].

Синдром мікроделеції 2q13 являє собою рідкісний генетичний розлад, що характеризується втратою частини генетичного матеріалу довгого плеча хромосоми 2 (рис. 1). Делеції 2q13 зустрічаються в популяції досить рідко, однак серед дітей з порушеннями нейророзвитку різні варіанти цих делецій зустрічаються набагато частіше. Зокрема, у літературі є дані про зв'язок цієї делеції з РАС, затримкою розвитку, гіперактивним розладом із дефіцитом уваги, шизофренією [2,8].

Поширеність мікроделеції 2q13 серед дітей із РАС оцінюється на рівні менше ніж 10%. На сьогодні в літературі описано близько 50 випадків, а в базах даних CNV — понад 150 випадків [7].

Втрата навіть незначної частки ділянки будь-якої хромосоми може впливати на розвиток дитини та її інтелектуальні навички. Приблизно половина дітей успадковує делецію 2q13 від одного з батьків. В інших 50% дітей делеція розвивається *de novo* як спонтанна хромосомна поломка в організмі плода. Причини виникнення делеції на цей момент не відомі, зв'язку з будь-якими факторами зовнішнього середовища, харчуванням або екологією на сьогодні не встановлено. На жаль, відсутні шляхи профілактики розвитку синдрому мікроделеції 2q13, тому попередити її виникнення в плода не можливо [2,7,8,19].

У випадку, коли обоє батьків мають нормальні набори хромосом, народження ще однієї дитини з делецією 2q13 є малоімовірним. У рідкісних випадках (менше 1%) обоє батьків

мають нормальні хромосомні набори за аналізом лімфоцитів крові, але частина їхніх яйцеклітин або сперматозоїдів несуть мікроделецію 2q13. У генетиці таке явище називають мозаїцизмом клітин зародкової лінії. Таким чином, у батьків може народитися кілька дітей з делецією, незважаючи на те, що аналіз лімфоцитів крові показав наявність нормальних хромосом. У сім'ях, де мікроделеція 2q13 успадкована від батька, імовірність народження ще однієї дитини (як хлопчика, так і дівчинки) з таким самим відхиленням зростає до 50% при кожній вагітності [7,8,19].

Діти з делецією 2q13 характеризуються наявністю клінічного синдрому, що включає комбінацію таких ознак, як затримка розвитку або інтелектуальна недостатність, дисморфічні риси обличчя, РАС, гіперактивний розлад із дефіцитом уваги, епілептичні напади, м'язова гіпотонія, вроджені вади серця, макро- або мікроцефалія, захворювання нирок [7,8,28].

Дисморфічні риси в таких дітей означають збільшену відстань між очима (гіпертелоризм), плоске перенісся, високе аркоподібне (готичне) піднебіння, порушення росту зубів і прикусу, низьку лінію росту волосся, маленьку щелепу (мікрогнатія), кирпатий ніс, монголоїдний розріз очей, аномальну форму вух [23].

У немовлят можуть відмічатися труднощі з вигодовуванням унаслідок недорозвинення смоктального рефлексу, маленької нижньої щелепи та готичного піднебіння. У старших дітей спостерігаються проблеми з розвитком дрібної моторики та порушенням розвитку координаційних функцій у вигляді моторної диспраксії, яка ускладнює планування та координацію рухів [19].

У більшості дітей відмічається затримка розвитку мовлення, уповільнене мовлення (брадифазія), можливі труднощі з підбором слів і розумінням абстрактних понять, проблеми з довготривалою та короткочасною пам'яттю. Імовірність виникнення поведінкових, соціальних і комунікативних труднощів є досить високою [7].

Також мікроделеція 2q13 може виявлятися в дітей та дорослих із наступними нейроповедінковими розладами:

- РАС;
- синдром дефіциту уваги з гіперактивністю;
- інтелектуальна недостатність;
- генералізований тривожний розлад;
- obsесивно-компульсивний розлад;

– опозиційно-викличний розлад;
– антисоціальна поведінка, імпульсивність, схильність до самоушкодження [7,8,19].

Клінічні прояви синдрому мікрodelеції 2q13 залежать від функцій генів, що знаходяться у складі втраченого локусу хромосоми.

Зокрема, втрата гена TMEM87B призводить до порушення розвитку серцево-судинної системи у вигляді шумів у серці та дефекту міжпередсердної перегородки, а також нейро-сенсорної або кондуктивної приглухуватості.

У разі втрати гена NRHP1 підвищується ризик виникнення низки ниркових захворювань, зокрема, нефронофтизу 1 типу, що характеризується розвитком прогресуючого нефриту та хронічної ниркової недостатності. Середній вік початку захворювань нирок – 12–13 років [28].

За мікрodelеції 2q13 випадіння гена MERTK може провокувати розвиток пігментного ретиніту – ураження сітківки ока, що призводить до прогресуючої втрати зору. Порушення зору внаслідок скупчення рідини в передній камері ока та порушення рухів очних яблук також можливе внаслідок втрати гена NRHP1.

Втрата гена MALL пов'язана з ризиком виникнення лейкоенцефалопатії зі зникаючою білою речовиною та нефролітазом.

Відсутність гена фібуліну-7B, ортолога фібуліну-7 (FBLN7) в експериментальних дослідженнях на рибках даніо призвела до серцевої гіпоплазії, дефіциту черепно-лицевого хряща та порушення розвитку зябрової дуги. Це дає змогу зробити висновок, що втрата цього гена в людини призводить до розвитку вроджених вад серцево-судинної системи та краніо-фаціальних аномалій [23].

Діти із синдромом мікрodelеції 2q13 потребують ретельного спостереження від народження та, як мінімум, до шкільного віку. Обов'язкові обстеження передбачають перевірку слуху та скринінг симптомів PAC у віці від 12 до 36 місяців.

Специфічного лікування для синдрому мікрodelеції 2q13 не існує. Проводять лише симптоматичну терапію, яка передбачає раннє втручання, психолого-педагогічну корекцію та інклюзію дитини в соціумі, що дають змогу значно підвищити якість життя дитини. Антиконвульсивну терапію призначають за наявності епілептичних нападів або епілептиформних змін на електроенцефалограмі.

Синдром мікрodelеції 2q13 не вважається загрозливим для життя захворюванням, серед-

ня тривалість життя порівнянна із загальною популяцією. Раннє втручання, психолого-педагогічна корекція та інклюзія дитини в соціумі дають змогу значно поліпшити якість її життя. Однак порушення нейропсихічного розвитку можуть зберігатися і в зрілому віці в поєднанні із соматичними порушеннями [7,8,19].

Клінічний випадок

Наведено клінічний випадок дитини із синдромом мікрodelеції 2q13, який показує складність діагностики та неспецифічність симптомів за хромосомної патології.

Дівчинка С., віком 4 роки (рис. 2), госпіталізована зі скаргами матері на затримку розвитку рецептивного та експресивного мовлення, прояви PAC, гіперактивну та повторювальну поведінку, м'язову гіпотонію. З анамнезу відомо, що дитина народжена від першої вагітності, яка перебігала без ускладнень. Пологи перші, на 39-му тижні, фізіологічним шляхом. Народилася з вагою 3600 г, зростом 55 см. Закричала одразу. Виписана з пологового будинку на третю добу. Етапи розвитку в ранньому дитинстві були нормальними. Сімейний та алергічний анамнез не обтяжений.

На момент огляду в дівчинки не виявлено дисморфічних ознак або шкірних ознак факоматозу. У неврологічному статусі: дитина у свідомості, огляд утруднений за рахунок гіперактивної поведінки та негативізму. Зіниці округлі, D=S, фотореакція жвава. Обличчя симетричне. Язик у порожнині рота – по середній лінії. Ковтання не порушене. М'язовий тонус помірно знижений, D=S. Сухожилльні рефлекси пожвавлені, D=S. Черевні рефлекси викликаються, D=S. Патологічні рефлекси відсутні.

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

У клініці дитині проведено клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження (загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, коагулограму, аналіз крові на рівень молочної та піровиноградної кислот, електрокардіографію ехокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини), суттєвих відхилень від норми не виявлено. За даними лабораторних досліджень: лактат – 2,65 ммоль/л (дещо підвищений), гомоцистеїн – 6,36 мкмоль/л (норма).

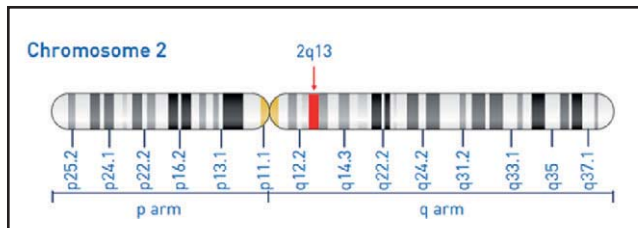


Рис. 1. Схематичне зображення хромосоми 2 та локусу 2q13 [19]



Рис. 2. Зовнішній вигляд дівчинки С. віком 4 роки із синдромом мікрodelеції 2q13

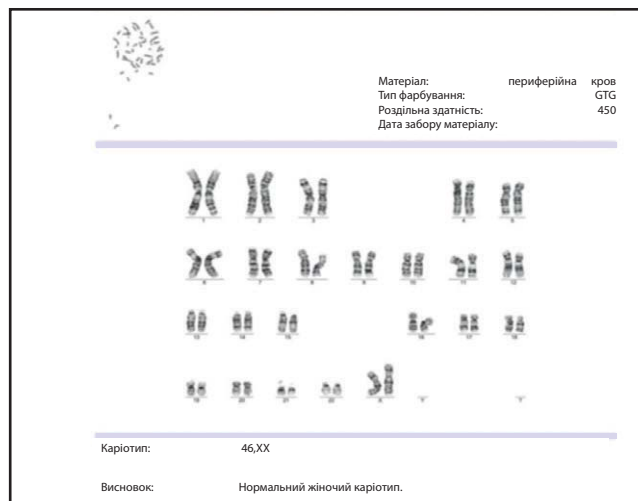


Рис. 3. Результати каріотипування пацієнтки С. із синдромом мікрodelеції 2q13

Проведено цитогенетичне дослідження — каріотип 46,XX (рис. 2). За результатами магнітно-резонансної томографії головного мозку виявлено ознаки первазального астрогліозу в тім'яних частках, перивентрикулярно до задніх рогів бічних шлуночків до 0,35 см у діаметрі. Проведено повноекзомне секвенування методом NGS — патогенних варіантів не виявлено. Метаболічний скринінг — негативний.

За даними електроенцефалографічного моніторингу виявлено епілептиформну активність у вигляді мультирегіональних спайк-хвильових і гостро-повільнохвильових комплексів (частота — 2,5–4,5 Гц), у I та II стадіях NREM-

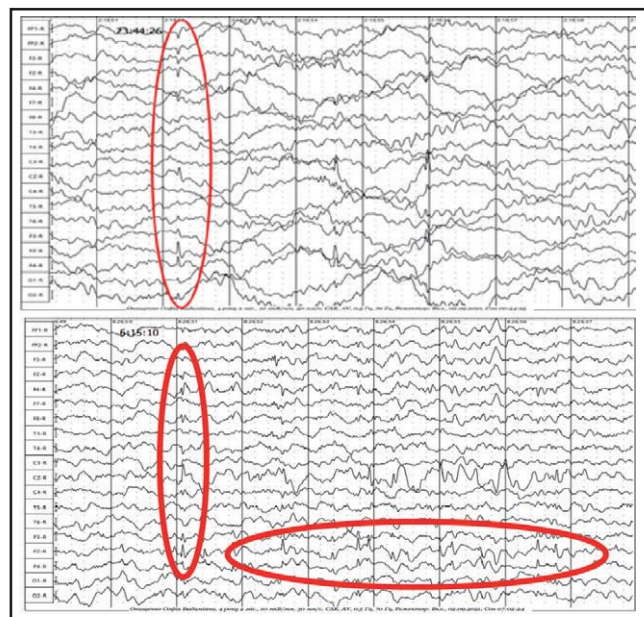


Рис. 4. Електроенцефалографічний моніторинг нічного сну пацієнтки С.

Method	Microarray with Illumina Infinium HumanCytoSNP-12 v2.1
Referral reason	Autism, neurodevelopmental delay, speech delay
Result	arr[GRCh38] 2q13(110102095-110224953)x1
Explanation	Positive for Heterozygous ~122 kb Deletion at 2q13 (VUS)

Рис. 5. Результати хромосомного мікротричного аналізу дівчинки С. із синдромом мікрodelеції 2q13

сну з максимальною амплітудою (до 150 мкВ) у центрально-тім'яній і парасагітальній ділянках із поширенням на ліву і праву півкулі. Виникнення епілептиформних розрядів не супроводжувалися руховою активністю. Вони проявлялися у вигляді комплексів і кластерів з індексом 10–30% під час повільного сну з блокуванням у швидкому сні та після пробудження. Сон сформований за стадіями і циклами. Фізіологічний сон яскраво виражений. Реактивність на аферентні подразники нормальна. Спостерігалось періодичне дифузне тета-уповільнення під час неспання (рис. 3, 4).

Виконано ХМА, який дав змогу виявити гетерозиготну мікрodelецію на 2q13 розміром 122 кілобази, що призвела до втрати генів NRHP1 та MALL (рис. 5). Отриманий результат ХМА дозволив оптимізувати тактику спостереження за дитиною, зважаючи на підвищений ризик розвитку нефронофтизу, прогресуючого нефриту та хронічної ниркової недостатності, рекомендовано щорічне проведення ультразвукового дослідження нирок і визначення рівня креатиніну та сечовини в крові. Зважаючи на втрату гена MALL, яка пов'язана з ризиком виникнення лейкоенцефалопатії зі зникаю-

чою білою речовиною, рекомендовано щорічне проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку для виявлення ранніх ознак цього захворювання.

Обговорення і висновки

Порушення нейророзвитку в дітей — це біологічно обумовлені розлади нервово-психічного розвитку, що мають гетерогенну (здебільшого генетичну) етіологію та характеризуються гетерогенними проявами порушень в інтелектуальній, мовленнєвій, комунікативній, соціальній та рухових сферах.

Під час обстеження дитини раннього віку з порушенням нейророзвитку (у тому числі РАС) важливою є тісна співпраця дитячого невролога та клінічного генетика для визначення індивідуальної стратегії генетичного тестування.

Вибір діагностичних методів для конкретної дитини з розладом нейророзвитку може відрізнятися залежно від клінічних особливостей (наприклад, дисморфічні риси обличчя, сімейний анамнез, наявність вроджених вад розвитку). У дітей з РАС, затримкою розвитку, інтелектуальною недостатністю за відсутності епілептичних нападів, незалежно від наявності дисморфічних рис обличчя, рекомендовано починати обстеження з ХМА та визначення кількості CGG-повторів у гені FMR1 для виключення синдрому ламкої X-хромосоми.

За наявності вроджених вад розвитку (особливо серцево-судинної та репродуктивних систем) рекомендовано починати генетичне обстеження з методу каріотипування. У дітей з епілептичними та епілептиформними енцефалопатіями оптимально починати обстеження з методу секвенування наступної генерації (NGS), зокрема, повного секвенування екзому.

У разі негативного результату секвенування екзому слід застосовувати ХМА, який може допомогти виявити патогенні CNV.

Ідентифікація генетичного діагнозу може запобігти розвитку супутніх медичних ускладнень у дитини, надати конкретну інформацію про ризик рецидиву для членів сім'ї та запобігти подальшому пошуку додаткових та альтернативних діагнозів і методів лікування. Також встановлення генетичної причини розладу нейророзвитку може змінити тактику ведення пацієнта, допомогти з визначенням необхідного спектра обстежень та медикаментозних втручань, у тому числі призначення таргетної терапії.

Виявлені генні та хромосомні мутації слід обов'язково інтерпретувати з урахуванням клінічних проявів конкретної дитини.

Інтерпретація даних ХМА ускладнена ідентифікацією нових, раніше не описаних CNV, та варіантів невизначеного значення. Тим не менш, ХМА має найвищий рівень інформативності серед доступних генетичних тестів для дітей з розладами нейророзвитку, який можна порівняти за ефективністю із секвенуванням повного екзому.

У подальшому за допомогою програми побудови генної мережі (напр., GeneMANIA) рекомендовано визначати функціональну взаємодію між генами, мутації яких виявлені в пацієнта.

Наш підхід до генетичного тестування дітей з розладами нейророзвитку відповідає рекомендаціям Американського коледжу медичної генетики та більшості актуальних сучасних рекомендацій.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington.
- Autism Genome Project Consortium, Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J et al. (2007). Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature genetics*. 39 (3): 319–328. <https://doi.org/10.1038/ng1985>.
- Batzir NA, Shohat M, Maya I. (2015, Sep). Chromosomal Microarray Analysis (CMA) a Clinical Diagnostic Tool in the Prenatal and Postnatal Settings. *Pediatr Endocrinol Rev*. 13 (1): 448–454. PMID: 26540760.
- Cao Y, Luk HM, Zhang Y, Chau MHK, Xue S, Cheng SSW et al. (2022). Investigation of Chromosomal Structural Abnormalities in Patients With Undiagnosed Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in genetics*. 13: 803088. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.803088>.
- Fernandez BA, Scherer SW. (2017). Syndromic autism spectrum disorders: moving from a clinically defined to a molecularly defined approach. *Dialogues in clinical neuroscience*. 19(4): 353–371. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.4/sscherer>.
- Flore LA, Milunsky JM. (2012). Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Seminars in pediatric neurology*. 19 (4): 173–180. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2012.09.004>.
- Guivarch J, Chatel C, Mortreux J, Missirian C, Philip N, Poinso F. (2018). An atypical autistic phenotype associated with a 2q13 microdeletion: a case report. *Journal of medical case reports*. 12 (1): 79. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1620-4>.
- Hladilkova E, Barøy T, Fannemel M, Vallova V, Misceo D, Bryn V et al. (2015). A recurrent deletion on chromosome 2q13 is associated with developmental delay and mild facial

- dysmorphisms. *Molecular cytogenetics*. 8: 57. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0157-0>.
9. Kyrylova LH, Miroshnykov OO, Yuzva OO. (2020). Rozlady autystychnoho spektra v ditei rannoho viku: evoliutsiia pohliadiv ta mozhlyvosti diahnozyky. (Ch. 2). *Mizhnar. nevrol. zhurn.* 16; 5: 48–53. [Кирилова ЛГ, Мірошников ОО, Юзва ОО. (2020). Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики. (Ч. 2). *Міжнар. невrol. журн.* 16; 5: 48–53].
 10. Kyrylova LH, Yuzva OO, Bondarenko ON, Berehela OV. (2023). Henetychni epileptychni ta rozvytkovi entsefalopatii rannoho viku: vid symptomiv do diahnozu. *Neonatology, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*. 8; 1 (43): 45–52. [Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Бондаренко ОН, Берегела ОВ. (2023). Генетичні епілептичні та розвиткові енцефалопатії раннього віку: від симптомів до діагнозу. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 8; 1(43): 45–52].
 11. Levy V, Warner R. (2018, Feb). Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril*. 109 (2): 201–212. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.005. PMID: 29447663; PMCID: PMC5856154
 12. Martin CL, Ledbetter DH. (2017). Chromosomal Microarray Testing for Children With Unexplained Neurodevelopmental Disorders. *JAMA*. 317 (24): 2545–2546. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7272>.
 13. Masini E, Loi E, Vega-Benedetti AF, Carta M, Doneddu G, Fadda R, Zavattari P. (2020). An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *International journal of molecular sciences*. 21 (21): 8290. <https://doi.org/10.3390/ijms21218290>.
 14. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP et al. (2010). Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American journal of human genetics*. 86 (5): 749–764. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>.
 15. Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. (2020). Neurodevelopmental disorders—the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues in clinical neuroscience*. 22 (1): 65–72. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq>.
 16. Orphanet Report Series. (2022, Jan). Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf.
 17. Ozkan E, Lacerda MP. (2023, Jan). Genetics, Cytogenetic Testing And Conventional Karyotype. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563293/>.
 18. Palacios R, Jáuregui CG, Flores M, Palacios-Flores K. (2022). Copy Number Variation, Reference Module in Life Sciences. Elsevier. ISBN 9780128096338. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822563-9.00049-4>.
 19. Rare Chromosome Disorder Support Group. (2012). Chromosome 1-1q21 microdeletion. Oxted: Unique. URL: <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%201/1q21.1%20microdeletions%20FTNW.pdf>.
 20. Ream MA, Patel AD. (2015, Oct). Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 56 (10): 1505–1514. Epub 2015 Sep 8. doi: 10.1111/epi.13122. PMID: 26345167.
 21. Robert C, Pasquier L, Cohen D, Fradin M, Canitano R, Damaj L et al. (2017, Mar 12). Role of Genetics in the Etiology of Autistic Spectrum Disorder: Towards a Hierarchical Diagnostic Strategy. *Int J Mol Sci*. 18 (3): 618. doi: 10.3390/ijms18030618. PMID: 28287497; PMCID: PMC5372633.
 22. Rojueangit K, Khetkham T, Onsod P, Chareonsirisuthigul T. (2020). Clinical Features to Predict 22q11.2 Deletion Syndrome Proven by Molecular Genetic Testing. *Journal of pediatric genetics*. 11 (1): 22–27. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718386>.
 23. Russell MW, Raeker MO, Geisler SB, Thomas PE, Simmons TA, Bernat JA et al. (2014). Functional analysis of candidate genes in 2q13 deletion syndrome implicates FBLN7 and TMEM87B deficiency in congenital heart defects and FBLN7 in craniofacial malformations. *Hum Mol Genet*. 23 (16): 4272–4284.
 24. Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. (2019). Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in cellular neuroscience*. 13: 385. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385>.
 25. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK et al. (2019). Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 21 (11): 2413–2421. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0554-6>.
 26. Wang L, Wang B, Wu C, Wang J, Sun M. (2023). Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *International journal of molecular sciences*. 24 (3): 1819. <https://doi.org/10.3390/ijms24031819>.
 27. Yoon SH, Choi J, Lee WJ, Do JT. (2020). Genetic and Epigenetic Etiology Underlying Autism Spectrum Disorder. *Journal of clinical medicine*. 9 (4): 966. <https://doi.org/10.3390/jcm9040966>.
 28. Yu HE, Hawash K, Picker J, Stoler J, Urion D, Wu B-L et al. (2012). A recurrent 1.71 Mb genomic imbalance at 2q13 increases the risk of developmental delay and dysmorphism. *Clin Genet*. 81 (3): 257–264. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01637.x.

Відомості про авторів:

Кирилова Людмила Григорівна — д.мед.н., проф., зав. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>.

Мірошников Олександр Олександрович — к.мед.н., ст. дослідник, учений секретар ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

Берегела Ольга Василівна — лікар-невролог дитячий відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-3040-698X>.

Бадюк Вікторія Михайлівна — к.мед.н, доц., головний біолог ТОВ «Ультрагеном». Адреса: м. Київ, Куринівський пров., 17. <https://orcid.org/0009-0001-8014-3436>.

Філозон Марина Валеріївна — лікар-невролог дитячий відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-8889-6849>.

Доленко Олексій Олегович — лікар-психіатр, директор ТОВ «Ультрагеном». Адреса: м. Київ, Куринівський пров., 17.

Бондаренко Юрій Михайлович — лікар-патологоанатом, доктор філософії, ст.н.с. лабораторії патоморфології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0635-3969>.

Стаття надійшла до редакції 17.07.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 616-005-003.9-053.2

**В.С. Коноплицький¹, С.В. Чорний², Ю.Є. Коробко¹,
Б.Л. Павленко¹, С.М. Ситник², Н.С. Нестеров², В.М. Кравчук²**

Турнікет-синдром у дітей (огляд літератури та власне спостереження)

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна
²КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 79-85; doi 10.15574/PP.2023.95.79

For citation: Konopliyskyi VS, Chornyi SV, Korobko YuYe, Pavlenko BL, Sytnyk SM, Nesterov NS, Kravchuk VM. (2023). Tourniquet syndrome in children (literature review and own observation). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 79-85. doi: 10.15574/PP.2023.95.79.

Турнікет-синдром — це комплекс патологічних змін, що відбуваються у відповідь на странгуляційне циркулярне стиснення частини/частин тіла або органа, характеризується нейроваскулярними розладами, які можуть призводити до розвитку некрозу і гангрени. Странгуляція м'яких тканин може відбуватися різними волокнистими матеріалами — вовна, бавовна, різні шнурки, прикраси, ялинкові прикраси. У дітей найчастішою причиною странгуляції є волосся і нитки, у дорослих — ювелірні прикраси.

Мета — звернути увагу медичної спільноти на рідкісну патологію, турнікет-синдром у дітей, який, незважаючи на досить характерну картину, не завжди одразу розпізнають, що може призвести до тяжких наслідків.

Провідним етіологічним фактором розвитку турнікет-синдрому може бути післяпологовий телогенний відтік у матерів, що проявляється великою кількістю волосся, схильного до випадіння. Найчастішою локалізацією странгуляційного волоссяного джгута при турнікет-синдромі автори визнають пальці стоп, частіше в петлю потрапляють II та III пальці стоп, кистей. Також нерідко трапляється обвиття кількох пальців. При турнікет-синдромі ускладнення у вигляді некрозу пальців, що потребує їх ампутації, становить близько 7% від усіх випадків патології пальців кистей та стоп. Швидке розпізнавання і видалення турнікету при генітальному турнікет-синдромі дає змогу запобігти деваскуляризації клітора та статевого члена та можливої їх самоампутації.

Висновки. Синдром волоссяного джгута, або турнікет-синдром, найчастіше виникає в дітей раннього віку та може мати тяжкі наслідки. Для профілактики цього явища слід перевіряти дитячий одяг щодо наявності залишку ниток і петель із внутрішнього боку, щодо наявності скупчень волосся та ниток у «сліпих» відділах одягу, слід вивертати назовні одяг перед пранням, що дає змогу запобігати скупченням майбутніх джгутів. Рекомендується матері окремо спати від дитини. При травмах верхніх кінцівок рекомендується зняти прикраси з пальців. Настороженість із приводу турнікет-синдрому допоможе уникнути тяжких ускладнень у дітей. Також слід пам'ятати про навмисне жорстоке ставлення до дітей з накладанням потенційних удавок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: турнікет-синдром, джгут, волосся, ішемія, некроз, странгуляція, діти, стопа, палець.

Tourniquet syndrome in children (literature review and own observation)

V.S. Konopliyskyi¹, S.V. Chornyi², Yu. Ye. Korobko¹, B.L. Pavlenko¹, S.M. Sytnyk², N.S. Nesterov², V.M. Kravchuk²

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²CEI «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital of Vinnytsia Regional Council», Ukraine

Tourniquet syndrome is a complex of pathological changes that occur in response to strangulation circular compression of part/parts of the body or organ, characterized by neurovascular disorders that can lead to the development of necrosis and gangrene. Strangulation of soft tissues can occur with various fibrous materials — wool, cotton, various cords, jewelry, Christmas tree decorations. In children, the most common cause of strangulation is hair and threads, in adults — jewelry.

Purpose — to draw the attention of the medical community to a rare pathology, the tourniquet syndrome in children, which, despite its rather characteristic picture, is not always immediately recognized, which can lead to serious consequences.

The leading etiological factor in the development of tourniquet syndrome can be postpartum telogen outflow in mothers, which is manifested by a large amount of hair prone to loss. The authors recognize the toes as the most frequent localization of the strangulation hair bundle in tourniquet syndrome, the II and III toes of the feet and hands are more often caught in the loop. Also, it is not uncommon for several fingers to be entwined. With tourniquet syndrome, a complication in the form of necrosis of the fingers, which requires their amputation, is about 7% of all cases of finger and foot pathology. Quick recognition and removal of the tourniquet for genitalourniquet syndrome prevents devascularization of the clitoris and penis and their possible self-amputation.

Conclusions. Hair bundle syndrome, or tourniquet syndrome, most often occurs in young children and can have serious consequences. To prevent this phenomenon, children's clothes should be checked for the presence of threads and loops on the inside, the presence of piles of hair and threads in the "blind" parts of the clothes, turn the clothes inside out before washing, which helps prevent the accumulation of future bundles. It is also recommended that mother and child sleep separately. In case of injuries of the upper limbs, it is recommended to know jewelry from the fingers. Alertness about tourniquet syndrome will help avoid serious complications in children. It should also be remembered about the intentional cruel treatment of children with the imposition of potential bounties.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: tourniquet syndrome, hair bundle syndrome, ischemia, necrosis, strangulation, children, foot, finger.

Волосся людини було та залишається символом її сили, релігійних переконань і культурної приналежності. Людство використовувало механічні, фізичні та біологічні властивості волосся в різних формах, починаючи

з доісторичної епохи. Ще античні лікарі наводили згадування щодо застосування волосся як шовного матеріалу та засобу гемостазу. Однак, як будь-яка річ, що володіє символічними властивостями, у разі нецільового засто-

сування або специфічного впливу на організм волосся може призвести до розвитку патологічних станів [3].

Турнікет-синдром (ТС) (або синдром волосяного джгута, синдром странгуляції волосяним завитком, синдром набутого стягуючого кільця) являє собою комплекс патологічних змін, що відбуваються у відповідь на странгуляційне циркулярне стиснення частини/частин тіла або органа, характеризується нейроvasкулярними розладами, які можуть призводити до розвитку некрозу і гангрені. ТС належить до невідкладних станів, що зустрічаються рідко, з частотою близько 0,02%, хоча справжня частота синдрому не відома [6,22]. Важливою ланкою патогенезу цього синдрому є ішемія та некроз будь-якого «відростка» тіла [42]. Причиною ТС є странгуляційне обвиття органа або частини тіла волоссям або нитками. У дітей найчастішою причиною ТС є странгуляція волоссям, рідше — ниткою, у дорослих — ювелірними прикрасами (довгими кульчиками, ланцюжками тощо) [1,39,41]. Тривалість странгуляції за ТС може становити від кількох годин до декількох місяців і навіть років [39].

Первинне згадування щодо ТС належить Guillemeau та датується 1612 р., у зв'язку із перетягуванням статевого члена шнуром у вигляді лікувальної процедури для корекції нічного енурезу (F.S. Haddad, 1982). Детальний опис ТС у журналі «Lancet» належить доктору G. (1832), який зняв волосяний джгут зі статевого члена у 4-тижневого хлопчика, накладений служницею в якості помсти за звільнення [16]. У повсякденній літературній медичній обіг термін «турнікет-синдром» офіційно ввели Barton та співавт. у 1988 р. [24].

Найчастіше в защемлюючу петлю волосся потрапляють статевий член, мошонка, пальці стопи або кисті рук, зап'ясток, мочки вух, клітор, пупок, грудний сосок тощо [9,13,19,27,34,46].

Розвиток ТС у малюків може спричинятися тим, що після пологів у 40–50% молодих матерів волосся знаходиться в так званій фазі післяпологового телогенного відтоку (ПТВ) (післяпологова дифузна алопеція, телогенне облисіння (telogen effluvium) [2]. ПТВ — феномен, що зазвичай характеризується синхронною надмірною втратою та дифузним стоншенням волосся по всій волосяній поверхні голови, унаслідок переходу значної, до 20% і більше, кількості фолікулів у фазу телогену (спокою), після завершення якої відбувається випадіння волос-

ся. Замість повернення до фази анагену (росту) для утворення нових волосин значна кількість волосяних фолікулів переходить у сплячий стан і припиняє утворювати волосся.

Причиною телогенної алопеції в жінок часто є післяпологовий стрес та різкі гормональні зміни, що його супроводжують (у тому числі зміна впливу плацентарних гормонів). На період вагітності зазвичай нормальна фаза телогену відтермінується, що супроводжується тимчасовим скороченням кількості волосин, які випадають щоденно (до 10% від індивідуальної норми). Але після пологів рівні гормонів поступово починають повертатися до норми, що супроводжується одночасним випадінням значної кількості волосся. ПТВ може швидко прогресувати, а зазвичай починається через 4–16 тижнів після ініціюючого фактора, водночас досягаючи до 30% від загальної кількості фолікулів, що зумовлено середньою тривалістю циклу росту волосин (тип «гострої телогенової алопеції»). Тривалість ПТВ зазвичай триває від 6 тижнів до 6 місяців (рідше до 12–15 місяців). Врахування тривалості можливих етіологічних чинників патологічного стану в матері пояснює вікові терміни виникнення патології в малюків першого року життя, що повинно враховуватись у розумінні патології та діагностиці ТС [6].

Турнікет-синдром у переважній більшості випадків зустрічається в дітей віком від 2 до 6 місяців, що відповідає періоду найактивнішого випадіння волосся в матері, однак існують випадки щодо існування патології навіть у дорослих, особливо в разі порушення в них когнітивних функцій [2]. Гендерної різниці в частоті патології не виявлено.

До етіопатогенетичних чинників ТС належить те, що міцність на розрив волосин становить у середньому $840,7 \pm 50,9$ кг/см², еластичність — близько 3,05%, тоді як відповідні характеристики шкіри — $18,8 \pm 0,4$ кг/см² і $21,4 \pm 0,2\%$. При цьому волосся у вологому середовищі може всмоктувати в себе частину води та ставати довшим (на чому заснований принцип дії волосяного гігрометра). Зі зменшенням вологості довжина волосся відповідно скорочується, що посилює тиск на тканини і поглиблює виразність ішемії. Странгуляція м'яких тканин може відбуватися різними волокнистими матеріалами — вовна, бавовна, різні шнури, прикраси, ялинкові прикраси тощо. У дітей найчастішою

причиною странгуляції є волосся і нитки, у дорослих — ювелірні прикраси [37,39].

Порушення засад особистої гігієни також належить до одного з можливих чинників розвитку ТС у дітей, особливо молодшого віку [4].

На сьогодні у світовій літературі досить мало згадувань та інформації про ТС, що пов'язано з малою частотою виявлення (зустрічальності) цієї патології. Тому будь-який опис даної патології є важливим та актуальним, насамперед через можливе попередження тяжких ускладнень, притаманних ТС.

Мета дослідження — звернути увагу медичної спільноти на рідкісну патологію, ТС у дітей, який, незважаючи на досить характерну картину, не завжди одразу розпізнається, що може призвести до тяжких наслідків.

Генітальний турнікет-синдром. ТС статевого члена зустрічається з частотою до 44,2% від загальної кількості випадків патології, найчастіше трапляється від новонародженості до 6 років, у більшості випадків спричиняється стисненням органа волоссям, часто навколо вінцевої борозни в обрізаних хлопчиків [15,38,51]. Унаслідок виражених клінічних проявів — неспокою дитини, утруднення сечовипускання, прогресуючого набряку через обструкцію венозного та лімфатичного відтоків, значне збільшення статевого члена в розмірах — ця патологія зазвичай швидше привертає увагу батьків до дитини порівняно з ТС фаланг пальців [48]. Хоча в періоді новонародженості єдиною клінічною ознакою ТС статевого члена може бути тільки малюкова дратливість, пов'язана з набряком тканин, що, на жаль, може бути своєчасно нерозпізнаною або неправильно трактованою на тлі інших більш поширених станів [43]. Частота ускладнень при ТС статевого члена досягає 50,0%. Найчастіше виникають пошкодження уретри з утворенням уретральних норичь і гангрена статевого члена [17,32,49,52,54]. До частих ускладнень ТС статевого члена належить некроз защемленого органа, часткова або повна ампутація статевого члена [12].

За умов неможливості усунення защемлення турнікетом консервативними методами застосовують хірургічний спосіб, проводячи розріз м'яких тканин через зону странгуляції між *corpus cavernosum* та *corpus spongiosum*, по нижньолатеральній поверхні статевого члена, уникаючи можливого пошкодження уретри, яка знаходиться в *corpus spongiosum*. Розріз у такому випадку розташовується поза зоною впливу

нервів і живлячих кровоносних судин, що знаходяться на дорзальній поверхні.

Турнікет-синдром статевого члена і клітора найчастіше зустрічається в період статевого дозрівання та часто припускає навмисне пошкодження. У разі констриктивних пошкоджень зовнішніх статевих органів відмічається біль, набряк і свербіж у ділянці геніталій, почервоніння в ділянці стиснення клітора або статевих губ, у переважній більшості випадків малих [28,42,52,53]. Ускладненням ТС може бути некроз та ампутація частини органа [26]. Пацієнтки з ТС стають дратівливими, у деяких із них відбуваються зміни постави та ходи [55]. Деякі автори відмічають ідентичність причинної волосини з волоссям самих пацієнток [42,52]. ТС у дівчат може мати тривалий термін існування, навіть протягом декількох років [30]. Розсічення та видалення генітального турнікету в дівчат, як і їх обстеження, слід проводити під загальним знеболюванням, із ретельною оцінкою існування можливого некрозу тканин, у тому числі на прилеглих ділянках. Швидке розпізнавання і ліквідація турнікету при генітальному ТС, що в більшості випадків відбувається на тлі виразного набряку тканин, дає змогу запобігти деваскуляризації клітора і статевих губ та можливої їхньої самоампутації.

Турнікет-синдром пальців кисті та стопи. Уперше термін «синдром пальцевого джгута» запропонований у 1971 р. Quinn [5]. Найчастіше, до 85%, серед локалізацій странгуляційного джгута в ділянках пальців кистей та стоп автори відмічають переважання ТС серед пальців стоп. У переважній більшості причиною є волосся. Найчастіше в петлю потрапляють II, III та IV пальці стоп, із фіксацією турнікета між сусідніми пальцями. Також нерідко (до 25% випадків) трапляється обвиття джгутом кількох пальців. При цьому ускладнення у вигляді некрозу пальців, що призводить до їхньої ампутації, становить близько 7% від усіх випадків ТС пальців кистей та стоп [9]. Крім цього, до найчастіших віддалених ускладнень належать формування згинальної контрактури, яка часто в подальшому також потребує ампутації пальців. Переважно така патологія в дітей трапляється у віці від 4 днів до 19 місяців. Крім волосся, у цьому періоді життя існують інші фактори ризику, що можуть травмувати м'які тканини, — це особливості одягу в даному віці, завдяки яким волосся та нитки можуть накопичуватися в «сліпих» ділянках одягу («стопа» повзунків, рукавиць,



Рис. 1. Хворий Г., віком 2 міс. Діагноз «Турнікет-синдром II–IV пальців правої стопи». Загальний вигляд патологічних змін правої стопи: А – безпосередньо на момент госпіталізації; Б – одразу після розсічення странгуляційної петлі

кишені, великі складки грубої матерії тощо) [23,24,31,33,36,50].

Странгуляція пальців кисті найчастіше обумовлена нитками, у випадку пальців стопи – частіше відмічається обвиття волоссям [9]. Середній палець кисті найчастіше залучається у ТС, наступними за частотою є вказівний та великий пальці, а мізинець не схильний до патологічного процесу. ТС пальців також сприяє присутність виразного підошовного рефлексу в немовлят, який проявляється частою флексією та екстензією стопи. Також слід пам'ятати, що причиною странгуляції м'яких тканин у деяких випадках є ритуальні процедури та різні повір'я [1,49]. Стиснення пальців верхніх кінцівок може виникати в разі застосування прикрас невідповідного розміру або їх носіння після отримання травми на цій ділянці, що призводить до наростання набряку. Зазвичай зняття прикрас у разі їхнього стиснення не викликає труднощів для дорослого [18,40]. Серед клінічних симптомів ТС першою та найчастішою ознакою є загальний неспокій дитини, однак температура тіла та загальний стан у таких випадках

практично не змінюються. Місцево виявляється странгуляційна борозна з гіперемією, набряком, болючістю (у разі відсутності некрозу) в ділянці странгуляції. Часто, особливо коли процес розтягнутий у часі, у дітей відмічається врізання странгуляційного матеріалу в м'які тканини та формування рубців, що ускладнює процедуру видалення удавки [35]. Диференційну діагностику в таких випадках слід проводити із запальними процесами м'яких тканин, пухлинами, спонтанною та хибною ампутацією пальців (*pseudoainhum pseudoainhum* та *ainhum*), що можуть бути спричинені травмами, амніотичними перетяжками і вродженими рубцями [1,19,25,44,45,49].

Використання мильного розчину, мазей, олій значно полегшує видалення прикрас (каблучок). Також для зменшення набряку рекомендують підвищене положення кінцівки, використання холодого методу, стиснення зони набряку. Також з літератури відома методика «*string wrap*», яка полягає в проведенні шовкової нитки під каблучкою у вигляді провідника під місцевим знеболюванням, що дає змогу полегшити звільнення каблучки із зони странгуляції. Крім цього, для проведення каблучки назовні використовують відрізаний від гумової рукавички «палець» або дренажні трубки. За неефективності вищезазначених методів проводять розпилювання каблучки алмазним диском під загальним знеболюванням із застосуванням металевих протекторів для пальця [18,40].

Для видалення турнікету зазвичай використовують пінцети, затискачі, скальпель, зонди з тупим кінцем, для судинних операцій під оптичним збільшенням [20]. У разі странгуляції волоссям застосовують засоби для депіляції, що частково можуть зменшити міцність волосся в місцях його надривів або допомогти його роз-



Рис. 2. Хворий Г., віком 2 міс. Діагноз «Турнікет-синдром II–IV пальців правої стопи». Загальний вигляд динаміки щоденних місцевих змін правої стопи після усунення волоссяного джгута

мотати [8]. Такі засоби дещо полегшують роботу з видалення волосся. Проте у випадку обвиття м'яких тканин іншими матеріалами ці засоби не ефективні, крім того, хімічний вплив деяких інгредієнтів депіляторів може пошкоджувати травмовану шкіру [9,51]. За неможливості видалення джгута в амбулаторних умовах, особливо в разі за давнього процесу, слід в умовах операційної робити вертикальні глибокі розрізи шкіри, для ревізії за невпевненості ліквідації странгуляції або за існування труднощів під час маніпуляцій, обов'язково під загальним знеболюванням. Найбільш рекомендованою ділянкою для розрізу в місці перетяжки є бокові (латеральні) ділянки пальців із поздовжнім напрямком інцизії, оскільки в такому разі ризик пошкодження судинно-нервового жмутка та сухожилків мінімальний. За ТС пальців стопи деякі автори вважають найбільш доцільним проводити розріз по дорсальній поверхні пальців, що попереджує травматизацію кровеносних судин і нервів на бокових поверхнях, а також лімфатичних судин, розташованих на подошовній поверхні пальців. Також при цьому зводиться до мінімуму можливість пошкодження сухожилка розгинача [9,35,48,51]. J.W. Mask і співавт. після розрізу та видалення джгута рекомендують накладати навідні шви для попередження ротації дистальної частини фаланги [30].

Своєчасна ліквідація патологічного стану зумовлює швидкий період загоєння без ознак розвитку некрозу тканин, що забезпечує гарні функціональні та естетичні результати без ускладнень, передусім трофічних [10].

Турнікет-синдром м'якого піднебіння. ТС м'якого піднебіння виникає внаслідок обвиття його волоссям у немовлят. При цьому найчастіше обвивається язичок м'якого піднебіння, який є заднім продовженням м'якого піднебіння і в нормі попереджує регургітацію з носа при ковтанні та забезпечує мовну резонацію, що призводить до його набряку, гіперемії. Розлади дихання та ковтання в більшості випадків зазвичай не відбуваються, хоча існують описи спорадичних увулярних удушень унаслідок вираженої гіперемії та набряку язичка м'якого піднебіння [29]. Часто один із кінців волоссяної петлі може стирчати з порожнини рота, тракція за який може призводити до обриву волосини та до посилення странгуляції, ампутації фрагмента м'якого піднебіння. Видалення джгута за такої локалізації без загального знеболювання практично не можливе, що пов'язано із

загальним неспокоєм дитини та обмеженим для маніпуляцій простором ротової порожнини. За неможливості розсічення петлі волосини зазвичай язичок м'якого піднебіння розсікають на дві частини і видаляють джгут, а його фрагменти з часом зростаються разом безслідно [27]. Ускладненням ТС м'якого піднебіння є увулярний некроз, який потребує резекції частини язичка [29].

У разі ТС шиї, який трапляється найчастіше в ранньому дитячому віці внаслідок того, що матір спить із дитиною в одному ліжку, характерним є загальний неспокій дитини, зміна ритму дихання, задишка, ціаноз, набряк шиї та обличчя, петехії на шкірі [7]. У ділянці тиску волосся на шкіру виявляється странгуляційна борозна. Акт ковтання в дітей зазвичай не порушений. За ТС шиї передусім спостерігається стиснення м'яких тканин, судин і нервових жмутків, а не обструкція дихальних шляхів [11,47]. Після ліквідації странгуляції шиї волосиною (пасмом волосся) загальний стан і зовнішній вигляд дитини швидко нормалізується.

Профілактика ТС. Через можливі тяжкі ускладнення, які можуть супроводжувати ТС у дітей різного віку, важливе значення слід приділяти питанням їхньої профілактики. Дитячий одяг має відповідати за розмірами фізичним параметрам розвитку дитини, виворіт якої додатково рекомендують перевіряти на присутність можливих петель і грудочок ниток, волосся. Вивертання всередину одягу малюків перед пранням зменшує вірогідність акумуляції волосся та ниток саме в «сліпих» ділянках одягу. Не рекомендують матері або членам сім'ї, що мають довге волосся, спати в одному ліжку з дитиною. Під час догляду за дитиною жінкам із довгим волоссям рекомендують одягати хустку або інший вид головного убору, а під час підготовки місця сну або перебування малюка слід ретельно перевіряти всю площину поверхні щодо знаходження на ній волосся і/або ниток.

Більшість випадків обвиття та странгуляції тканин в дитини виникають спонтанно та випадково, проте іноді такі ситуації можуть моделюватися (або навіть свідомо створюватися) навмисно, на що зазвичай вказує присутність вузла на турнікеті [25]. Феномен ТС містить у собі не тільки медичні, але й соціальні аспекти, що розглядається як форма жорстокого поводження з дітьми, а отже, ретельне клінічне обстеження для виключення будь-яких інших причин травм украй актуальні та потребують

обізнаності передусім лікарів педіатричного профілю [2].

Для наочності клінічного перебігу ТС нижче наведено **клінічний випадок**. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Хворий Г., віком 2 міс., доставлений бригадою швидкої медичної допомоги до травмпункту обласної дитячої клінічної лікарні зі скаргами на синявість дистальних фаланг IV пальця правого боку. З анамнезу життя відомо, що дитина народжена від V вагітності, V фізіологічних пологів, у термін гестації 32 тижні, з масою тіла 1800 г і довжиною тіла 46 см. На час госпіталізації — на штучному вигодовуванні (суміш «Малютка»). Щеплення проведені згідно з календарем щеплень. Екстрагенітальні захворювання матері — розумова недостатність. З анамнезу захворювання: мати не в змозі чітко визначити час появи ознак патології, але стверджує, що не менше двох діб. На момент огляду температура тіла — у межах норми, загальний стан не порушений. У ділянках базальних фаланг II та III пальців правої стопи та в ділянці основи нігтьової фаланги IV пальця правої стопи — странгуляційна борозна внаслідок обвиття волоссям матері фаланг трьох пальців одночасно, набряк м'яких тканин, синявість нігтьової фаланги IV пальця правої стопи. Встановлено клінічний діагноз «Турнікет-синдром II–IV пальців правої стопи»).

Після оброблення шкіри стопи 10-відсотковим розчином бетадіну розсічено за допомогою затискача та скальпеля защемлюючи петлю та видалено волосину. Після чого призначено місцево щоденні перев'язки з розчином антибіотика, а також цефтріаксон внутрішньовенно струминно у віковій дозі протягом 5 діб. Після лікування до п'ятої доби після видалення причини

странгуляції відмічено поступове зменшення набряку м'яких тканин фаланг пальців, відновлення до нормального тілесного кольору шкіри IV пальця правої стопи. Також відмічено поступове загоєння ранової поверхні в ділянці странгуляції (рис. 2).

На п'яту добу після видалення джгута виявлено нормалізацію місцевої клінічної картини, відновлення тканин правої стопи без ознак некротичних змін. Дитину в задовільному стані виписано на амбулаторне лікування за місцем проживання.

Цей клінічний випадок яскраво показує важливість вчасного виявлення патології, швидкого розрішення ТС та підкреслює доцільність методів профілактики патології.

Висновки

Турнікет-синдром (синдром волосяного джгута) найчастіше виникає в дітей раннього віку та може мати тяжкі наслідки. Задовільні результати лікування полягають у ранньому діагностуванні цього стану та адекватному лікуванні. Для профілактики патології необхідно ретельно та на постійній основі перевіряти дитячий одяг щодо наявності залишку ниток і петель із внутрішнього боку, наявності скупчень волосся та ниток у «сліпих» відділах одягу, вивертати назовні одяг перед пранням, що дає змогу запобігати скупченням майбутніх джгутів. Рекомендується також матері спати окремо від дитини. Настороженість із приводу цієї патології допоможе уникнути тяжких ускладнень у дітей. Також слід пам'ятати про можливість навмисного жорсткого ставлення до дітей із накладанням різноманітних удавок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alpert JJ, Filler R, Glaser HH. (1965). Strangulation of an appendage by hair wrapping. *New England Journal of Medicine*. 273 (16): 866–867.
- Alruwaili N, Alshehri HA, Halimeh B. (2015). Hair tourniquet syndrome: Successful management with a painless technique. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2 (1): 34–37.
- Amir S, Ahmad M, Sadiq M. (2013). Hair tourniquet syndrome. *Journal of Postgraduate Medical Institute*. 27 (3).
- Aslantürk O, Özbey R, Yılmaz Ö, Ergen E. (2019). Hair tourniquet syndrome of toes and fingers in infants. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 53 (4): 306–309.
- Barton DJ, Sloan GM, Nichter LS, Reinisch JF. (1988). Hair-thread tourniquet syndrome. *Pediatrics*. 82 (6): 925–928.
- Basheer SM, Gerashi AR, Basith MA. (2019). Hair tortiquet syndrome, an unusual presentation: a case report and review of literature. *Int J Case Rep Images*. 10: 100992Z01BS2019.
- Baştuğ O, Korkmaz L, Korkut S, Halis H, Kurtoğlu S. (2015). Hair-thread tourniquet syndrome in a preterm baby. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 50 (4): 245.
- Bean JF, Hebal F, Hunter CJ. (2015). A single center retrospective review of hair tourniquet syndrome and a proposed treatment algorithm. *Journal of pediatric surgery*. 50 (9): 1583–1585.
- Biehler JL, Sieck C, Bonner B, Steumky JH. (1994). A survey of health care and child protective services provider knowledge regarding the toe tourniquet syndrome. *Child abuse & neglect*. 18 (11): 987–993.
- Cevik Y, Kavalci C. (2010). Hair tourniquet syndrome. *Annals of Saudi medicine*. 30 (5): 416–417.
- DeWeese JA, Eikner WC. (1951). Strangulation of the penis with a human hair. *Urologic and cutaneous review*. 55 (1): 37–38.

12. Dikshit VK, Gupta RK, Kothari PR, Gupta AR, Kamble RS, Kesan KV. (2015). Near total penile amputation caused by hair tourniquet, managed with the URAGPI procedure. *African Journal of Urology*. 21 (4): 254–257.
13. Douglas DD. (1977). Dissolving hair wrapped around an infant's digit. *The Journal of pediatrics*. 91(1): 162.
14. El Mouloua A, Kamili EE, Fourajji K, Saiad MO. (2022). Hair tourniquet syndrome of labia minora: case report. *The Pan African Medical Journal*: 43.
15. Erikci VS, Altundağ T, Köylüoğlu G. (2017). Genital hair tourniquet syndrome: A case report and review of the literature. *Trauma Emerg Care*. 2: 1.
16. Farah R, Cerny JC. (1973). Penis tourniquet syndrome and penile amputation. *Urology*. 2 (3): 310–311.
17. Fasano JrFJ, Hansen RH. (1987). Foreign body granuloma and synovitis of the finger: a hazard of ring removal by the sawing technique. *The Journal of hand surgery*. 12 (4): 621–623.
18. Fitz–Henley M. (2001). Images and diagnoses. *Glanuloma annulare*. *The West Indian medical journal*. 50 (3): 222–248.
19. Ganakos JJ, Cocores JA, Terris A. (1986). Ainhum (dactylolysis spontanea): Report of bilateral cases and literature review. *J. Am. Pod. Med. Assoc.* 76: 676–680.
20. Gottlieb M, Holladay D, Spearman D. (2019). Current approach to the evaluation and management of hair-thread tourniquets. *Pediatric Emergency Care*. 35 (5): 377–379.
21. Haddad FS. (1982). Penile strangulation by human hair. *Urologia internationalis*. 37 (6): 375–388.
22. Haene RA, Loeffler M. (2007). Hair tourniquet syndrome in an infant. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. British volume. 89 (2): 244–245.
23. Hussein AM. (1993). Chemotherapy-induced alopecia: new developments. *Southern medical journal*. 86 (5): 489–496.
24. Klusmann A, Lenard HG. (2004). Tourniquet syndrome — accident or abuse? *European journal of pediatrics*. 163: 495–498.
25. Krishna S, Paul RI. (2003). Hair tourniquet of the uvula. *Journal of Emergency Medicine*. 24 (3): 325–326.
26. Kumar D, Schaeffer A, Thieu T, Zuckerman A. (2017). Hair Tourniquet Leading to Clitoral Swelling in a 5 Year Old Girl. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 30 (2): 290–291.
27. Kuo JH, Smith LM, Berkowitz CD. (2002). A hair tourniquet resulting in strangulation and amputation of the clitoris. *Obstetrics & Gynecology*. 99 (5): 939–941.
28. Lee DH, Koh MW. (2012). Hair tourniquet syndrome of the labium minora in an 11-year-old girl: A case report. *Korean Journal of Obstetrics & Gynecology*. 55 (3): 206–208.
29. Leighton J, Powell J, McLarnon C. (2021). Hair-thread Tourniquet Syndrome causing uvular strangulation in a child. *BMJ case reports*. 14 (4): bcr–2021.
30. Mack JW, Takamoto RM, Jones FR, Zick HR. (1976). Toe tourniquet syndrome. *Western Journal of Medicine*. 125 (4): 335.
31. Mann TP. (1961). Finger-tip necrosis in the newly born: a hazard of wearing mittens. *British Medical Journal*. 2 (5269): 1755.
32. McClure WJ, Gradinger GP. (1985). Hair strangulation of the glans penis. *Plastic and reconstructive surgery*. 76 (1): 120–123.
33. Mhiri MN, Midassi H, Mezghanni M, Smida ML. (1987). Strangulation of glans penis by hair or «penis tourniquet syndrome». *Pediatric*. 42 (5): 351–353.
34. Moran JM. (1964). An unusual foreign body. *JAMA*. 189 (6): 511–512.
35. Mosely LH. (1979). Digital entanglement in the blanket string: case of the necrosing digit. *The New Zealand Medical Journal*. 90 (642): 150–152.
36. Mullett ST. (1995). Ring removal from the oedematous finger. An alternative method. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*. 20 (4): 496. [https://doi.org/10.1016/s0266-7681\(05\)80161-5](https://doi.org/10.1016/s0266-7681(05)80161-5).
37. Narkewicz RM. (1978). Distal digital occlusion. *Pediatrics*. 61 (6): 922–923.
38. Özçift B, Ağras K. (2019). Hair tourniquet syndrome of penis: A rare situation in boys with serious complications if not recognized. *Turkish Journal of Urology*. 45 (4): 322.
39. Peckler B, Hsu CK. (2001). Tourniquet syndrome: a review of constricting band removal. *The Journal of emergency medicine*. 20 (3): 253–262.
40. Pomeranz M, Schachter B, Capua T, Beyth Y. (2009). Hair-thread tourniquet syndrome of labia minor. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 22 (5): e111–e113.
41. Press S, Schachner L, Paul P. (1980). Clitoris tourniquet syndrome. *Pediatrics*. 66 (5): 781–782.
42. Raque CJ, Stein KM, Lane JM, Reese EC. (1972). Pseudoainhum constricting bands of the extremities. *Archives of Dermatology*. 105 (3): 434–438.
43. Rawls WF, White JT, Mohamed A, Peppas D, Rosenberg E. (2020). Case report: penile strangulation secondary to hair tourniquet. *Frontiers in Pediatrics*. 8: 477.
44. Rich MA, Keating MA. (1999). Hair tourniquet syndrome of the clitoris. *The Journal of urology*. 162 (1): 190–191.
45. Riter S, Wills L. (2004). Sleep wars: research and opinion. *Pediatric Clinics*. 51 (1): 1–13.
46. Ruzkiewicz AR, Lee KA, Landgren AJ. (1994). Homicidal strangulation by victim's own hair presenting as natural death. *The American journal of forensic medicine and pathology*. 15 (4): 340–343.
47. Sahn DJ. (1971). Penis tourniquet syndrome. *Pediatrics*. 48 (4): 675–675.
48. Serour F, Gorenstein A. (2003). Treatment of the toe tourniquet syndrome in infants. *Pediatric surgery international*. 19: 598–600.
49. Strahlman RS. (2003). Toe tourniquet syndrome in association with maternal hair loss. *Pediatrics*. 111 (3): 685–687.
50. Sudhan ST, Gupta S, Plutarco C. (2000). Toe-tourniquet syndrome-accidental or intentional? *European journal of pediatrics*. 159 (11): 866.
51. Summers JL, Guira AC. (1973). Hair strangulation of the external genitalia: report of two cases. *The Ohio State medical journal*. 69 (9): 672–673.
52. Sunil TM. (2001). The hair-thread-tourniquet syndrome – report of an unusual presentation of this rare condition. *Hand Surgery*. 6 (2): 231–233.
53. Thilagarajah M. (1999). An improved method of ring removal. *Journal of Hand Surgery*. 24 (1): 118–119.
54. Thomas Jr AJ, Timmons JW, Perlmutter AD. (1977). Progressive penile amputation: tourniquet injury secondary to hair. *Urology*. 9 (1): 42–44.
55. Zimmerman LN, Wagner AJ. (2015). Clitoral Hair Tourniquet: A Case Report and Review of the Literature. *Int J Pediatr Res*. 1 (007).

Відомості про авторів:

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

Чорний Сергій Васильович — зав. відділення травматології КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради». Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, буд. 108.

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

Павленко Богдан Леонідович — ст. лаборант каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Героїв поліції, буд. 30. <https://orcid.org/0009-0007-1021-3359>.

Ситник Сергій Миколайович — лікар-травматолог травматологічного відділення КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради». Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, буд. 108.

Нестеров Нікіта Сергійович — лікар-травматолог травматологічного відділення КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради». Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, буд. 108.

Кравчук Віктор Миколайович — лікар-інтерн дитячий хірург. Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, буд. 108. Стаття надійшла до редакції 25.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 616.12-008.331.1-07-053.2

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, Ю.Р. Ізирінська
**Проблемні питання патогенезу, діагностики,
профілактики та підходи до лікування
артеріальної гіпотензії в дітей
(літературні дані, власні дослідження)**

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 86-92; doi 10.15574/PP.2023.95.86

For citation: Marushko YuV, Hyshchak TV, Izirinska YuR. (2023). Problematic issues of pathogenesis, diagnosis, prevention and approaches to the treatment of arterial hypotension in children (literary data, own researches). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 86-92. doi: 10.15574/PP.2023.95.86.

Артеріальна гіпотензія (АГТ) — актуальна проблема в педіатрії. Становить собою симптомокомплекс, що характеризується зниженням системного артеріального тиску (АТ) і супроводжується низкою клінічних симптомів, які відображають зменшення кровотоку і перфузійного тиску у всіх органах і тканинах.

Мета — узагальнити дані літератури та власний досвід щодо діагностики, патогенетичних і клінічних особливостей перебігу та принципів лікування АГТ у дітей.

Результати. Огляд сучасних літературних даних показав широкий спектр етіопатогенетичних механізмів формування АГТ і високу питому вагу первинної АГТ в дитячій популяції. Сучасним методом точної діагностики АГТ є добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ). За результатами проведеного нами ДМАТ, у 677 дітей віком 8–17 років зі скаргами на коливання АТ АГТ спостерігалася в 107 (15,8%) обстежених. АГТ у дівчаток зустрічалася майже в 2 рази частіше порівняно з хлопчиками — 66,4% проти 33,6% ($p < 0,0001$). У 64,5% випадків відмічалася лабільна АГТ, у 33% — стабільна АГТ I ст., у 2,5% дітей — стабільна АГТ II ст. Гендерних особливостей у частоті різних ступенів АГТ не виявлено.

Висновки. Питання зниженого АТ — актуальна проблема в педіатрії. За результатами ДМАТ, АГТ виявляється у 15,8% дітей віком 8–17 років і носить переважно лабільний перебіг. АГТ потребує поглибленого вивчення для розроблення нових профілактичних і лікувальних заходів, полегшення наслідків у дітей та підвищення якості їхнього життя.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: артеріальна гіпотензія, патогенез, класифікація, спадковість, діагностика, добовий моніторинг артеріального тиску, діти.

Problematic issues of pathogenesis, diagnosis, prevention and approaches to the treatment of arterial hypotension in children (literary data, own researches)

Yu. V. Marushko, T. V. Hyshchak, Yu. R. Izirinska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Arterial hypotension (AHT) is an actual problem in pediatrics. It is a symptom complex characterized by a decrease in systemic blood pressure (BP) and accompanied by a number of clinical symptoms that reflect a decrease in blood flow and perfusion pressure in all organs and tissues.

Purpose — to summarize data from the literature and own experience regarding diagnosis, pathogenetic and clinical features of the course and principles of treatment of AHT in children.

Results. A review of modern literary data showed a wide range of etiopathogenetic mechanisms of AHT formation and a high specific weight of primary AHT in the pediatric population. A modern method of accurate diagnosis of AHT is daily blood pressure monitoring (DBPM). According to the results of DBPM conducted by us in 677 children aged 8–17 years with complaints of BP fluctuations, AHT was established in 107 (15.8%) examined. AHT in girls occurred almost twice as often compared to boys — 66.4% versus 33.6% ($p < 0.0001$). In 64.5% of cases there was labile AHT, in 33% — stable AHT of the first stage, in 2.5% of children — stable AHT of the II stage. There were no gender differences in the frequency of different degrees of AHT.

Conclusions. The issue of low BP is an urgent problem in pediatrics. According to the results of DBPM, AHT is detected in 15.8% of children aged 8–17 years and has a mostly labile course. AHT requires in-depth study in order to develop new preventive and therapeutic measures and to alleviate the consequences in children.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: arterial hypotension, pathogenesis, classification, heredity, diagnosis, daily blood pressure monitoring, children.

Вступ

Артеріальна гіпотензія (АГТ) — актуальна проблема в педіатрії. Становить собою симптомокомплекс, що характеризується зниженням системного артеріального тиску (АТ) і супроводжується низкою клінічних симптомів, які відображають зменшення кровотоку і перфузійного тиску у всіх органах і тканинах. Зниження АТ у дітей часто буває одним із клінічних симптомів аритмій, внутрішньосерцевих блокад, алергічних реакцій, кро-

вовтрати, порушення менструального циклу в дівчаток-підлітків, тяжких анемій тощо. Точних даних щодо поширеності АГТ серед дітей не існує, оскільки цей стан часто супроводжує розлади гемодинаміки за різних захворювань і не визначається як окрема патологія. Крім того, слід враховувати, що порогові значення АТ для дорослих є статичними і для гіпотензії становлять 90/60 мм рт. ст., проте в дітей для встановлення АГТ рекомендовано користуватися перцентильними таблицями,

в яких наведено розподіл АТ відповідно до віку, статі і зросту. Це може ускладнювати діагностику АГТ лікарями первинної ланки. Згідно з центильними таблицями, порогові значення АТ для дітей становлять ≤ 5 перцентилю кривої розподілу в дитячій популяції або $< 90/50$ мм рт. ст. у дітей віком від 10 років [2].

Мета дослідження — узагальнити дані літератури та власний досвід щодо діагностики, патогенетичних і клінічних особливостей перебігу, а також щодо принципів лікування АГТ в дітей.

Згідно з МКХ-10, АГТ належить до IX класу «Хвороби системи кровообігу» і включає ідіопатичну гіпотензію (I95.0), ортостатичну гіпотензію (I95.1), гіпотензію, спричинену лікарськими препаратами (I95.2), інші види гіпотензії (I95.8) і гіпотензію не уточнену (I95.9).

За даними літератури, первинна (ідіопатична) гіпотензія характеризується зниженням АТ невідомого генезу. Вторинна гіпотензія може бути спричинена хворобою або застосуванням лікарських засобів.

Для ортостатичної АГТ властиве зниження АТ за зміни положення тіла. Постпрандіальна АГТ відслідковується після вживання їжі.

Велике значення в розвитку первинної АГТ має обтяжена спадковість, що простежується в сім'ях від 14,8% до 68,9% дітей; найчастіше схильність передається по материнській лінії і може успадковуватися за аутосомно-домінантним типом [3]. Є повідомлення, що спадкова схильність зумовлена недостатністю регулюючих структур головного мозку або їхньою надмірною реактивністю, а також кількісним дисбалансом білків мембран еритроцитів [14]. Також відомо, що саме в дітей з первинною АГТ часто зустрічаються ознаки синдрому дисплазії сполучної тканини та розширення кореня аорти [18].

Ще однією актуальною причиною низького АТ в дітей є низький АТ матері під час вагітності, обумовлений зниженням дихальної функції матково-плацентарного і фетоплацентарного бар'єра. У відповідь на внутрішньоутробну гіпоксію часто розвиваються гіпотрофія і незрілість плода, виникає гіпоксичне пошкодження центральної нервової системи (ЦНС), а це впливає на регуляцію судинного тону у майбутньої дитини. Встановлено, що за тяжкого перебігу АГТ в дитини пологи частіше перебігають з ускладненнями (затяжні пологи, часті оперативні втручання), асфіксією і/або гіпоксією плода. Таким чином, несприят-

ливий перебіг анте- та перинатального періоду, особливо зниження АТ в матері під час вагітності, чинить патогенний вплив на організм, що розвивається, і призводить до формування в дитини вегетативної дисфункції зі схильністю до зниження АТ. Саме тому під час обстеження дитини з АГТ слід з'ясувати особливості перебігу вагітності та пологів у матері для виявлення перинатальної патології [22].

Лікарі, обстежуючи дітей з АГТ, мають зосереджувати увагу на наявності психотравмуючих обставин у сім'ї та школі, порушень режиму дня (недосипання) і харчування (нерегулярне, неповноцінне харчування), а також на рівні фізичної активності дитини (гіподинамія або підвищена фізична активність) [11].

Відомо, що безпосереднє порушення синхронізації між процесами збудження і гальмування, як у корі, так і в підкоркових вегетативних центрах (переважання гальмівного процесу в лімбічній зоні мозку, порушення нормальних взаємин між корою головного мозку, лімбічною системою і судинорегулюючими центрами гіпоталамуса і довгастого мозку) має вирішальне значення в розвитку АГТ.

Ще однією з важливих ланок патогенезу АГТ є ішемічне ураження в результаті перинатальної травми надсегментарних структур і порушення їхніх зв'язків зі спинальним симпатичним сегментарним апаратом, який регулює тонус судин [34].

Артеріальна гіпотензія за інфекційного процесу пов'язана з поліморфізмом генів ренін-ангіотензинової системи як однієї з регулюючих ланок АТ. Проведено дослідження впливу поліморфізму генів ACE, AGT2R1 та eNOS на розвиток ранніх бактеріальних інфекцій і синдрому АГТ, що супроводжував інфекційне захворювання в передчасно народжених дітей [13]. Для дослідження сформовано дві групи. До основної групи залучено 121 передчасно народжену дитину з бактеріальними інфекціями раннього неонатального періоду, а до групи порівняння — 31 передчасно народжену дитину без ознак ранніх бактеріальних інфекцій. Аналіз вітальних функцій у дітей, стратифікованих відповідно до генотипу ACE-гена, показав достовірний вплив CC-генотипу гена AGT2R1 на розвиток синдрому АГТ у передчасно народжених дітей (відношення шансів (ВШ) = 10,17). У результаті дослідження запропоновано практичні рекомендації для охорони здоров'я, що полягають у запровадженні генетичного дослідження

передчасно народжених дітей для визначення поліморфізму генів ACE та AGT2R1, що дасть змогу визначати групу ризику щодо розвитку порушень системної та органної гемодинаміки та індивідуально підходити до її корекції [13].

На думку німецьких науковців, одним із найпоширеніших розладів поведінки в дитинстві та підлітковому віці є синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), що може призводити до відхилень АТ через змінену регуляцію процесів збудження і гальмування в ЦНС. Основна патофізіологія СДУГ пов'язана з дефіцитом вегетативних процесів збудження. Вивчено довгострокові зміни АТ у дітей і підлітків зі СДУГ до молодого дорослого віку. На початку дослідження проведено порівняння даних АТ у дітей віком від 7 до 17 років із СДУГ ($n=1219$, 11,1%) з даними дітей без цього синдрому ($n=9741$, 88,9%). Катамнестичне спостереження виконано протягом десяти років. Виявлено, що учасники дослідження зі СДУГ показали достовірно нижчий систолічний АТ (САТ) ($107,6 \pm 10,7$ мм рт. ст. проти $109,5 \pm 10,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$) і діастолічний АТ (ДАТ) ($64,6 \pm 7,5$ мм рт. ст. проти $65,8 \pm 7,4$ мм рт. ст., $p < 0,001$) на початку дослідження. Однак ці відмінності не зберігалися після 10-річного спостереження. Автори роблять висновки, що саме ці зміни від підліткового до раннього дорослого віку можуть відображати зміни в стані вегетативного збудження, модулюючи патофізіологію СДУГ та його вплив на рівень АТ у дітей [30].

Вторинна або симптоматична АГТ виникає на тлі захворювань нирок, ендокринної системи (гіпотиреоз, хвороба Аддісона), шлунково-кишкового тракту, захворювань серцево-судинної системи (вроджені та набуті вади серця, міокардит, дилатаційна і гіпертрофічна кардіоміопатія, ексудативний перикардит), ЦНС, застосування медикаментозних препаратів [5]. Також АГТ є характерною ознакою деяких захворювань нирок у дітей, зокрема, нефрогенного нецукрового діабету [16].

Гостра АГТ виникає на тлі різкого падіння АТ (більше ніж на 30%, або 40 мм рт. ст.), що спостерігається за колапсу та гострої недостатності кровообігу внаслідок зниження функції серця, падіння судинного тону, зниження об'єму циркулюючої крові; проявляється різким зниженням як АТ, так і венозного тиску, гіпоксією мозку, пригніченням життєво важливих функцій. Захворювання може розвинути

на тлі туберкульозу, пневмонії, астми, гіпотиреозу, гіпофізарно-адrenalової недостатності, цукрового діабету. Зокрема, падіння АТ може бути симптомом гострої серцевої недостатності, вродженої або набутої вади серця внаслідок перенесеної гострої ревматичної атаки або інфекційного ендокардиту [4]. Зниження АТ у дітей також безпосередньо пов'язане з регургітацією крові з аорти в порожнину лівого шлуночка. АГТ за кардіоміопатії та міокардиту обумовлена синдромом малого викиду. Також можливе порушення барорефлекторної регуляції АТ, при цьому знижується як систолічний, так і діастолічний АТ.

За даними літератури, АГТ у дітей може виникати на тлі анемії, голодування, гіповітамінозу, вираженого астеничного синдрому. Зокрема, дефіцит поживних речовин, таких як фолієва кислота, вітаміни групи В, а також дефіцит заліза може спричинити зниження АТ [12,21].

Серед медикаментозних препаратів АГТ можуть індукувати антидепресанти, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори кальцієвих каналів, атропіноподібні та антигістамінні препарати [1].

Дослідження німецьких вчених показали суперечливі результати щодо зв'язку між головним болем і АТ в дітей [29]. Автори поставили за мету дослідити цей зв'язок і оцінити вплив на нього психосоціальних факторів. У дослідженні взяли участь 5221 дитина віком від 11 до 17 років. Якість життя, пов'язану зі здоров'ям, оцінювали за допомогою німецькомовних опитувальників «KINDL-R» (Children's Quality of Life Questionnaire), а психічні проблеми аналізували за допомогою опитувальника «Сильні сторони та труднощі» (SDQ). Результати підтвердили, що АТ був нижчим у підлітків, які повідомляли про епізоди головного болю, ніж у тих, хто не мав головного болю.

Особливості клінічного перебігу АГТ у дітей варіюють залежно від ступеня тяжкості. Зокрема, виділяють легкий, середній і тяжкий ступінь АГТ. Для легкого перебігу характерні мінімальні зміни серцево-судинної системи функціонального вагозалежного характеру. АГТ середнього ступеня тяжкості в дітей характеризується запамороченнями, пресинкопальними або синкопальними станами вазодепресорного характеру. Під час важкого перебігу АГТ синкопальні стани можуть трива-

ти від 30 с до 5–7 хвилин, характерні вегетативні пароксизми вагоінсулярного типу — миттєва слабкість, млявість, нудота, слинотеча, блідість шкірних покривів із холодним липким потом, переймоподібний біль у животі.

За даними літератури, дівчата-підлітки більш схильні до важкого перебігу гіпотонії та епізодів непритомного стану під час менструації. Це може бути викликано болем, сильною кровотечею під час менструації або бути наслідком вазовагального синкопе пубертатного періоду [28].

Період статевого дозрівання в підлітковому віці може виявитися пусковим фактором виникнення АГТ. До типових скарг підлітка з АГТ належать цефалгії за типом «обруча», кардіалгії з відчуттям нестачі повітря, відчуття клубка в горлі, парестезії в кінцівках, міалгії, порушення сну. Серед особливостей можна відзначити підвищену вразливість, надмірне почуття, обов'язку, «напружену слабкість», що часто призводить до внутрішньоособистісних конфліктів. Останніми роками висловлюють припущення, що маскована депресія і АГТ виступають проявами одного і того самого захворювання [19].

Сучасним методом точної діагностики АГТ є ДМАТ [8]. За результатами ДМАТ, для діагностики АГТ важливим є аналіз таких показників:

- середні значення АТ, отримані протягом доби, дня, ночі та інших часових інтервалів. Вони відображають дійсний рівень показників АТ у хворого точніше за одноразові вимірювання [20];
- індекси навантаження тиском — індекс часу гіпотензії САТ і ДАТ. Це — відсоток часу, протягом якого значення САТ і ДАТ менші за нижню межу норми (10-й перцентиль) для відповідного віку, статі та зросту. За лабільної АГТ індекс часу гіпотензії коливається в межах 25–50%, за стабільної форми — понад 50%;
- добовий індекс, що характеризує нічне зниження АТ;
- показники варіабельності АТ. Найчастіше варіабельність АТ розраховують як стандартне відхилення середньої величини (SD) за добу, день і ніч.

За АГТ в дітей немає специфічних змін на електрокардіограмі. Однак часто виявляють синусову брадикардію, міграцію водія ритму, АВ-блокаду I ст., синдром ранньої реполяризації. Ці зміни відображають надмірний вплив парасимпатичної нервової системи на серцево-судинну систему [31].

Ехокардіографія дає змогу підтвердити функціональний характер змін із боку серцево-судинної системи за первинної АГТ і виявити зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки адаптаційно-компенсаторного характеру [27]. Доведено, що АГТ може збільшувати кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка на рівні 75–95-го перцентилля. При цьому кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка знаходиться, як правило, у межах нормальних значень, що відображає підвищену здатність міокарда до розслаблення [6].

Велоергометрія показує, що тестування з фізичним навантаженням дає змогу своєчасно виявляти та діагностувати серцево-судинні патології в дітей і підлітків, що супроводжуються зниженням АТ [15].

Науковцями визначено поширеність АГТ та фактори, пов'язані з наявністю цього стану в дорослих пацієнтів, які проходили ДМАТ. Імовірними факторами, пов'язаними з виявленням АГТ, були вік, жіноча стать, анамнестичні дані ішемічної хвороби серця та індекс маси тіла $<30 \text{ кг/м}^2$ ($P < 0,05$). Ризик низьких показників АТ виявлено в кожного восьмого пацієнта, що взяли участь у дослідженні. Передусім це стосується діастолічного АТ [9].

За іншими даними [10], кожний третій дорослий пацієнт з артеріальною гіпертензією має потенційний ризик розвитку гіпотензії. Серед них більшість має масковану гіпотензію (не виявляється під час офісного вимірювання АТ). Отже, ДМАТ може бути особливо корисним для виявлення АГТ у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивну терапію.

Найчастіше АГТ за результатами ДМАТ у дорослих виявляють за синкопальних станів. Показано, що такі стани пов'язані з вагусною гіперактивністю і симпатичною дисфункцією [24].

Дисбаланс симпатичної та парасимпатичної нервової системи виявлено і в дітей з АГТ. При цьому в дітей шкільного віку активно розглядають питання взаємозв'язку гіпермобільності суглобів, синдрому постуральної ортостатичної тахікардії та ортостатичної гіпотензії. Відкритим залишається питання, чи існує патофізіологічний зв'язок між розладами сполучної тканини і вегетативними симптомами. Так, у дослідженні різних міст Колумбії взяли участь діти віком від 10 до 18 років із державних шкіл. Опитування включало питання щодо частоти запаморочення, нудоти, головного болю,

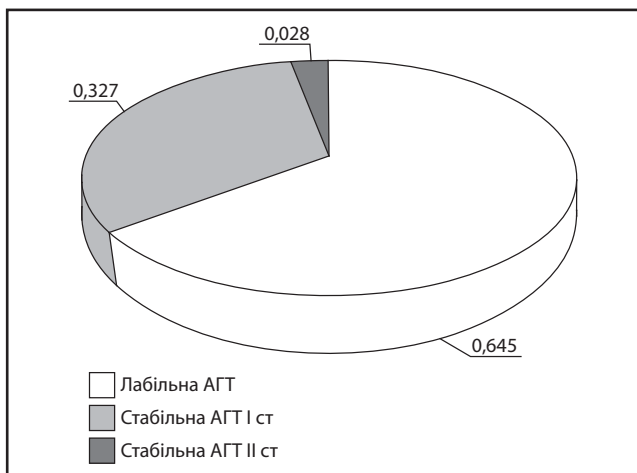


Рис. Частота різного ступеня зниження артеріального тиску відповідно до добового моніторингу артеріального тиску в дітей з артеріальною гіпотензією

затуманення зору, тривоги, синкопе, пітливості, серцебиття, спричинених стоянням, протягом двох місяців до дослідження. За результатами дослідження, поширеність гіпермобільності суглобів виявлено у 28,4%. Поширеність ортостатичної гіпотензії становила 1,6%, постуральної ортостатичної тахікардії – 2,0%. З 387 дітей із гіпермобільністю суглобів лише 1 (1,2%) дитина мала гіпермобільність суглобів водночас із постуральною гіпотензією ($p=0,6735$), а 1 (1,2%) дитина мала гіпермобільність суглобів і синдром постуральної ортостатичної тахікардії ($p=0,5188$). Отже, виявлено, що діти з гіпермобільністю суглобів не мають більшої поширеності синдрому постуральної ортостатичної тахікардії та ортостатичної гіпотензії [33].

На кафедрі педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця протягом останніх 5 років обстежено 677 дітей віком 8–17 років зі скаргами на коливання АТ. Під час об'єктивного обстеження і за результатами ДМАТ АГТ встановлено у 107 (15,8%) обстежених. Серед них дівчатка становили 66,4% (71 дитина), а хлопчики – 33,6% (36 дітей). Відповідно АГТ у дівчаток виявлялося майже в 2 рази частіше порівняно з хлопчиками ($p<0,0001$).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження

ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

На рисунку наведено частоту різного ступеня зниження АТ за результатами ДМАТ у дітей з АГТ.

За даними рисунку, у 64,5% випадків виявлено лабільну АГТ, у третини обстежених – стабільну АГТ I ст., у 2,5% дітей – стабільну АГТ II ст.

У таблиці наведено дані щодо частоти різних ступенів АГТ у дівчаток і хлопчиків.

За даними таблиці, гендерних особливостей у частоті різних ступенів АГТ не виявлено.

У лікуванні дітей з АГТ застосовують немедикаментозні і медикаментозні методи. До немедикаментозних методів лікування належить нормалізація режиму дня, заняття динамічними видами спорту, масаж, дієта, фізіотерапія, а також психологічні методи [23]. Нормалізація режиму дня полягає в таких заходах: сон не менше 9 годин на добу, з піднесеним узголів'ям, що сприяє утворенню пресорних амінів; щоденне перебування на свіжому повітрі не менше 2 год. Підвищенню АТ сприяють тонізуючі фізіотерапевтичні процедури, спрямовані на відновлення судинного тону, – ванни (солоно-хвойні, шавлієві, радонові), душ Шарко.

Позитивний вплив на стан організму в дітей та підлітків мають психологічні методи лікування АГТ. Психотерапія сприяє усуненню або зменшенню вираженості психоемоційного напруження, що супроводжується поліпшенням функціонального стану систем адаптації.

За неефективності немедикаментозних методів лікування АГТ призначають базисну терапію. У 90-х роках ХХ століття поширеним було застосування рослинних адаптогенів, що чинять помірно виражений стимулюючий вплив на ЦНС [26]. До них належать настоянки лимонника китайського, женьшеню, заманихи, елеутерококу колючого. Ці препарати надають збудливу дію на ЦНС, стимулюють серцево-судинну систему, усувають підвищену сонливість, підвищують АТ. Науковці стверджують,

Таблиця

Ступінь зниження артеріального тиску в дітей з артеріальною гіпотензією за даними добового моніторингу артеріального тиску залежно від статі (абс., %)

Група	Хлопчики, n=36	Дівчатка, n=71
Лабільна АГТ	22 (61,1)	47 (66,2)
Стабільна АГТ I ст.	12 (33,3)	23 (32,4)
Стабільна АГТ II ст.	2 (5,6)	1 (1,4)

що адаптогенна сила цих рослин полягає в певних сімействах молекул, таких як тетрациклічні тритерпеноїди або комплексні фенольні сполуки [25]. Однак на сьогодні застосування препаратів цієї групи не має належної доказової бази щодо ефективності за АГТ.

На цей час у дітей з АГТ рекомендують ноотропні препарати і лікарські засоби, що потенціюють дію або є аналогами гамма-аміномасляної кислоти — основного гальмівного медіатора ЦНС. Показаннями для призначення препаратів цієї групи є когнітивний дефіцит, наявність церебральної недостатності, незрілості структур головного мозку за даними електроенцефалограми [7]. Ноотропні препарати мають прямий активуючий вплив на інтеграційні механізми головного мозку, підвищують його стійкість до агресивних дій, поліпшують кортико-субкортикальні зв'язки головного мозку дитини. Зокрема, гамма-аміномасляна кислота активізує енергетичні процеси, підвищує дихальну активність головного мозку, поліпшує мислення, пам'ять, надає м'яку психостимулюючу дію, послаблює вестибулярні розлади. Амінофенілмасляна кислота зменшує напругу, тривогу, страх, поліпшує сон. Порівняно з амінофенілмасляною кислотою піритинол призначають у разі неглибоких депресій, він значно більше активує метаболічні процеси в ЦНС, знижує надмірне утворення молочної кислоти, підвищує стійкість головного мозку до гіпоксії. Посиленню обмінних процесів у головному мозку також сприяє церебролізін, який володіє нейропротекторною дією, запобігає загибелі нейронів в умовах гіпоксії.

Для лікування тяжкої АГТ у дітей на сьогодні рекомендують альфа-адреноміметики. Їх застосовують у разі ортостатичних порушень, непритомності, шоку [32].

Велике значення в лікуванні АГТ мають препарати, що поліпшують мозкову гемодинаміку і мікроциркуляцію [17]. Серед них доведено ефективність вінкаміну і ацетазоламідю. Зокрема, вінкамін поліпшує мозковий кровообіг, збільшує мозковий кровотік і утилізацію кисню головним мозком, знижує і стабілізує опір його судин. Синдром внутрішньочерепної гіпертензії є показанням до призначення ацетазоламідю, який зменшує утворення спинномозкової рідини.

Отже, АГТ потребує поглибленого вивчення для удосконалення профілактичних і лікувальних заходів із метою полегшення наслідків у дітей та поліпшення якості їхнього життя.

Висновки

Проблема зниженого АТ для дітей є вкрай актуальною, що значно погіршує якість життя. Слід враховувати, що судинна система відіграє важливу роль у забезпеченні нормального функціонування організму, а дитячий організм ще інтенсивно росте та розвивається. АГТ може призводити до порушення кровообігу та зменшення кровопостачання органів і тканин, що матиме віддалені наслідки в дорослому віці.

За результатами ДМАТ, проведеного на кафедрі педіатрії післядипломної освіти, АГТ виявлена у 15,8% дітей віком 8–17 років і носить переважно лабільний перебіг.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alabed S, Sabouni A, Al Dakhouli S, Bdaiwi Y. (2020, Jul 23). Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 (7): CD007037. doi: 10.1002/14651858.CD007037.pub4. PMID: 32700759; PMCID: PMC7389334.
- Banker A, Bell C, Gupta-Malhotra M, Samuels J. (2016, Jul 19). Blood pressure percentile charts to identify high or low blood pressure in children. *BMC Pediatr.* 16: 98. doi: 10.1186/s12887-016-0633-7. PMID: 27430884; PMCID: PMC4950817.
- Barrett JS, Hirankarn S, Holford N, Hammer GB, Drover DR, Cohane CA et al. (2015, Jul 28). A hemodynamic model to guide blood pressure control during deliberate hypotension with sodium nitroprusside in children. *Front Pharmacol.* 6: 151. doi: 10.3389/fphar.2015.00151. PMID: 26283961; PMCID: PMC4516882.
- Bistola V, Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Ikonomidis I, Parissis J. (2019, Nov 4). Inotropes in Acute Heart Failure: From Guidelines to Practical Use: Therapeutic Options and Clinical Practice. *Card Fail Rev.* 5 (3): 133–139. doi: 10.15420/cfr.2019.11.2. PMID: 31768269; PMCID: PMC6848944.
- Buonocore F, Achermann JC. (2020, Jan). Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. *Clin Endocrinol (Oxf).* 92 (1): 11–20. Epub 2019 Oct 30. doi: 10.1111/cen.14109. PMID: 31610036; PMCID: PMC6916405.
- Burke GL, Arcilla RA, Culpepper WS, Webber LS, Chiang YK, Berenson GS. (1987, Jan). Blood pressure and echocardiographic measures in children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 75 (1): 106–114. doi: 10.1161/01.cir.75.1.106. PMID: 2947739.
- Colucci L, Bosco M, Ziello AR, Rea R, Amenta F, Fasano AM. (2012, Dec 11). Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *J Exp Pharmacol.* 4: 163–172. doi: 10.2147/JEP.S35326. PMID: 27186129; PMCID: PMC4863555.
- Corrado C. (2015). Blood pressure measurement in children. *Ital J Pediatr.* 41; 2: A19. https://doi.org/10.1186/1824-7288-41-S2-A19.
- División-Garrote JA, Banegas JR, De la Cruz JJ, Escobar-Cervantes C, De la Sierra A, Gorostidi M et al. (2016, Sep). Hypotension based on office and ambulatory monitoring

- blood pressure. Prevalence and clinical profile among a cohort of 70,997 treated hypertensives. *J Am Soc Hypertens.* 10 (9): 714–723. Epub 2016 Jun 27. doi: 10.1016/j.jash.2016.06.035. PMID: 27451950
10. División–Garrote JA, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Vinyoles E, Gorostidi M et al. (2017, May 1). Magnitude of Hypotension Based on Office and Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Results from a Cohort of 5066 Treated Hypertensive Patients Aged 80 Years and Older. *J Am Med Dir Assoc.* 18 (5): 452.e1–452.e6. Epub 2017 Feb 27. doi: 10.1016/j.jamda.2017.01.015. PMID: 28246017.
 11. Gooding HC, Milliren CE, Austin SB, Sheridan MA, McLaughlin KA. (2016, Jan–Feb). Child Abuse, Resting Blood Pressure, and Blood Pressure Reactivity to Psychosocial Stress. *J Pediatr Psychol.* 41 (1): 5–14. Epub 2015 May 15. doi: 10.1093/jpepsy/jsv040. PMID: 25979082; PMCID: PMC4723669.
 12. Google Scholar. (2023). Peculiarities of daily blood pressure monitoring and iron content in children with arterial hypotension. [Google Scholar. (2023). Особливості добового моніторингу артеріального тиску та вміст заліза у дітей з артеріальною гіпотензією]. URL: https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=ru&user=0dAoaacAAAAJ&citation_for_view=0dAoaacAAAAJ:u-x6o8ySG0sC.
 13. Gorący I, Dawid G, Iewoniewska B. (2013). Genetics of the reninangiotensin system with respect to cardiac and blood pressure phenotypes in healthy newborn infants. *A J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 14 (4): 337–347.
 14. Hannah DM, Tressler TB, Taboada CD. (2017, Oct 2). Nonimmune hydrops fetalis due to autosomal recessive hereditary spherocytosis. *Case Rep Womens Health.* 16: 4–7. doi: 10.1016/j.crwh.2017.09.003. PMID: 29594000; PMCID: PMC5842958.
 15. James FW, Schwartz DC, Kaplan S, Spilkin SP. (1982, Oct). Exercise electrocardiogram, blood pressure, and working capacity in young patients with valvular or discrete subvalvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 50 (4): 769–775. doi: 10.1016/0002-9149(82)91232-2. PMID: 6214941.
 16. Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM. (2020). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 2-Volume Set, 21th Edition: 574.
 17. Koehler RC. (2021, Sep 23). Regulation of the Cerebral Circulation During Development. *Compr Physiol.* 11 (4): 2371–2432. doi: 10.1002/cphy.c200028. PMID: 34558670; PMCID: PMC9789530.
 18. Lewis S, DePass A, Hagerman RJ, Lozano R. (2022). Case Reports of Aortic Aneurism in Fragile X Syndrome. *Genes.* 13; 9: 1560. doi: 10.3390/genes13091560.
 19. Lissak G. (2018, Jul). Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environ Res.* 164: 149–157. Epub 2018 Feb 27. doi: 10.1016/j.envres.2018.01.015. PMID: 29499467.
 20. Marushko YuV, Khomych OV, Hyshchak TV. (2015). Peculiarities of daily monitoring of blood pressure and iron content in children with arterial hypotension. Collection of scientific works of the staff of the NMAPO named after P.L. Shupyk. 24 (3): 308–313. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2015_24\(3\)_52](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2015_24(3)_52).
 21. Marushko YuV, Khomych OV, Hyshchak TV. (2016). The role of group B vitamins in the treatment of primary arterial hypotension. *Children's doctor.* 2 (47). [Марушко ЮВ, Хомич ОВ, Гишчак ТВ. (2016). Роль вітамінів групи В у лікувальних заходах при первинній артеріальній гіпотензії. Дитячий лікар. 2 (47)]. URL: <https://d-l.com.ua/ua-issue-article-482>.
 22. Mulkey SB, du Plessis A. (2018). Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome – *Pediatric Research.* Nature. URL: <https://www.nature.com/articles/s41390-018-0155-0#citeas>. doi: 10.1038/s41390-018-0155-0.
 23. NCB. (2023). Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium – NCBI Bookshelf. National Center for Biotechnology Information. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538102/> (date of access: 27.04.2023).
 24. Onishi Y, Minoura Y, Chiba Y, Onuki T, Ito H, Adachi T et al. (2015, Aug). Daily Dysfunction of Autonomic Regulation Based on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Patients with Neurally Mediated Reflex Syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 38 (8): 997–1004. Epub 2015 Jun 11. doi: 10.1111/pace.12661. PMID: 25974151.
 25. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. (2018, Nov 15). Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology. *Phytomedicine.* 50: 257–284. Epub 2018 Sep 20. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.204. PMID: 30466987.
 26. Panossian A, Wikman G. (2010, Jan 19). Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress-Protective Activity. *Pharmaceuticals (Basel).* 3 (1): 188–224. doi: 10.3390/ph3010188. PMID: 27713248; PMCID: PMC3991026.
 27. Paris G, Gorla SR, Arenas–Morales AJ, Seeherunvong W, Swaminathan S. (2019, Mar). Comparison of echocardiographic changes in children with primary hypertension and hypertension due to mild to moderate chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 34 (3): 487–494. Epub 2018 Oct 1. doi: 10.1007/s00467-018-4096-y. PMID: 30276536.
 28. PubMed Central (PMC). (2023). Gynecological and Menstrual Disorders in Women with Vasovagal Syncope. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3681885> (date of access: 27.04.2023).
 29. PubMed. (2023). Headache Is Associated with Low Systolic Blood Pressure and Psychosocial Problems in German Adolescents: Results from the Population-Based German KiGGS Study – PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33916726/> (date of access: 27.04.2023).
 30. Schulz J, Huber F, Schlack R, Hölling H, Ravens–Sieberer U, Meyer T et al. (2021, Feb 14). The Association between Low Blood Pressure and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Observed in Children/Adolescents Does Not Persist into Young Adulthood. A Population-Based Ten-Year Follow-Up Study. *Int J Environ Res Public Health.* 18 (4): 1864. doi: 10.3390/ijerph18041864. PMID: 33672943; PMCID: PMC7918102.
 31. Stanford Medicine Children's Health. (2023). Stanford Medicine Children's Health – Lucile Packard Children's Hospital Stanford. (date of access: 27.04.2023). URL: <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=electrocardiography-for-children-90-P01785>.
 32. Taylor BN, Cassagnol M. (2023). AlphaAdrenergicReceptors – StatPearls – NCBI Bookshelf. National Center for Biotechnology Information. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539830>.
 33. Velasco–Benitez CA, Falcon AC, Axelrod C, Valdes LF, Saps M. (2022, Feb). Prevalence of joint hypermobility, postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), and orthostatic hypotension in school-children. *Andes Pediatr.* 93 (1): 53–58. English, Spanish. doi: 10.32641/andespediatr.v93i1.3755. PMID: 35856948
 34. Wagner SL, Koehn C, White MI, Harder HG, Schultz IZ, Williams–Whitt K et al. (2016, Jan). Mental Health Interventions in the Workplace and Work Outcomes: A Best-Evidence Synthesis of Systematic Reviews. *Int J Occup Environ Med.* 7 (1): 1–14. doi: 10.15171/ijoem.2016.607. PMID: 26772593; PMCID: PMC6816521.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Гишчак Тетяна Віталівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

Ізирінська Юлія Русланівна — ст. лаб. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0009-0000-1578-4459>.

Стаття надійшла до редакції 05.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

UDC 616.155.302-036.11-085.277.3-06-083.98-053.2

N.I. Makieieva, S.O. Gubar, V.A. Koval, T.S. Zharkova
Analysis of critical chemotherapy complications in children with acute leukemia and ways of their corrections

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 93-100; doi 10.15574/PP.2023.95.93

For citation: Makieieva NI, Gubar SO, Koval VA, Zharkova TS. (2023). Analysis of critical chemotherapy complications in children with acute leukemia and ways of their corrections. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 93-100. doi: 10.15574/PP.2023.95.93.

Providing intensive care for critical conditions in pediatric hematological malignancies has its features and remains one of the most urgent tasks of pediatrics.

Purpose — to assess the features of critical conditions in children with acute leukemia (AL) and to review the literature for their correction.

Materials and methods. An analysis of the results of clinical, laboratory, and instrumental examination of 70 children treated in the Intensive Care Unit with AL aged from 1 month to 18 years has been carried out. Statistical analyses of data were conducted by STATISTICA 8.

Results. Among the complications of cytostatic therapy, the following ones have been recorded: neutropenia (in 62 cases), agranulocytosis (16), hyperleukocytosis (1); critical thrombocytopenia (15) with the development of severe hemorrhagic syndrome (10) and hemorrhagic shock (2), disseminated intravascular coagulation syndrome (1); anemia of II–III degree (12), involvement of gastrointestinal tract in the form of stomatitis/esophagitis/gastroenterocolitis (16), hepatitis (21), pancreatitis (2), cardiopathy (2), cardiovascular failure (1), interstitial pneumonia (1), respiratory failure (6), acute renal failure (2), focal neurologic signs/seizures (2). Infectious complications included pneumonia (22), including one with acute lung destruction (5), pneumonia complicated by pleurisy (2) or pneumothorax (3), pyelonephritis (3), otitis media (3), contact peritonitis (2), meningitis (2), central vein phlebitis (4) with superior vena cava syndrome (2). The combination of pneumonia with other infectious foci was determined in 17 patients. Sepsis was diagnosed in 6 cases.

Conclusions. In the examined patients there was a significant proportion of complications on the background of chemotherapy treatment of AL. The timely diagnosis and adequate correction of the complications can potentially reduce the mortality of AL.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: intensive care, complications, chemotherapy, acute leukemia, children, infections, sepsis.

Критичні ускладнення хіміотерапії в дітей з гострою лейкемією та шляхи їхньої корекції

Н.І. Макєєва, С.О. Губар, В.А. Коваль, Т.С. Жаркова

Харківський національний медичний університет, Україна

Надання інтенсивної терапії за критичних станів, які виникають на тлі злоякісних гематологічних захворювань у дітей, має певні особливості і залишається одним із найактуальніших завдань педіатрії.

Мета — надати клінічну характеристику критичних станів у дітей з гострою лейкемією (ГЛ); провести огляд літератури щодо шляхів їхньої корекції.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати клініко-лабораторного та інструментального обстеження 70 дітей, які перебували на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії з ГЛ віком від 1 місяця до 18 років. Для статистичного аналізу використано програму «STATISTICA 8».

Результати. Серед ускладнень цитостатичної терапії зафіксовано: нейтропенію (у 62 випадках), агранулоцитоз (16), гіперлейкоцитоз (1), тромбоцитопенію, нижчу за критичну, (15) з розвитком вираженого геморагічного синдрому (10) та геморагічного синдрому, шок (2), синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (1), анемію II–III ступеня (12), ураження шлунково-кишкового тракту у вигляді стоматиту/езофагіту/гастроентероколіту (16), гепатит (21), панкреатит (2), кардіопатію (2), серцево-судинну недостатність (1), інтерстиціальну пневмонію (1), дихальну недостатність (6), гостру ниркову недостатність (2), вогнищеві неврологічні симптоми/судомні напади (2). Серед інфекційних ускладнень — пневмонія (22), у тому числі з гострою деструкцією легень (5), пневмонія, ускладнена плевритом (2) або пневмотораксом (3), пієлонефрит (3), отит (3), контактний перитоніт (2), менінгіт (2), флебіт центральної вени (4) із синдромом верхньої порожистої вени (2). У 17 хворих встановлено поєднання пневмонії з іншими інфекційними вогнищами. У 6 випадках діагностовано сепсис.

Висновки. В обстежених хворих виявлено значну частку ускладнень на тлі хіміотерапевтичного лікування ГЛ. Своєчасна діагностика та адекватна корекція ускладнень потенційно може знизити рівень смертності від ГЛ.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інтенсивна терапія, ускладнення, хіміотерапія, гостра лейкемія, діти, інфекції, сепсис.

Introduction

Despite the success in treatment and improvement of survival rates in childhood leukemia patients in recent decades, numerous complications of chemotherapy in children with acute leukemia (AL) worsen the course of the disease, reduce the effectiveness of treatment, and often determine an unfavorable prognosis of the disease [6]. Among the unfavorable complications, infectious complications are of leading importance

[5,10,12], among them sepsis, infectious-toxic shock [1,7], and also hematological complications, including bleeding [11,20,22].

Up to date, there is a special term «treatment-related mortality», that is used to describe deaths connected with complications of therapy and drug toxicities. In addition, as infections are one of the main causes of fatal outcomes in pediatric leukemia patients, the special term «infection-related mortality» was introduced for deaths of infectious

origin. Any fatal outcome that occurs in the presence of a clinically documented or microbiologically confirmed infection is classified as «infection-related mortality» [16]. Therefore, timely diagnosis and adequate management of infections on the background of chemotherapy (CT) is one of the ways to reduce the mortality of children with AL.

The study of complications and critical conditions in children with AL and their proper treatment is a task of great importance in pediatric hematology that can improve the prognosis of the main disease [6,17].

The **purpose** of the study – to assess the features of critical conditions in children with acute leukemia (AL) and to review the literature for their correction.

Materials and methods of the research

An analysis of case histories of 70 children with AL aged from 1 month to 18 years was carried out. All these children were treated in the Intensive Care Unit (ICU) the Municipal Children's Clinical Hospital No. 16, Kharkiv.

The diagnosis and treatment of AL were established according to the diagnostic criteria specified

in the orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 364 dated 20.07.2005 «Pediatric Hematology», No. 617 dated 23.07.2010 «About changes to Ministry of Health of Ukraine order dated 20.07.2005 No. 364» On approval of protocols for providing medical care to children in the specialty «Pediatric hematology» [14,15], that are based on international protocols «Acute Lymphoblastic Leukemia Intensive Chemotherapy Berlin Frankfurt Munich 2009» (ALL IC BFM 2009) and «Acute myeloid leukemia-Berlin-Frankfurt-Munster (AML-BFM) 2004».

Statistical analyses of data were conducted by STATISTICA 8 (Tulsa, OK). Shapiro–Vilk test has been used for verification of the distribution according to the Gauss law. The samples had a non-normal distribution, so we used median (Me), and interquartile range (Lq – lower, quartile; Uq – upper quartile) for the statistical analysis. The difference in the parameters has been considered significant at $p < 0.05$.

Results of the research and their discussion

The study involved 70 children with AL. The general characteristics of patients with AL and the main laboratory test in the ICU depart-

Table 1

General characteristics and laboratory tests of children with acute leukemia at the time of admission to ICU department (n=70)

Parameter	Units	Value
Age	Me (Uq; Lq) years	5 (2; 9)
Gender	n	47/23
Male/Female	%	67.1%/32.9%
Type of leukemia	n	58/12
ALL/AML	%	82.9%/17.1%
Risk group	n	53/17
Standard/High	%	75.7%/24.3%
Hemoglobin	Me (Uq; Lq) g/l	103.0 (90.0; 116.0)
Erythrocytes	Me (Uq; Lq) $10^{12}/l$	3.3 (2.9; 3.8)
Leukocytes	Me (Uq; Lq) $10^9/l$	1.3 (0.7; 2.4)
Platelets	Me (Uq; Lq) $10^9/l$	115.0 (48.0; 153.0)
Erythrocyte sedimentation rate	Me (Uq; Lq) mm/hour	7.0 (4.0; 20.0)
Alanine aminotransferase (ALT)	Me (Uq; Lq) mmol/(l×hour)	1.0 (0.5; 1.4)
Creatinine	Me (Uq; Lq) $\mu\text{mol}/l$	66.5 (59.0; 80.0)
Urea	Me (Uq; Lq) mmol/l	3.6 (5.2; 3.8)
Uric acid	Me (Uq; Lq) mmol/l	0.26 (0.21; 0.29)
C-reactive protein (CRP)	IU/ml	7.2 (0.0; 13.2)
Total protein	Me (Uq; Lq) g/L	58.0 (51.8; 62.7)
Albumins	Me (Uq; Lq) %	56.8 (54.0; 64.0)
Globulins	Me (Uq; Lq) %	
α1		4.5 (2.9; 5.5)
α2		10.0 (7.8; 11.4)
β		10.8 (8.8; 12.8)
γ		19.0 (13.8; 21.5)
Ionized calcium	Me (Uq; Lq) mmol/l	0.84 (0.73; 0.98)
Sodium	Me (Uq; Lq) mmol/l	135.80 (134.80; 139.30)
Potassium	Me (Uq; Lq) mmol/l	3.40 (3.19; 3.58)
pH of blood	Me (Uq; Lq) units	7.40 (7.37; 7.45)

ment are presented in Table 1. There was a significant ($p=0.002$) prevalence of boys than girls. Among the morphological variants of leukemia, lymphoblastic leukemia was most likely ($p<0.001$).

As it is evident from Table 2, changes in complete blood count were typical for children with AL, such as neutropenia, anemia and thrombocytopenia. It proves the suppressive effect of CT on bone marrow. There was a high level of ALT as a result of toxic effect on liver. Increased CRP is marker of active inflammatory process.

For the next step we assessed the complications of cytostatic therapy in AL children treated in ICU department, which are presented in Table 2.

Hematological complications, on the background of CT were the most frequent and presented in 63 (90.0%) children. Neutropenia was presented in the majority of children (62 (88.6%) cases), including agranulocytosis (16 (22.9%) cases). As a result of high frequency of neutropenia infection complications were common in patient with AL (60.0%). Complications of CT with the development of nosocomial infection were

found in 42 (60.0%) patients with AL. Infectious complications included pneumonia (22 (31.4%) cases), stomatitis/esophagitis/gastroenterocolitis (16 (22.9%) cases), pyelonephritis (3 (4.3%) cases), otitis media (3 (4.3%) cases), contact peritonitis (2 (2.8%) cases), meningitis (2 (2.8%) cases), central vein phlebitis (4 (5.7%) cases) with superior vena cava syndrome (2 (2.8%) cases). Pneumonia had a tendency to be severe and in some cases was complicated with acute lung destruction (5 (7.1%) cases of all pneumonias), pneumonia complicated by pleurisy (2 (9.0%) cases), pneumothorax (3 (4.3%) cases) and respiratory failure (6 (8.6%) cases). The combination of pneumonia with other infectious foci was determined in 17 (24.3%) patients. Sepsis was diagnosed in 6 (8.6%) cases. The primary site of infection was not identified in 6 children. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was explained by the translocation of the infection from the gastrointestinal tract.

Critical thrombocytopenia (below $70 \times 10^9/l$) was also common and reordered in 15 (21.4%)

Table 2

Frequency of AL complications at ICU department (n=70)

	Complication	Total	
		n	%
Hematologic	Neutropenia	62	88.6
	Agranulocytosis	16	22.9
	Hyperleukocytosis	1	1.4
	Thrombocytopenia below the critical level	15	21.4
	Hemorrhagic syndrome (rash/bleeding)	10	14.3
	Hemorrhagic shock	2	2.8
	Disseminated intravascular coagulation syndrome	1	1.4
	Anemia of II–III degree	12	17.1
Complications of the gastrointestinal tract	Toxic hepatitis	21	30.0
	Stomatitis	16	22.9
	Esophagitis/gastroenterocolitis	15	21.4
	Pancreatitis	2	2.8
	Contact peritonitis	2	2.8
Complications of respiratory system	Interstitial pneumonia	1	1.4
	Pneumonia	22	31.4
	Acute lung destruction	5	7.1
	Pleurisy	2	2.8
	Pneumothorax	3	4.3
	Respiratory failure	6	8.6
Complications of urinary tract	Pyelonephritis	3	4.3
	Acute renal failure	2	2.8
Complications of the cardiovascular system	Cardiomyopathy	2	2.8
	Cardiovascular failure	1	1.4
	Central vein phlebitis	4	5.7
	Superior vena cava syndrome	2	2.8
Complications of the nervous system	Focal neurologic signs / seizures	2	2.8
	Meningitis	2	2.8
Other	Sepsis	6	8.6

Table 3

Spectrum of microorganisms in different biological media in children with infectious complications of acute leukemia chemotherapy

Microflora	Total	Sputum	Urine	Blood	Other
<i>Str. Pneumonia</i>	24	22			2
<i>Str. Faecalis</i>	8	3		1	4
<i>Str. Mitis</i>	3	3			
<i>Str. Epidermitidis</i>	10	2	4	2	2
<i>St. Aurheus</i>	14	7		3	4
<i>Klebsiella Pneumonia</i>	5		3	2	
<i>E. Coli</i>	6	1	4		1
<i>Ps. Aeruginosa</i>	21	10	8	3	
<i>Proteus mirabilis. & vulgaris.</i>	5	1	2	1	1
Total	96	49	21	12	14

cases. As a result, hemorrhagic complications developed in 10 (14.3%) cases, that in some cases were complicated by hemorrhagic shock (2% (2.8%) cases), disseminated intravascular coagulation syndrome (1 (1.4%) cases). Anemia of II–III degree was presented in 12 (17.1%) cases.

Toxic effects of CT were also registered in 22 (31.4%) cases, mainly toxic hepatitis (21 (30.0%) cases). In addition, there was 1 (1.4%) case of interstitial pneumonia, that was probably induced by CT toxicity and developed during HR-protocol.

Neurological signs in form of focal neurologic signs/seizures in 2 (2.8%) children were connected with such critical condition as neuroleukemia.

The relation between the initial severity of the patient's condition, the number of CT complications, and infectious complications were revealed. Most patients had a combination of different complications. In patients with AL at the stage of treatment in the ICU, 65% had 3–4 complications, and 35% had 5 or more. In some cases, critical insufficiency of system of organs developed, such as respiratory failure (6 (8.6%) cases), cardiovascular failure (1 (1.4%) case), acute renal failure (2 (2.8%) cases).

Microbiological tests of blood, urine, and cerebrospinal fluid, conducted before the start of CT, gave a negative result, no pathogenic microflora was cultured in feces, streptococci (7) and staphylococci (2) were cultured in the throat of 9 patients. When complications develop (more often at 2–3 weeks of therapy), microbiological studies have shown significant colonization. 96 positive results of bacteriological studies were obtained, which averaged 2.2 per patient. The frequency of detected various strains of microorganisms in blood, urine, sputum, and other media is presented in table 3.

The leading place in the frequency of nosocomial infection was occupied by strepto-staphy-

lococcal flora. Among gram-negative bacteria *Pseudomonas aeruginosa* dominated. Resistance to all antibiotics *in vitro* was found in 3 strains of staphylococcus and 3 strains of *Ps. Aeruginosa*.

It is important to note, that timely and adequate correction of critical complications of AL can improve survival rate of this patients [6,17]. Therefore, we analyzed the potential ways of their correction by literature review.

Up to date therapy of septic complications should include two mandatory components, such as the elimination of the causative agent and immunity disorders [10,12,13]. The modern arsenal of antibiotics ensures reliable suppression of pathogens, if antibiotic therapy is timely, as the «golden hour rule» recommend. When the pathogen is detected, it is targeted [1,5]. Early antibiotic therapy is prescribed based on the localization of the primary focus of infection and its prevalence, the algorithm for the use of which is presented in Fig. 1.

In recent years, the microbial flora and the sensitivity of microorganisms to antibiotics have changed, so changes have been made to the drug-prescribing algorithm. Thus, in the 2nd phase, in the development of infectious-toxic shock (ITS), carbapenems, fluoroquinolones and antimycotics, or cephalosporins of the IV generation and aminoglycosides were used in combination with immunoglobulin intravenously at a dose of 400 mg/kg/day within 5 days, or 1000 mg/kg/day within 2 days. Such an empirical prescription (escalation) of antibiotics to maximally block the entire range of possible infectious agents in combination with immunotherapy has shown high effectiveness in sepsis and ITS in most patients. When identifying the causative agent (targeted antibiotic therapy), it is rational to use the following tactics [18,19,23]. If a staphylococcal pathogen is assumed, its possible resistance to methicillin

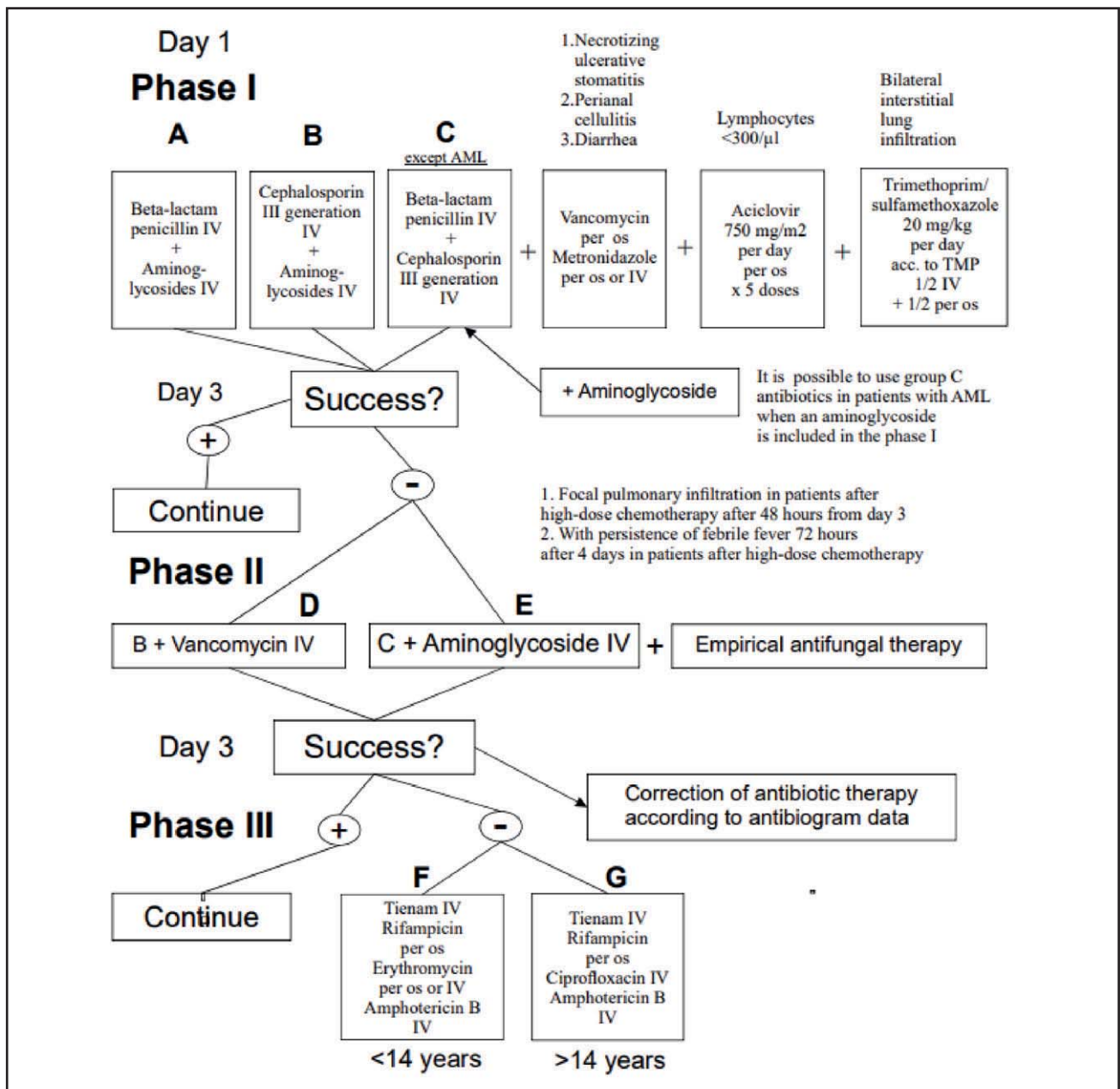


Fig. 1. Algorithm for prescribing antibiotics for complications of chemotherapy in patients with acute leukemia

should be considered. It is advisable to start with beta-lactam semi-synthetic penicillins or anazmycins, it is possible to use III-generation cephalosporins or lincosamides in combination with aminoglycosides or fluoroquinolones. IV-generation cephalosporins, glycopeptides, or linezolid should be reserved for gram-positive sepsis. If gram-negative sepsis is suspected, it is advisable to prescribe carboxypenicillins, including beta-lactams, as well as monobactams. It is possible to use III-generation cephalosporins or fluoroquinolones in combination with aminoglycosides. As a reserve for gram-negative sepsis, there are cephalosporins of the III–IV generations and carbapenems.

In cases of suspected fungal or fungus-associated etiology of sepsis, we prefer Amphotericin B (fungizone, fluconazole) and Diflucan. Drugs of choice in the treatment of invasive aspergillosis are itraconazole and voriconazole [3].

The timing of antibiotic discontinuation in the successful treatment of sepsis is determined empirically. Five days of normal temperature in the presence of signs of sanitation of the septic site is an approximate term for their cancellation. Discontinuation of antibiotics too early may lead to the recurrence of sepsis.

Roncoleukin is recombinant interleukin-2 (IL-2) that turned out to be the most promising

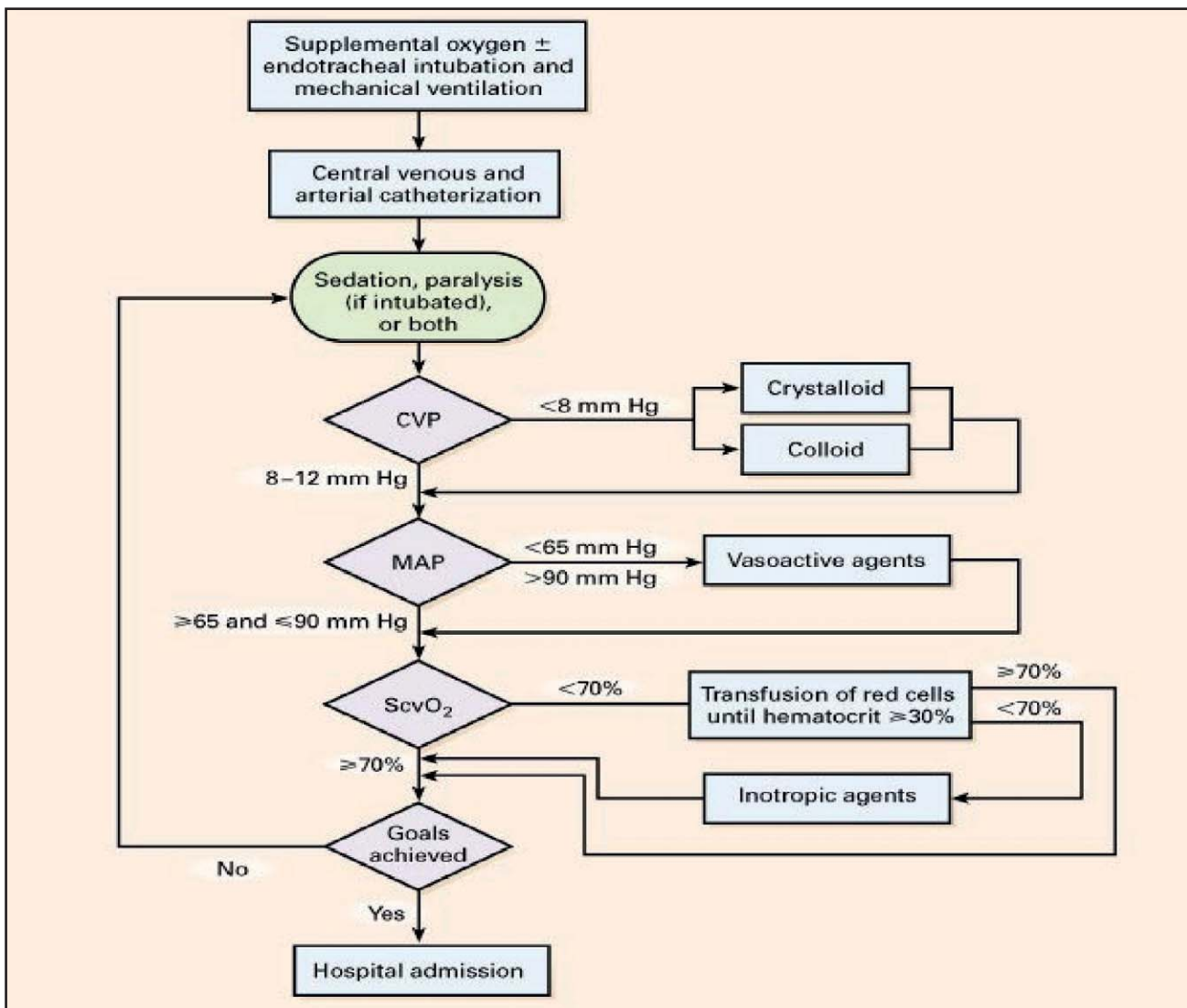


Fig. 2. Protocol for Early Goal-Directed Therapy [21], where CVP is central venous pressure, MAP is mean arterial pressure, and ScvO₂ is central venous oxygen saturation

drug for immune regenerative therapy of sepsis [24]. An additional means of immune corrective therapy of sepsis in the presence of leukopenia is the use of preparations of macrophage and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors [2].

With the development of thrombocytopenia and hemorrhagic complications, we use platelet concentrate as a substitute [11,22]. Clinical observations indicate a direct dependence of the severity and frequency of the development of infectious and non-infectious complications in patients with myeloid depression on the duration of thrombocytopenia. The loss of the capillarotrophic function of platelets, which is accompanied by a violation of vascular wall trophic and the development of hemorrhages, is important. For preventive treatment of capillarotrophic disorders and hemorrhagic complications it is necessary to use of high-dose donor platelet concentrate in patients with AL with my-

elosuppression after CT [11]. Thus, following the protocol of leukemia treatment [14,15], the level of blood platelets in patients with AML was maintained at no lower than $70 \times 10^9/l$. In patients with ALL, when the level of blood platelets drops to $20 \times 10^9/l$ and below, even in the absence of hemorrhagic manifestations, thromboconcentrate should be used. A comparison of the results of treatment of patients with AL who did not receive platelet concentrate and received adequate replacement therapy showed that the number of complications and the severity of their manifestations are significantly lower in the latter. The frequency of such complications as ITS, and bleeding decreased by 4 times, and severe pneumonia, and lesions of the gastrointestinal tract decreased by 2 times.

However, the transfusion of donor blood products, in addition to alloimmunization, is associated with the risk of transfusion reactions, the trans-

mission of hepatitis viruses, and human immunodeficiency virus. Therefore, the development of alternative approaches to prevent thrombocytopenia is needed. A promising direction of therapy is the stimulation of the platelet lineage of hematopoiesis by thrombopoietins. The use of recombinant IL-11 (Oprelvekin) in patients with AL with myelosuppression is accompanied by a dose-dependent increase in the number of megakaryocytes in the bone marrow and platelets in the blood, as well as a decrease in the severity and duration of thrombocytopenia [9]. However, the appointment of IL-11 can be accompanied by anemia, edema and cardiovascular system dysfunction, which limits its use in critically ill patients [8].

Therapy of shock in the acute phase is based on the implementation of successive stages, the task of which is to achieve the target (normative) values of the main parameters of hemodynamics. This is the so-called early meta-oriented therapy of severe sepsis and shock previously described by the authors E. Rivers, D. Nguyen et al. [21] and it is presented in the Fig. 2.

According to the early meta-oriented therapy of shock, in the acute phase, a number of measures (items) are performed sequentially, including:

1) Oxygen therapy with spontaneous breathing or artificial ventilation of the lungs (AVL).

2) Provision of reliable central venous access (or accesses) and arterial catheterization.

3) Sedation of patients or relaxation during ventilation.

4) Hemodynamic support includes provision of central venous pressure (CVP) within 80–120 cm Hg. (the norm for older children and adults) for which active rehydration is carried out by the introduction of colloidal and crystalloid solutions; the initial rate of infusion is 40–60 ml/kg of body weight in the first hour. The average CVP norm in children under 10 years of age is calculated using the formula: $CVP = 25 + 5(n - 1)$ cm of height, where n is the child's age in years.

5) If the goal is achieved, the next target indicator – mean arterial pressure (MAP) should be maintained within 65–90 mm Hg, for which vasoactive agents are used. At high MAP venous and arterial dilators are used, at low MAP the use of vasopressors is recommended. Vasodilators such as Benzohexonium in a dose of 0.5–1 mg/kg (single dose), Sodium Nitroprusside or its analogues in the form of continuous infusion is provided. Dose

selection is individual according to the effect. Vasopressors such as Norepinephrine in a starting dose of 0.05–0.1 mg/kg or Dopamine in a dose of 12 and more $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ are inducted.

6) If the goal is achieved, the next target parameter is blood oxygen saturation in the central vein ($ScvO_2$), which should be at least 70%. This parameter is achieved in two ways: a) transfusion of donor erythrocytes if the hematocrit is less than 30% or hemoglobin is less than 90–100 g/l; b) using inotropic support by Dobutamine at a dose of 5–12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or dopamine at a dose of 5–8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. intravenously with systolic dysfunction of the myocardium of the ventricles. In the absence of the proper effect, it is possible to use phosphodiesterase inhibitors – Amrinone, Milrinone.

7) Further, the therapy of the main disease is continued, but if the goal is not achieved, it is necessary to return to point 3, conduct an analysis of the situation, exclude iatrogenic complications, correct the acid-base balance, electrolyte balance, warm the patient, continue measures to achieve the target values of CVP, MAP indicators, $ScvO_2$.

Conclusions

According to our study there was a significant level of critical complications in children with AL on the background of CT. The most common of them were hematological complications (90%), infections complications (60%), including sepsis (8.6%), hemorrhagic syndrome (14.3%), toxic hepatitis (30%). Most patients had a combination of different complications. 65% had 3–4 complications, and 35% had 5 or more. In most severe cases, critical insufficiency of system of organs developed, such as respiratory failure (8.6%), cardiovascular failure (1.4%), acute renal failure (2.8%).

The introduction of supportive therapy for the prevention of CT complications and adequate intensive care at the development of life-threatening complications can improve the prognosis of patients with AL.

Acknowledgements. We acknowledge for the support of the staff of the haematological and ICU departments of the Kharkiv Municipal Clinical Children's Hospital No 16, Ukraine who contributed and made this study possible. This work was supported by the Kharkiv National Medical University.

No conflict of interests was declared by the authors.

References/Література

- Bertozzi G, Maiese A, Passaro G, Tosoni A, Mirijello A, Simone S et al. (2021). Neutropenic Enterocolitis and Sepsis: Towards the Definition of a Pathologic Profile. *Medicina (Kaunas)*. 57 (6): 638. doi: 10.3390/medicina57060638.
- Damiani G, McCormick TS, Leal LO, Ghannoum MA. (2020). Recombinant human granulocyte macrophage-colony stimulating factor expressed in yeast (sargramostim): A potential ally to combat serious infections. *Clin Immunol*. 210: 108292. doi: 10.1016/j.clim.2019.108292.
- Evim MS, Tüfekçi Ö, Baytan B, Ören H, Çelebi S, Ener B et al. (2022). Invasive Fungal Infections in Children with Leukemia: Clinical Features and Prognosis. *Turk J Haematol*. 39 (2): 94–102. doi: 10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0203.
- Gubar SO, Shubina MV, Aksonova KA. (2017). Okazання nevidkladnoi dopomohy pry krytychnykh stanakh u ditei z ostrym leikozom. *Materialy nauk.-praktychnoi konferentsii molodykh vchenykh z mizhnarodnoiu uchastiu: Medytsyna XXI tysiacholittia*. KhMAPO, Kharkiv: 102–105. [Губар СО, Шубіна МВ, Аксьонова КА. (2017). Надання невідкладної допомоги при критичних станах у дітей із гострим лейкозом. *Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю: Медицина XXI тисячоліття*. 23 листопада, ХМАПО, Харків: 102–105].
- Hansen BA, Wendelboe J, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. (2020). Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment*. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 12 (1): e2020009. doi: 10.4084/MJHID.2020.009.
- Hough R, Vora A. (2017). Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 1: 251–258. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.251.
- Liu F, Xue S, Zhang Y, Yang J, Hu J, Li D et al. (2021). Clostridium perfringens sepsis in three patients with acute leukemia and review of the literature. *Int J Hematol*. 113 (4): 508–517. doi: 10.1007/s12185-020-03060-z.
- Liu NW, Huang X, Liu S, Liu WJ, Wang H, Wang WD, Lu Y. (2019). Elevated BNP caused by recombinant human interleukin-11 treatment in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Support Care Cancer*. 27 (11): 4293–4298. doi: 10.1007/s00520-019-04734-z.
- Liu Z, Wang Y, Yan J, Liu J, Chen B, Zhang L, Cheng L. (2020). Efficacy and safety of recombinant human interleukin-11 in the treatment of acute leukaemia patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *J Eval Clin Pract*. 26 (1): 262–271. doi: 10.1111/jep.13152.
- Logan C, Koura D, Taplitz R. (2020). Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 1: 135–139. doi: 10.1182/hematology.2020000098.
- Makieieva NI, Gubar SO, Koval VA, Zharkova TS. (2019). Disorders of haemostasis, complication and their correction in children with acute leukemia. *Inter collegas*. 6 (1): 16–23. doi: 10.35339/ic.6.1.16–23.
- Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, Herbrecht R, Maertens J, Menna P et al. (2022). Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. *Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)*, a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia*. 36 (5): 1215–1226. doi: 10.1038/s41375-022-01556-7.
- Mithal LB, Arshad M, Swigart LR, Khanolkar A, Ahmed A, Coates BM. (2022). Mechanisms and modulation of sepsis-induced immune dysfunction in children. *Pediatr Res*. 91 (2): 447–453. doi: 10.1038/s41390-021-01879-8.
- MOZ Ukrainy. (2005). Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy ditiam za spetsialnistiu «Dytiacha hematolohiia». *Nakaz MOZ vid 20.07.2005 N 364*. [Наказ МОЗ від 20.07.2005 N 364 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія»].
- MOZ Ukrainy. (2010). Pro vnesennia zmin do nakazu MOZ vid 20.07.2005 N 364 «Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy ditiam za spetsialnistiu «Dytiacha hematolohiia». *Nakaz MOZ Ukrainy N 617 vid 23.07.2010*. [Наказ МОЗ України N 617 від 23.07.2010 «Про внесення змін до наказу МОЗ від 20.07.2005 N 364 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія»].
- O'Connor D, Bate J, Wade R et al. (2014). Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 124 (7): 1056–1061. doi: 10.1182/blood-2014-03-560847.
- Odynets YuV, Gubar SO, Kazanov VA. (2015). Variant startovoi infuziinoi terapii pry krytychnykh stanakh u ditei s onkohematolichnoiu patolohiieiu. *Materialy Ukrainskoi naukovy-praktychnoi konferentsii likariv-pediatriv z mizhnarodnoiu uchastiu «Problemnii pytannia diahnostryky ta likuvannia ditei z somatychnoju patolohiieiu», prysviachenii 210-y richnytsi Kharkivskoho natsionalnoho medychnoho universytetu, Kharkiv, KhNMU: 121–122*. [Одинець ЮВ, Губар СО, Казанов ВЯ. (2015). Варіант стартової інфузійної терапії при критичних станах у дітей з онкогематологічною патологією. *Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей із соматичною патологією», присвяченій 210-й річниці Харківського національного медичного університету, м. Харків, ХНМУ: 121–122*].
- Odynets YuV. (2001). Sepsis. *Likarska praktyka*. 1: 4–8. [Одинець ЮВ. (2001). Сепсис. *Лікарська практика*. 1: 4–8].
- Pulcini CD, Lentz S, Saladino RA, Bounds R, Herrington R, Michaels MG, Maurer SH. (2021). Emergency management of fever and neutropenia in children with cancer: A review. *Am J Emerg Med*. 50: 693–698. doi: 10.1016/j.ajem.2021.09.055.
- Rajpurkar M, Alonzo TA, Wang YC, Gerbing RB, Gamis AS, Feusner JH et al. (2019). Risk Markers for Significant Bleeding and Thrombosis in Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia; Report From the Children's Oncology Group Study AAML0631. *J Pediatr Hematol Oncol*. 41 (1): 51–55. doi: 10.1097/MPH.0000000000001280.
- Rivers E, Nguyen D, Havstad S, Ressler J et al. (2001). Early Goal-Directed Therapy in the treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N. Engl. J. Med*. 345: 1368–1377.
- Vinholt PJ. (2019). The role of platelets in bleeding in patients with thrombocytopenia and hematological disease. *Clin Chem Lab Med*. 57 (12): 1808–1817. doi: 10.1515/cclm-2019-0380.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP et al. (2020). Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 21 (2): e52–e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
- Zhang J, Huang Y. (2021). Low-dose IL-2 in the treatment of immune-related diseases. *European Journal of Inflammation*: 19. doi: 10.1177/20587392211039935.

Відомості про авторів:

Яблонь Ольга Степанівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (043) 255-20-48. <https://www.researcherid.com/rid/H-9290-2017>. <https://orcid.org/0000-0001-9860-7588>.

Власенко Вікторія Олександрівна — аспірант каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (043) 255-20-48. <https://www.researcherid.com/rid/JEO-6897-2023>. <https://orcid.org/0000-0002-1274-773X>.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 616.98:575.834-053.2

**Л.А. Волянська, Е.І. Бурбела, В.О. Перестюк,
Т.М. Косовська, О.Р. Боярчук****Тривалий COVID у дітей:
частота та виклики діагностики**

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 101-106; doi 10.15574/PP.2023.95.101

For citation: Volianska LA, Burbela EI, Kosovska TM, Perestiuk VO, Boyarchuk OR. (2023). Long COVID in children: frequency and diagnostic challenges. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 101-106. doi: 10.15574/PP.2023.95.101.**Мета** — проаналізувати рівень поширеності симптомів тривалого COVID-19 у дитячій популяції та методи їхньої діагностики.

Проведено електронний пошук наукових досліджень з 2019 року по лютий 2023 року за допомогою таких відомих баз даних: PubMed, SCOPUS, ResearchGate, Wiley Online Library та Google Scholar. Ключовими словами для огляду обрано такі: long COVID, post COVID, COVID-19, pediatrics, children, adolescents, postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). Критерії вилучення: публікації дубльовані, присвячені виключно дорослим, аналізу лише гострого COVID-19. До аналізу внесено дослідження з постковідного періоду в дітей та підлітків, у яких наведено результати оцінювання стану їхнього здоров'я та відображено певні клінічні прояви після завершення гострої інфекції протягом 4–12 тижнів.

Оптимістичні прогнози щодо перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дитячій популяції на початку розвитку пандемії доволі швидко перейшли в стадію непевності в прогнозах перебігу постковідного періоду і наслідків перенесеного захворювання. Більшість дітей, інфікованих COVID-19, одужують, але частина з них мають стійкі симптоми після перенесеної інфекції. Істинна поширеність «тривалого COVID» ще в стадії вивчення. Повідомлення про діапазон його проявів є дуже строкатими і різняться щодо висновків про інтенсивність їхнього впливу на якість життя дітей. Тому очевидно є потреба в тривалих клінічних спостереженнях, при цьому їх обов'язково слід порівняти з даними контрольних груп відповідного віку, оскільки ця категорія реконвалесцентів потребуватиме мультидисциплінарного підходу в спостереженні за ними, а отже, лягатиме значним тягарем на систему охорони здоров'я.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: COVID-19, long COVID, постковідний період, діти, підлітки.**Long COVID in children: frequency and diagnostic challenges****L.A. Volianska, E.I. Burbela, T.M. Kosovska, V.O. Perestiuk, O.R. Boyarchuk**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Purpose — to analyze the prevalence of symptoms of long COVID-19 in the pediatric population and the methods of their diagnosis.

Electronic search of scientific research using known databases from PubMed, SCOPUS, ResearchGate, Wiley Online Library and Google Scholar from 2019 to February 2023.

The keywords for this review: long COVID, post COVID, COVID-19, pediatrics, children, adolescents, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). Exclusion criteria were: duplicated, dedicated exclusively to adults, analyzed only acute COVID-19. In the analysis were included research from the post-Covid period in children and adolescents, which contained the results of the assessment of their state of health and displayed certain clinical manifestations that remained after the end of the acute infection within 4–12 weeks.

Optimistic forecasts regarding the course of SARS-CoV-2 infection in the child population at the beginning of the pandemic quite quickly passed into the stage of uncertainty in forecasts of the course of the post-Covid period and the consequences of the transferred disease. Most children infected with COVID-19 recover, but some of them have persistent symptoms after an infection. The true prevalence of «long-term COVID» is under investigation study. Reports on the range of its manifestations are very diverse and differ in conclusions about the intensity of their impact on the quality of children's life. Hence, there is an obvious need for long-term clinical observations with a mandatory comparison with the data of control groups appropriate age. Because this category of convalescents will need of a multidisciplinary approach in monitoring them, and therefore they will bear a significant burden on the health care system.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: COVID-19, long COVID, post-Covid period, children, adolescents.**Вступ**

COVID-19 — пандемічне захворювання, яке уражує людську популяцію незалежно від віку. Перебігає воно здебільшого в гострій формі. Проте, у віковій категорії від 0 до 18 років за наявними опублікованими спостереженнями залежно від величини когорти, методології та визначення поняття 10–25% дітей мають стійкі симптоми після перенесеної інфекції [1,2]. Тривала після гострого процесу симптоматика відома як: постгострі наслідки COVID-19, віддалений, хронічний або тривалий COVID-синдром, синдром після COVID-19 [3–5]. Ці про-

яви після перенесеного COVID-19 є новими, повторюваними або постійними проблемами здоров'я, які виникли через 4 і більше тижнів після початку коронавірусної інфекції, спричинені SARS-CoV-2 [6]. На цей час створена мультидисциплінарна консенсусна інструкція щодо оцінювання та лікування постгострих наслідків інфекції SARS-CoV-2 у дітей та підлітків [7]. Однак 50% здорових дітей, за деякими даними, також вказує на наявність аналогічних до запропонованих Американською академією фізичної медицини та реабілітації симптомів постковіду [8,9]. Отже, потужний пласт опублікованих

спостережень за коронавірусною хворобою в дітей свідчить про значну кількість білих плям стосовно проявів після перенесеної інфекції. Залишається відкритим питання щодо диференціації причетності певних тривалих симптомів власне до перенесеної коронавірусної інфекції, а також щодо патогенетичного підґрунтя їхнього виникнення.

Мета дослідження — проаналізувати рівень поширеності симптомів тривалого COVID-19 у дитячій популяції та навести методи їхньої діагностики.

Матеріали та методи дослідження

Ключовими словами для огляду обрано: long COVID, post COVID, COVID-19, pediatrics, children, adolescents, postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). Електронний пошук наукових досліджень здійснено з 2019 року по лютий 2023 року за допомогою таких відомих баз даних: PubMed, SCOPUS, ResearchGate, Wiley Online Library та Google Scholar. Для аналізу відібраних публікацій застосовано рекомендації «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses» (PRISMA) [10]. *Критеріями залучення* статті до можливого розгляду була наявність в її тексті вищезазначених ключових слів.

У процесі автоматичного пошуку відібрано певну кількість статей з нижченаведених баз даних: PubMed — 109 статей, SCOPUS — 82, ResearchGate — 13, Wiley Online Library — 3, Google Scholar — 204, тобто загальна кількість відібраних елементів становила 411.

Критерії вилучення: дубльовані, присвячені виключно дорослим, аналізу лише гострого COVID-19. До аналізу внесено дослідження з постковідного періоду в дітей та підлітків, у яких наведено результати оцінювання стану їхнього здоров'я та відображено певні клінічні прояви, що залишалися після завершення гострої інфекції протягом 4–12 тижнів.

227 статей дубльовані в хоча б одній з обраних баз даних, 16 — окремі глави однієї монографії, 38 — гострий COVID-19, 2 — російські статті (відсутній доступ до перегляду), 4 — зазначено про занепокоєння щодо достовірності повідомлених результатів і висновків та щодо нерозкриття конкуруючих інтересів, 4 — публіцистичні або редакційні, 69 — long COVID у дорослих, тобто 360 вилучено з огляду. Решта 51: 22 — long COVID у дітей, 13 — гіпотези причин long COVID, 16 — long COVID у загальній популяції.

Результати дослідження та їх обговорення

Певні симптоми, що залишаються після завершення гострої інфекції протягом 4–12 тижнів, називають різними термінами, але всі вони відображають стійкі порушення стану здоров'я [11–13]. За даними онлайн-опитування людей із підозрою та підтвердженим COVID-19, яке поширювалося через групи підтримки COVID-19 (наприклад, BodyPolitic, Long COVID Support Group, Long Haul COVID Fighters) і соціальні мережі (наприклад, Twitter, Facebook) з 6 вересня 2020 року по 25 листопада 2020 року серед громадян 56 країн, виявлено вельми строкатий діапазон клінічної симптоматики, який фіксувався після завершення гострого періоду, що становило 203 симптоми в 10 системах і органах [14]. Систематичний огляд 45 досліджень симптомів, які зберігалися після гострої фази і впливали на якість життя та включали 9751 учасника з COVID-19, виявив, що у 73% осіб спостерігався принаймні 1 стійкий симптом [15]. Дослідження D. Ayoubkhani виявило, що понад 1 млн людей у Великій Британії (населення — 66 млн) зараз живуть із тривалим COVID (тривалі симптоми — 4 і більше тижнів) [16]. Мультидисциплінарне, проспективне, популяційне когортне дослідження «Lifelines COVID-19», що вивчало здоров'я та пов'язану зі здоров'ям поведінку людей, які живуть на півночі Нідерландів, виявило після перенесеного COVID-19 певні тривалі порушення здоров'я в одній восьмій частини (12,7%) дорослих [17]. Проте, за висновками авторів, ці дані не повні, оскільки значна частина осіб із легким перебігом інфекції могла не пов'язувати їх із перенесеним COVID-19.

Ряд повідомлень про аналіз стану здоров'я осіб, які перенесли гостру інфекцію, незалежно від країни, етнічної приналежності, тяжкості захворювання, також вказують на наявність певних симптомів у широкому діапазоні [18–20]. Серед дорослих реконвалесцентів цього захворювання вони частіше фіксувались у старших вікових категоріях [20].

Аналіз німецьких державних медичних страхових організацій за період з 1 січня 2019 року по 31 грудня 2020 року виявив статистично значущі показники проявів тривалого COVID і у серопозитивних дітей порівняно з контрольною групою [21]. У педіатричній когорті наслідки перенесеної SARS-CoV-2 інфекції здебільшого проявляються тривалим COVID і мультисистемним запальним синдромом [22].

Відсоток постковідних проявів у цієї категорії пацієнтів дещо вищий порівняно з дорослими (42,6–51%), попри те, що сама інфекція в них перебігала легше або безсимптомно [23–25]. Ще частіше (80%) ці симптоми діагностувались у підлітків — пацієнтів пульмонологічного відділення за 3,5 місяця після гострого процесу [26]. Постійні симптоми тривалістю 4 і більше тижнів у дітей віком до 18 років протягом перших 18 місяців пандемії COVID-19 становили 2,6% у загальній популяції і 4,1% серед дітей з інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі [27]. У період з жовтня по листопад 2020 року та з березня по квітень 2021 року про принаймні 1 симптом, який тривав понад 12 тижнів, повідомили 4% серопозитивних швейцарських дітей з інтерквартильним віковим діапазоном 9–13 років проти 2% серонегативних [28]. У національному когортному дослідженні з бази даних «Public Health England» дані підлітків віком 11–17 років, у яких був позитивний результат тесту на SARS-CoV-2 у період з січня по березень 2021 року, зіставлялися з даними підлітків за місяцем тестування, віком, статтю та географічним регіоном, які дали негативний тест. Через 3 місяці після тестування 2038 (66,5%) дітей із позитивним тестом і 1993 (53,3%) дитини з негативним результатом мали будь-які симптоми, а також 928 (30,3%) дітей з позитивної групи та 603 (16,2%) дитини з групи негативних тестів мали 3 або більше симптомів [29]. Удвічі частіше і триваліше відчували порушення стану здоров'я серопозитивні діти проти серонегативних у спостереженні за 258 790 дітьми віком від 5 до 17 років у період з 24 березня 2020 року по 22 лютого 2021 року [30]. Про 5 педіатричних пацієнтів, які одужали від COVID-19 і пізніше отримали ураження печінки, повідомили Cooper Shiri зі співавт. (2022) [31].

Дослідження проявів у періоді після COVID-19 у дітей і підлітків у науковій літературі продовжує розвиватись, і дані, що публікуються, є доволі суперечливими [32–36]. Так, за даними Єльського університету в Нью-Хейвені, проведене клінічне фенотипування постгострих наслідків COVID-19 у педіатрії з використанням реальних даних електронних медичних записів виявило серед тих 1641 осіб, хто нещодавно пережив на COVID-19, лише 43 особи, які відповідали визначенню обчислюваного фенотипу для PASC [37]. Під час порівняння 188 серопозитивних студентів серед-

нього віку 15 років із 1365 серонегативних щодо SARS-CoV-2 не виявлено жодної статистичної різниці [38]. Загальнонаціональне когортне дослідження дітей віком 0–17 років у Данії висловило припущення про низьку істинну поширеність тривалого COVID у межах 0,8%, незважаючи на високий рівень поширеності (12–51%) зареєстрованих тривалих симптомів у дітей SARS-CoV-2 [39]. У рамках дослідження «RECOVER» за тривалого (з березня 2020 року по 22 червня 2022 року) спостереження за пацієнтами випадки PASC діагностовано у 9,09%, переважно в дівчаток-підлітків [40]. Довготривалий негативний ефект пандемічного коронавірусу на дитячу когорту, за даними систематичного пошуку, що охоплював період 01.12.2019 — 31.07.2021 з використанням 13 онлайн-баз, є суперечливим, оскільки будь-які зафіксовані симптоми після гострого захворювання в подібній кількості фіксувались і в контрольній групі [41]. Дані з дослідження S. Rao та співавт., опубліковані наприкінці 2022 р., показали достатньо високу частоту реєстрації PASC у педіатричній популяції з позитивним результатом тесту на вірус SARS-CoV-2 (59893 (9,1%) дитини) серед 659 286 дітей у вибірці. Частота принаймні 1 системної, синдромальної або медикаментозної ознаки PASC становила 41,9% (95% довірчий інтервал: 41,4–42,4) серед дітей з позитивним тестом на вірус. Попри те, що і серед дітей з негативним тестом на вірус, вона також була вельми високою — 38,2% (95% довірчий інтервал: 38,1–38,4) [42].

Причини виникнення цього порушення стану здоров'я після перенесеної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, ще в стані інтенсивного вивчення і обмежуються поки лише гіпотезами: ймовірність виникнення стійкого резервуару вірусу в певних тканинах [43], імунна дизрегуляція [44,45], реактивація латентної інфекції [46,47], втручання в окремі мікробіоти [48,49], ендотеліальна дисфункція з утворенням мікротромбів [50–53], порушення нервової діяльності [54], запуск автоімунних процесів [55,56]. Висловлено припущення щодо особливостей перебігу цієї інфекції в генетично схильних пацієнтів [57].

Аналіз розглянутих досліджень показав неоднозначність оприлюднених результатів у педіатричній когорті, оскільки більшість із них ґрунтувалися на даних опитувань, без лікарського висновку про наявність або відсутність того

чи іншого тривалого симптому, про який повідомлялося самим респондентом або його батьками. Діти можуть скаржитися в надзвичайно широкому діапазоні на цілий ряд симптомів порушеного здоров'я як фізичного, так і когнітивного характеру. Оскільки всі ці симптоми впливають на якість життя, то потребують мультидисциплінарного підходу до цієї категорії пацієнтів, які перенесли гострий COVID-19. Тому очевидно є потреба в тривалих клінічних спостереженнях за участю контрольних груп порівняння, із лікарським спостереженням, виконанням певних діагностичних обстежень.

Висновки

Оптимістичні прогнози щодо перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дитячій популяції на початку розвитку пандемії доволі швидко перейшли в стадію непевності в прогнозах перебігу постковідного періоду і наслідків перенесеного захворювання.

Більшість дітей, інфікованих COVID-19, одужують, але частина з них мають стійкі сим-

птоми після перенесеної інфекції. Істинна поширеність «тривалого COVID» ще в стадії вивчення.

Повідомлення про діапазон його проявів є дуже строкатими і різняться щодо висновків про інтенсивність їхнього впливу на якість життя дітей. Тому очевидно є потреба в тривалих клінічних спостереженнях з обов'язковим порівнянням із даними контрольних груп відповідного віку, оскільки ця категорія реконвалесцентів потребуватиме мультидисциплінарного підходу в спостереженні за ними, а отже, лягатиме значним тягарем на систему охорони здоров'я.

Фінансування. Дослідження проведено в рамках наукового проекту «Оцінка якості життя та психологічного стану дітей з тривалим COVID-19 в умовах воєнного часу», який фінансується Міністерством охорони здоров'я України коштом державного бюджету, термін виконання – 2023–2025 рр.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM. (2022, Aug 6). Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 400 (10350): 452–461. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4.
2. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD et al. (2022, Feb). Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 84 (2): 158–170. doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.011.
3. Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert J et al. (2021, May 11). Mental health of adolescents in the pandemic: long-COVID-19 or long-pandemic syndrome? *medRxiv [Preprint]*. doi: 10.1101/2021.05.11.21257037.
4. Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. (2022, Apr). Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children — a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr*. 181 (4): 1597–1607. doi: 10.1007/s00431-021-04345-z.
5. Boyarchuk O, Mudryk U, Borys Z, Volianska L. (2021). Hyperkalemia in newborn: case report. *Pharmacology OnLine*. 2: 73–79.
6. Boyarchuk O, Predyk L, Yuryk I. (2021). COVID-19 in patients with juvenile idiopathic arthritis: frequency and severity. *Reumatologia*. 59 (3): 197–199. doi: 10.5114/reum.2021.107590.
7. Boyarchuk OR, Nykytyuk SO, Borys ZYa, Levenets SS, Shylo OR. (2022). Hepatic vein thrombosis in a child with COVID-19: clinical case. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 3 (123): 94–99. doi: 10.15574/SP.2022.123.94.
8. Buonsenso D, Di Giuda D, Sigfrid L et al. (2021, Sep). Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Child Adolesc Health*. 5 (9): 677–680. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00196-6.
9. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C et al. (2021, Jul). Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 110 (7): 2208–2211. doi: 10.1111/apa.15870.
10. Buonsenso D, Pujol FE, Munblit D, Pata D, McFarland S, Simpson FK. (2022, May). Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiol*. 17(8): 577–588. doi: 10.2217/fmb-2021-0285.
11. Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J et al. (2021, Nov 30). Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 8: 745758. doi: 10.3389/fcvm.2021.745758.
12. Cooper S, Tobar A, Konen O et al. (2022, Sep 1). Long COVID-19 Liver Manifestation in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 75 (3): 244–251. doi: 10.1097/MPG.0000000000003521.
13. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. (2021). Long COVID — mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 374: n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
14. Datta SD, Talwar A, Lee JT. (2020, Dec 8). A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*. 324 (22): 2251–2252. doi: 10.1001/jama.2020.22717.

15. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L et al. (2021, Aug). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 38: 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
16. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. (2023, Mar). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 21 (3): 133–146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
17. De Almeida VM, Engel DF, Ricci MF et al. (2022, Jun 22). Gut microbiota from patients with mild COVID-19 cause alterations in mice that resemble post-COVID syndrome. *Res. Sq.* [Preprint]. doi: 10.21203/rs.3.rs-1756189/v1.
18. Debski M, Tsampasian V, Haney S et al. (2022). Post-COVID-19 syndrome risk factors and further use of health services in East England. *PLOS Glob Public Health*. 2 (11): e0001188. doi: 10.1371/journal.pgph.0001188.
19. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, Zhang Z. (2020, Jun). Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection*. 48 (3): 445–452. doi: 10.1007/s15010-020-01427-2.
20. Esposito S, Marchetti F, Lanari M et al. (2021, Apr 8). COVID-19 Management in the Pediatric Age: Consensus Document of the COVID-19 Working Group in Paediatrics of the Emilia-Romagna Region (RE-CO-Ped). Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 18 (8): 3919. doi: 10.3390/ijerph18083919.
21. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G et al. (2022, Feb 14). Long COVID in Children and Adolescents. *Life (Basel)*. 12 (2): 285. doi: 10.3390/life12020285.
22. Fashina TA, Miller CM, Painsil E, Niccolai LM, Brandt C, Oliveira CR. (2023, Feb 27). Computable Clinical Phenotyping of Postacute Sequelae of COVID-19 in Pediatrics Using Real-World Data. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 12 (2): 113–116. doi: 10.1093/jpids/piac132.
23. Glynne P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. (2022, Jan). Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med*. 70 (1): 61–67. doi: 10.1136/jim-2021-002051.
24. Haffke M, Freitag H, Rudolf G et al. (2022, Mar 22). Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 20(1): 138. doi: 10.1186/s12967-022-03346-2.
25. Hageman JR. (2021, Jun). Long COVID-19 or Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children, Adolescents, and Young Adults. *Pediatr Ann*. 50 (6): e232–e233. doi: 10.3928/19382359-20210519-02.
26. ISARIC Clinical Characterisation Group. (2021, Oct). COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: results from the ISARIC prospective multinational observational study. *Infection*. 49 (5): 889–905. doi: 10.1007/s15010-021-01599-5.
27. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK et al. (2022, Aug 5). Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents — United States, March 1, 2020–January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 71 (31): 993–999. doi: 10.15585/mmwr.mm7131a3.
28. Liu Q, Mak JWY, Su Q et al. (2022, Mar). Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 71 (3): 544–552. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
29. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. (2021, Feb 1). Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 4 (2): e210830. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830.
30. Lorman V, Rao S, Jhaveri R et al. (2022). Understanding pediatric long COVID using a tree-based scan statistic approach: An EHR-based cohort study from the RECOVER Program. *medRxiv* [Preprint]. 2022.12.08.22283158. doi: 10.1101/2022.12.08.22283158.
31. Malone LA, Morrow A, Chen Y et al. (2022, Oct). Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) in children and adolescents. *PMR*. 14 (10): 1241–1269. doi: 10.1002/pmrj.12890.
32. Matviyenko IM, Ignatova TB. (2023). Long-term consequences of the coronavirus infection: review of scientific sources. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1 (93): 118–122. doi: 10.15574/PP.2023.93.118.
33. Miller F, Nguyen DV, Navaratnam AM et al. (2022, Dec 1). Prevalence and Characteristics of Persistent Symptoms in Children During the COVID-19 Pandemic: Evidence From a Household Cohort Study in England and Wales. *Pediatr Infect Dis J*. 41 (12): 979–984. doi: 10.1097/INF.0000000000003715.
34. Molteni E, Sudre CH, Canas LS et al. (2021, Oct). Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health*. 5 (10): 708–718. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X.
35. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. (2021, May 3). Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA NetwOpen*. 4(5): e2111417. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417.
36. NICE. (2020, Dec 18). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PMID: 33555768.
37. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. (2022, Jan). COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res*. 53 (1): 1–8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002. PMID: 34311990; PMCID: PMC8257427.
38. Nurek M, Rayner C, Freyer A, Taylor S, Järte L, Mac Dermott N, Delaney BC. (2021, Oct 28). Delphi panelists. Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study. *Br J Gen Pract*. 71 (712): e815–e825. doi: 10.3399/BJGP.2021.0265.
39. Office for National Statistics. (2021). Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021. Statistical bulletin [Internet]. London: ONS: 16. URL: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectiontheuk/1april2021>.
40. Paalanne N, Honkila M, Mattila S, Pokka T, Renko M, Tapiainen T. (2023, Apr). Duration of clinical symptoms in children with acute respiratory infection. *Acta Paediatr*. 112(4): 813–819. Epub 2022 Dec 2. doi: 10.1111/apa.16607. PMID: 36427274.
41. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM et al. (2021, Mar 29). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 372: n160. doi: 10.1136/bmj.n160. PMID: 33781993.

42. Palacios S, Krivchenia K, Eisner M, Young B, Ramilo O, Mejias A et al. (2022, Oct). Long-term pulmonary sequelae in adolescents post-SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol.* 57 (10): 2455–2463. Epub 2022 Jul 8. doi: 10.1002/ppul.26059.
43. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE et al. (2022, Jul 22). Impact of Pre-Existing Chronic Viral Infection and Reactivation on the Development of Long COVID. medRxiv [Preprint]. 2022.06.21.22276660. doi: 10.1101/2022.06.21.22276660.
44. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB et al. (2022, Feb). Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 23 (2): 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x.
45. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ et al. (2022, Aug 6). Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol.* 21 (1): 148. doi: 10.1186/s12933-022-01579-5.
46. Principi N, Esposito S. (2021, Sep 18). Are we sure that the neurological impact of COVID 19 in childhood has not been underestimated? *Ital J Pediatr.* 47 (1): 191. doi: 10.1186/s13052-021-01144-y. PMID: 34537061; PMCID: PMC8449691.
47. Proal AD, VanElzakker MB. (2021, Jun 23). Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 12: 698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
48. Radtke T, Ulyte A, Puhana MA, Kriemler S. (2021, Jul 15). Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA.* 326 (9): 869–871. doi: 10.1001/jama.2021.11880.
49. Rao S, Lee GM, Razzaghi H et al. (2022, Oct 1). Clinical Features and Burden of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 176 (10): 1000–1009. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.2800.
50. Roessler M, Tesch F, Batram M et al. (2022, Nov 10). Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: A matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. *PLoS Med.* 19 (11): e1004122. doi: 10.1371/journal.pmed.1004122.
51. Spudich S, Nath A. (2022, Jan 21). Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 375 (6578): 267–269. doi: 10.1126/science.abm2052.
52. Stephenson T, Pinto Pereira SM et al. (2022, Apr). Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCK): a national matched cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 6(4): 230–239. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00022-0.
53. Stephenson T, Shafran R, Ladhani SN. (2022, Oct 1). Long COVID in children and adolescents. *Curr Opin Infect Dis.* 35 (5): 461–467. doi: 10.1097/QCO.0000000000000854.
54. Su Y, Yuan D, Chen DG et al. (2022, Mar 3). Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 185 (5): 881–895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
55. Subbaraman N. (2021, Mar). US health agency will invest \$1 billion to investigate 'long COVID'. *Nature.* 591 (7850): 356. doi: 10.1038/d41586-021-00586-y.
56. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. (2022, Jan 20). Long COVID in children and adolescents *BMJ.* 376: o143. doi: 10.1136/bmj.o143.
57. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. (2022, Sep). Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int.* 42 (9): 1523–1530. doi: 10.1007/s00296-022-05146-9.

Відомості про авторів:

Волянська Любов Августинівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0001-5447-8059>.

Бурбела Емілія Ігорівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-8439-2966>.

Перестюк Віта Олександрівна — аспірант каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-8321-1078>.

Косовська Тетяна Михайлівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-5132-2275>.

Боярчук Оксана Романівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Стаття надійшла до редакції 12.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

UDC 618.1-055.2+314.7.045+614.2(-87)

VI.V. Podolsky¹, V.V. Podolsky¹, N.V. Medvedovska² Reproductive health of refugees: barriers to accessing healthcare systems in host countries

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv²National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 107-116; doi 10.15574/PP.2023.95.107

For citation: Podolsky VIV, Podolsky VV, Medvedovska NV. (2023). Reproductive health of refugees: barriers to accessing healthcare systems in host countries. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 107-116. doi: 10.15574/PP.2023.95.107.

Refugees around the world face numerous challenges when it comes to accessing healthcare services, particularly in the area of reproductive health. This narrative review **aims** to explore the barriers that refugees encounter when trying to access healthcare systems in their host countries. These barriers include language and cultural differences, lack of knowledge about the healthcare system, limited access to transportation, financial constraints, and stigma. Comprehensive healthcare services, including healthcare access, nutrition, and mental health support, are crucial to prevent and manage chronic diseases and improve health outcomes for refugees, particularly those with diabetes who may face restricted availability of medications and monitoring devices. It is essential to ensure refugees diagnosed with diabetes have sufficient access to insulin supplies and equipment to administer it securely. We also highlight the impact of these barriers on the reproductive health of refugees, including inadequate prenatal care, lack of access to contraception and family planning services, and increased risk of sexually transmitted infections. The findings of this review underscore the urgent need for policymakers and healthcare providers to address the unique challenges that refugees face when accessing reproductive healthcare. Efforts must be made to improve access to information, increase cultural competency among healthcare providers, and address financial and transportation barriers. By addressing these challenges, we can ensure that refugees have the necessary support and resources to maintain their reproductive health and well-being.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: diabetes, insulin, reproductive health, refugees, healthcare systems, barriers, access, host countries, maternal health.

Репродуктивне здоров'я біженців: перепони в доступі до систем охорони здоров'я в приймаючих країнах

Вл.В. Подольський¹, В.В. Подольський¹, Н.В. Медведовська²¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²Національна академія медичних наук України, м. Київ

Біженці в усьому світі стикаються з численними проблемами, коли йдеться про доступ до медичних послуг, особливо у сфері репродуктивного здоров'я.

Мета цього огляду дослідити перепони, з якими стикаються біженці, намагаючись отримати доступ до систем охорони здоров'я у приймаючих країнах. Ці перепони включають мовні та культурні відмінності, брак знань про систему охорони здоров'я, обмежений доступ до транспорту, фінансові обмеження та стигматизацію. Комплексні медичні послуги, у тому числі доступ до медичної допомоги, харчування і підтримка психічного здоров'я, мають вирішальне значення для профілактики та лікування хронічних захворювань і поліпшення стану здоров'я біженців, особливо хворих на діабет, які можуть зіткнутися з обмеженою доступністю ліків і приладів для моніторингу стану здоров'я. Важливо забезпечити біженцям, у яких діагностовано діабет, достатній доступ до інсуліну та обладнання для його безпечного введення. Також у статті висвітлено вплив цих перепон на репродуктивне здоров'я біженців, у тому числі неналежний пренатальний догляд, відсутність доступу до контрацепції та послуг із планування сім'ї, а також підвищений ризик інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Висновки цього огляду підкреслюють нагальну потребу для політиків і медичних працівників вирішувати унікальні проблеми, з якими стикаються біженці в отриманні доступу до послуг з охорони репродуктивного здоров'я. Необхідно докласти зусиль для поліпшення доступу до інформації, підвищення культурної компетентності медичних працівників та усунення фінансових і транспортних перепон. За умови вирішення цих проблем біженці зможуть отримати необхідну підтримку і ресурси для збереження власного репродуктивного здоров'я та благополуччя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діабет, інсулін, репродуктивне здоров'я, біженці, системи охорони здоров'я, бар'єри, доступ, приймаючі країни, материнське здоров'я.

Introduction

According to the 2021 report by the United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR), there were 82.4 million forcibly displaced persons globally by the end of 2020, which includes 26.4 million refugees, marking a 4% increase from the previous year. The report highlights the countries with the highest number of refugees, namely Turkey, Colombia, Pakistan, and Uganda, and also discusses the impact of the COVID-19 pandemic on refugees and dis-

placed persons, particularly with respect to access to healthcare, education and employment. The report emphasizes the crucial role of international cooperation and support in ensuring the protection and well-being of refugees and displaced individuals [21,29]. Over the last decade, the number of forcibly displaced persons has steadily increased due to conflict, violence, and persecution. Syria, Venezuela, Afghanistan, South Sudan, and Myanmar account for the majority of refugees and displaced persons. Women and children are dispro-

portionately affected by displacement. Addressing the root causes of displacement and providing long-term solutions for refugees and displaced persons, such as voluntary repatriation, local integration, and resettlement, are urgently needed. Increased support for host countries, which bear a significant burden in providing assistance and protection to refugees, is also necessary. The urgent need for international cooperation and support to protect the rights and well-being of refugees and displaced persons, and to find durable solutions to the displacement crisis cannot be overstated. The COVID-19 pandemic has further exacerbated the vulnerability of refugees and displaced persons, increasing their susceptibility to health risks, poverty and exclusion. The report notes that the pandemic has disrupted humanitarian operations and led to a decrease in funding for refugees and displacement assistance. The UNHCR called for increased support for refugees and displacement responses during the pandemic to ensure that these populations are not left behind. Education is critical for building resilience and empowering refugees to rebuild their lives. However, access to education remains a significant challenge for many refugees, with only 50% of refugee children enrolled in primary schools and only 22% enrolled in secondary schools. According to the UNHCR definition, a refugee is a person who has fled their country of origin due to a well-founded fear of persecution based on race, religion, nationality, political opinion, or membership in a particular social group [30]. Refugees are entitled to protection under international law, including the 1951 Convention relating to the Status of Refugees and its 1967 Protocol, which define their rights and the obligations of states to provide protection to those who meet the refugee criteria [6,18]. The UNHCR article also emphasizes the differences between refugees and other categories of migrants, such as economic migrants or those fleeing natural disasters. While these individuals may face significant challenges and require assistance, they do not fall under the legal definition of a refugee and therefore do not have the same level of protection under international law [22]. This article underscores the importance of recognizing the unique vulnerabilities and protection needs of refugees, and the need for states to fulfill their obligations under international law to provide protection to those who meet the criteria of a refugee. Refugees often face discrimination, violence, and exploitation, and may also have difficulty accessing basic services such as health-

care, education, and employment. The UNHCR works to provide protection and assistance to refugees and to find durable solutions to their displacement, including voluntary repatriation, local integration, and resettlement. The article highlights the role of states in protecting refugees and the importance of international cooperation in addressing the global refugee crisis. It notes that the responsibility for providing protection to refugees should be shared among states, and that refugees should be able to move freely and safely to seek protection. Overall, the UNHCR emphasizes the need for states to fulfill their obligations under international law and to provide protection to those who meet the criteria of a refugee. This article also highlights the importance of international cooperation in addressing the global refugee crisis and finding durable solutions for refugees.

The **aim** of this review is to explore the barriers that refugees encounter when trying to access healthcare systems in their host countries.

The report on Global Trends in Forced Displacement reveals that the number of forcibly displaced people worldwide has reached a new record of 79.5 million by the end of 2019, according to the United Nations [28]. Conflict, violence, and persecution are the leading drivers of forced displacement, with the majority of refugees and internally displaced persons (IDPs) hosted in developing countries, putting pressure on their resources and infrastructure. The report emphasizes the challenges that refugees and IDPs face, including limited access to basic services such as healthcare, education, and employment. It is crucial to provide protection and assistance to these populations and to find durable solutions to the displacement crisis, such as voluntary repatriation, local integration, and resettlement. The majority of refugees come from Syria, Venezuela, Afghanistan, South Sudan, and Myanmar, and women and children are particularly vulnerable, facing gender-based violence and limited access to education. Syria remains the largest driver of displacement worldwide, with over 13 million Syrians displaced by the end of 2019. Venezuela's displacement crisis resulted in over five million people fleeing the country. Policymakers, researchers, and practitioners working in the field of forced displacement and humanitarian assistance will find the report valuable. This underscores the need for sustained support and assistance to refugees and IDPs, including access to education, healthcare, and livelihood opportunities. A coor-

minated global response is essential to addressing the pandemic's impact and supporting vulnerable populations, including forcibly displaced people.

The United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR) published a report in 2006 titled «Protracted Refugee Situations: The Search for Practical Solutions», which focuses on the challenges and solutions to address prolonged refugee situations [27]. The report notes that protracted refugee situations, defined as situations where refugees remain in exile for more than five years, pose significant challenges for both refugees and host countries. It highlights the specific challenges faced by refugees in protracted situations, including limited access to basic services, social exclusion, and mental health issues. Refugees can play an active role in their own protection and finding solutions to their displacement, and their involvement can help ensure that solutions are sustainable and responsive to their needs.

Protracted refugee situations refer to the circumstances in which refugees remain in exile for more than five years, often due to protracted conflicts, lack of durable solutions, and limited resettlement options. These situations pose significant challenges for both refugees and host countries, as discussed below. For refugees, protracted situations mean living in uncertainty and insecurity, with limited access to basic services and opportunities for education, employment, and healthcare. They often experience discrimination, exploitation, and abuse, and face the risk of forced return to their home countries or relocation to third countries without their consent [32]. The lack of legal status, documentation, and recognition also limits their mobility, protection, and access to justice, exacerbating their vulnerability and isolation. For host countries, protracted refugee situations entail substantial economic, social, and political costs, including increased pressure on scarce resources, public services, and infrastructure. The prolonged presence of refugees also raises concerns about security, social cohesion, and integration, as well as potential tensions with the local population. Host countries may also face diplomatic and legal challenges related to the protection and assistance of refugees, including the adherence to international refugee law and the coordination with humanitarian actors and donor countries. Moreover, protracted refugee situations can have regional and global implications, such as cross-border spillover effects, destabilization of neighboring countries,

and the displacement of more people due to the protracted conflicts. They also challenge the international community's commitment to refugee protection, as well as the principles of burden-sharing and responsibility-sharing among states.

The study by Crosby et al. (2013) highlights the unique challenges faced by refugees with limited English proficiency, including language barriers, cultural differences, and complex physical and mental health consequences of trauma [7]. This article offers an overview of the healthcare needs of non-English-speaking refugees who have experienced trauma, emphasizing the importance of conducting thorough medical and mental health assessments and effective communication with the use of professional interpreters and cultural mediators. The article underscores the importance of culturally sensitive and trauma-informed care and provides guidance on the management of common physical and mental health conditions experienced by this population.

Many refugees are forced to live in cramped and overcrowded conditions, with limited access to adequate nutrition, safe drinking water, and medical care. These conditions can increase their risk for chronic diseases such as diabetes, hypertension, and heart disease.

Inactivity is a widely recognized risk factor for chronic disease, and refugees are particularly vulnerable to its detrimental effects due to their limited opportunities for regular physical activity. This may be due to various reasons, such as inadequate access to safe outdoor spaces, limited exercise opportunities, and a dearth of healthcare professionals to offer guidance on physical activity. Inadequate nutrition is another significant risk factor for chronic disease, and refugees often rely on food aid or have limited resources, which may not provide them with a balanced diet containing all the necessary nutrients. Consequently, malnutrition ensues, leading to various health problems, including stunted growth, anemia, and weakened immune systems. Furthermore, tobacco use is a well-established risk factor for chronic diseases such as lung cancer, heart disease, and stroke. Refugees may resort to smoking as a coping mechanism for stress, anxiety, or socializing. Nevertheless, given the well-documented dangers of smoking, measures must be implemented to discourage tobacco use among refugees.

Hypertension (HTN) and diabetes mellitus (DM) are two of refugees' most prevalent chronic diseases, causing substantial morbidity and mor-

tality. Refugees often experience numerous health challenges, including limited access to healthcare, poor living conditions, and inadequate nutrition, which increase their risk of developing chronic diseases such as HTN and DM. HTN is a chronic medical condition that refers to the consistent elevation of blood pressure in the arteries and is a significant risk factor for cardiovascular disease and stroke, leading causes of death worldwide. Refugees are more vulnerable to psychological stress, which can contribute to the development of HTN, in addition to poor nutrition, limited physical activity, and inadequate healthcare access. DM is a metabolic disorder characterized by high blood sugar levels due to insufficient insulin production or the body's inability to use insulin effectively. DM is a leading cause of heart disease, stroke, kidney failure, blindness, and amputation. Refugees often face poor living conditions, limited access to healthcare, and inadequate nutrition, all of which increase the risk of developing DM. Additionally, refugees often face language and cultural barriers, limited access to healthcare services, and poor disease management, increasing the risk of morbidity and mortality. Therefore, it is crucial to provide comprehensive healthcare services to refugees, including healthcare access, nutrition, and mental health support, to prevent and manage chronic diseases and improve health outcomes.

The factors mentioned above can significantly contribute to the pathogenesis and exacerbation of diabetes mellitus. Moreover, refugees may encounter restricted availability of medications and monitoring devices, which can aggravate the situation. Insulin, a vital medication for numerous individuals with diabetes mellitus, particularly those with type 1 diabetes who are dependent on insulin injections for their survival, cannot be overlooked. Therefore, it is crucial that refugees diagnosed with diabetes mellitus have sufficient access to insulin supplies and the requisite equipment to administer it appropriately and securely.

Refugees with limited English proficiency face numerous challenges when attempting to rebuild their lives in a new country [5]. The challenges faced by these individuals can be classified into three major categories: language barriers, cultural differences, and complex physical and mental health consequences of trauma. Language barriers are perhaps the most significant challenge faced by refugees with limited English proficiency. These individuals may find it difficult to communicate with others, which can lead to feelings of isolation

and a lack of access to important resources. Without the ability to speak the local language, refugees may have difficulty finding employment, accessing healthcare, and navigating the legal system [2]. Furthermore, language barriers can make it difficult for refugees to integrate into their new community and develop meaningful relationships with others. Cultural differences are another significant challenge faced by refugees with limited English proficiency. These individuals may come from vastly different cultural backgrounds, with different social norms, customs, and traditions. This can create difficulties in social interaction and understanding, which can lead to further isolation and feelings of disconnection. Additionally, cultural differences can make it difficult for refugees to understand and navigate the complex social systems and institutions in their new country. Finally, many refugees with limited English proficiency have experienced significant trauma in their lives, including physical and emotional abuse, torture, and war. This trauma can have complex physical and mental health consequences that may require specialized medical attention. However, these individuals may have difficulty accessing the care they need due to language barriers and cultural differences [19,26]. Furthermore, the stress of displacement and resettlement can exacerbate existing mental health issues, making it even more difficult for refugees to recover and rebuild their lives. Refugees with limited English proficiency face significant challenges when attempting to rebuild their lives in a new country. These challenges include language barriers, cultural differences, and complex physical and mental health consequences of trauma. Addressing these challenges requires a comprehensive approach that includes language education, cultural competency training, and specialized medical care for those who have experienced trauma [9].

The study by Dowling et al. (2019) investigated the impact of migration experiences on the self-rated health status of adult humanitarian refugees in Australia [8]. The study aimed to investigate the relationship between migration experiences, such as pre-migration trauma and post-migration stressors, social support, and self-rated health status. The study found that pre-migration trauma was significantly associated with poorer self-rated health status, even after controlling for other factors, such as post-migration stressors and social support.

«Barriers to Care: The Challenges for Canadian Refugees and Their Health Care Providers»

by McKeary and Newbold (2010) investigated the challenges that Canadian refugees and their healthcare providers face in accessing and providing healthcare [16]. The study examined the challenges and barriers faced by refugees in accessing healthcare, as well as the challenges faced by healthcare providers in delivering care to refugees. The study found that language barriers, cultural differences, lack of familiarity with the Canadian healthcare system, and transportation issues were the main barriers faced by refugees in accessing healthcare.

The article «Supporting Access to Healthcare for Refugees and Migrants in European Countries under Particular Migratory Pressure» by Chiarenza et al. (2019) examines the challenges and best practices for improving access to healthcare for refugees and migrants in European countries [4]. The authors conducted a scoping review of the literature and analyzed data from eight European countries that have experienced a high influx of refugees and migrants. This study aimed to identify the barriers that refugees and migrants face in accessing healthcare and to explore potential solutions for improving access to healthcare services. The study found that refugees and migrants face several barriers to accessing healthcare, including language barriers, lack of health insurance or documentation, and limited knowledge of the healthcare system in their host country. Additionally, this study found that healthcare providers may lack the necessary training and cultural competence to effectively address the unique needs of refugee and migrant populations. To address these barriers, the authors suggest implementing policies and practices, such as offering interpretation services, providing information in multiple languages, improving healthcare provider training on cultural competence, and involving refugees and migrants in the development of healthcare policies and services.

Ivanova et al. (2018) conducted a systematic review on the sexual and reproductive health (SRH) knowledge, experiences, and access to services among refugees, migrants, displaced girls, and young women in Africa. The study identified several barriers, such as language and cultural barriers, lack of information, stigma, discrimination, and limited financial resources, that hinder access to SRH services for these populations [13]. To overcome these challenges, the authors recommended the adoption of community-based interventions and the expansion of access to comprehensive SRH services, including family planning,

HIV testing and counseling, and gender-based violence prevention and response. Additionally, the study emphasized the need for culturally sensitive and gender-responsive healthcare services that cater to the specific needs and challenges faced by these vulnerable groups.

The study of Seyife et al. (2019) aimed to assess the prevalence and predictors of modern contraceptive use among women in the Shimelba refugee camps in northern Ethiopia. The authors found that the prevalence of modern contraceptive use among women in the camp was low, with only 31.4% of women currently using modern contraception, and that injectable contraceptives were the most commonly used method for modern contraception [23]. The study also identified several factors associated with modern contraceptive use among women in the camp, including age, educational status, knowledge of contraceptive methods, and previous use of contraceptives. The authors highlighted the need for increased education and awareness campaigns to promote the use of modern contraceptives among women in the camp and called for further research to better understand the factors contributing to low contraceptive use.

The study of Bakesiima et al. (2020) aimed to determine the prevalence of modern contraceptive use and factors associated with it among female refugee adolescents in northern Uganda. The findings indicate a low prevalence of modern contraceptive use, with only 16.7% of participants reporting its use. The study also identified several factors associated with modern contraceptive use, including age, education, marital status, knowledge of contraceptive methods, and exposure to reproductive health education. The authors suggest targeted interventions to improve access to and utilization of modern contraceptive methods among female refugee adolescents, emphasizing the importance of involving community leaders and peer educators in these efforts [3].

The review article by L. Jennings et al. (2019) aimed to systematically evaluate the effectiveness of sexual and reproductive health interventions for young people, including adolescents, in humanitarian settings. The authors searched several electronic databases and identified 25 studies that met the inclusion criteria. While the studies varied in design and interventions, most focused on education and service provision related to contraception, sexually transmitted infections, and menstrual hygiene. However, the authors concluded that

there is a lack of evidence on effective sexual and reproductive health interventions for young people in humanitarian settings [15,20].

The systematic review conducted by Spiegel et al. aimed to investigate the prevalence of HIV infection in conflict-affected and displaced individuals in seven sub-Saharan African countries. The authors conducted a comprehensive search and identified 51 studies that met the inclusion criteria, and their meta-analysis revealed a pooled prevalence of 12.2% among conflict-affected and displaced populations, which was significantly higher than the estimated prevalence in the general population. The authors highlighted that displacement and conflict-related factors such as increased sexual violence and decreased access to healthcare may contribute to the higher prevalence of HIV infection in these populations. This study emphasizes the need for increased attention and resources to address the HIV epidemic in conflict-affected and displaced populations in sub-Saharan Africa [24].

The HIV epidemic remains a significant public health challenge, particularly in sub-Saharan Africa, where an estimated 25 million people are living with HIV. The region also experiences significant levels of conflict and displacement, with millions of people forced to flee their homes due to war, violence, and other humanitarian crises. These populations are at increased risk of HIV transmission and face significant barriers to accessing HIV prevention, treatment, and care services [11]. Conflict and displacement disrupt health systems, making it challenging to deliver essential health services, including HIV prevention and treatment services. In many cases, health facilities are damaged or destroyed, and health workers are forced to flee, leaving communities without access to life-saving care. Furthermore, the breakdown of social structures and the dislocation of populations can lead to risky sexual behaviors, including transactional sex and sexual violence, which increase the risk of HIV transmission. Addressing the HIV epidemic in conflict-affected and displaced populations requires increased attention and resources from national governments, donors, and the international community. This includes investing in robust health systems that can provide comprehensive HIV prevention, treatment, and care services in conflict and post-conflict settings. It also involves ensuring that these services are accessible and acceptable to affected populations, including women, children, and marginalized groups. Efforts to address the HIV epidemic in conflict-affected

and displaced populations must be integrated into broader humanitarian responses. This includes ensuring that HIV prevention and treatment services are included in emergency response plans, and that funding for HIV programs is prioritized alongside other essential humanitarian interventions. It also means addressing the social determinants of health, including poverty, gender inequality, and human rights violations, which contribute to the vulnerability of conflict-affected and displaced populations to HIV. The HIV epidemic in conflict-affected and displaced populations in sub-Saharan Africa is a significant public health challenge that requires increased attention and resources. Addressing this challenge requires a comprehensive approach that integrates HIV prevention, treatment, and care services into broader humanitarian responses, strengthens health systems, and addresses the social determinants of health. By prioritizing the health needs of conflict-affected and displaced populations, we can promote health equity, reduce HIV transmission, and save lives.

The article titled «Gender-Based Violence and Women's Migration Experiences» by Alison Parish, published in the Migration Policy Institute, explores the intricate relationship between gender-based violence (GBV) and migration, with a particular focus on forced migration. The author highlights the various forms of GBV that women face, including sexual violence, domestic violence, and harmful practices like female genital mutilation/cutting, and how these experiences may lead to forced migration [17]. Moreover, the article sheds light on the challenges faced by women during their migration journey, such as the increased risk of GBV from smugglers, traffickers, and border officials. The author contends that GBV is not only a consequence but also a cause of migration, and it remains a risk factor throughout the migration journey.

Gender-based violence (GBV) and migration have an intricate and complex relationship, particularly for individuals who are forced to migrate due to conflict, persecution, or other forms of violence in their home countries [14]. Forced migration can exacerbate the risk of GBV due to the loss of social support networks, lack of access to resources and legal protections, and exposure to new forms of violence and discrimination. Forced migration often exposes individuals, particularly women and girls, to various forms of violence such as sexual harassment, rape, and exploitation. They may also experience domestic violence, forced mar-

riage, and other forms of gender-based violence. These risks can be further compounded by the fact that many refugees and migrants are forced to live in crowded and insecure conditions, which increases the risk of violence and abuse [10]. Moreover, many migrants who flee their home countries to escape violence and persecution may face additional violence and discrimination based on their gender identity or sexual orientation. LGBTQ+ migrants, for example, may be targeted for violence, harassment, and discrimination in their host countries. It is important to note that GBV is not only a consequence of migration but can also be a factor that drives people to flee their homes in search of safety. Women and girls who face gender-based violence in their home countries may be forced to migrate as a means of escape. For example, in conflict-affected areas, sexual violence is often used as a weapon of war, which can force women and girls to flee their homes and seek refuge elsewhere. It is also important to recognize that GBV can have long-lasting and intergenerational impacts on migrants and their families. Survivors of GBV may experience trauma and suffer from mental health issues, making it difficult for them to integrate into their new communities and rebuild their lives. To address the complex relationship between GBV and forced migration, it is essential to prioritize the needs and safety of migrants, particularly women and girls. This includes providing access to comprehensive support services such as legal aid, counseling, and healthcare, as well as safe and secure housing. It is also crucial to address the root causes of GBV, such as gender inequality and discrimination, through education, advocacy, and policy reform. By addressing the intersectional challenges faced by migrants, we can help create a more equitable and just world for all [12].

The World Health Organization (WHO) published an evidence brief in 2020 on the topic of achieving universal health coverage (UHC) for sexual and reproductive health (SRH). This publication underscores the importance of UHC in promoting access to and delivery of SRH services, reducing financial barriers, and addressing inequalities in access to care. It further provides evidence-based recommendations on how to strengthen health systems to achieve UHC for SRH, including increased investment, improved service delivery, and prioritization of marginalized and vulnerable populations [31].

The WHO report highlights that achieving UHC for SRH is essential for meeting global health

goals and reducing inequalities. It emphasizes that access to SRH services should be integrated into primary healthcare services and covered by financial risk-protection mechanisms.

Achieving universal health coverage (UHC) for sexual and reproductive health (SRH) is an essential goal for promoting global health and development. UHC means that everyone, regardless of their economic status or geographic location, has access to the health services they need without facing financial hardship. In the context of SRH, UHC means ensuring that all individuals have access to comprehensive, quality sexual and reproductive health services, including family planning, maternal and newborn health, prevention and treatment of sexually transmitted infections (STIs), and safe and legal abortion services. It also means ensuring that these services are affordable and culturally appropriate, and that they are delivered with respect for human rights and gender equality. Achieving UHC for SRH has numerous benefits for individuals, families, and communities [1]. It can help reduce maternal and newborn mortality, prevent unintended pregnancies, and reduce the transmission of STIs, including HIV. It can also promote gender equality and empower women and girls to make informed choices about their health and their lives. However, achieving UHC for SRH is not without its challenges. Many individuals, particularly those living in low- and middle-income countries, lack access to essential SRH services due to a lack of resources, inadequate health systems, and social and cultural barriers. Stigma and discrimination related to sexual and reproductive health issues can also deter people from seeking care. To address these challenges, governments, health organizations, and civil society must work together to develop and implement policies and programs that promote UHC for SRH [25]. This includes increasing investment in health systems, improving the quality and availability of SRH services, and addressing the social and cultural factors that create barriers to care. It also means ensuring that marginalized and underserved populations, including women and girls, adolescents, and sexual and gender minorities, have equal access to SRH services. Implementation of UHC for SRH is a critical step towards promoting global health and development, reducing health inequalities, and empowering individuals to make informed choices about their health and their lives. While it poses significant challenges, it is a goal that can be achieved through collaborative efforts and a com-

mitment to promoting equity, dignity, and human rights for all.

Conclusions

The global refugee crisis is one such issue that requires a concerted effort from the international community to find durable solutions for refugees and displaced persons. International cooperation is also essential in addressing the root causes of displacement and preventing future refugee crises. This requires collaboration between countries and regions to address the underlying drivers of conflict and instability, including poverty, inequality, and political instability. The COVID-19 pandemic has been a global public health crisis of unprecedented scale, affecting millions of people worldwide. The pandemic has exposed numerous systemic inequities, including disparities in access to healthcare and economic opportunities, and has disproportionately impacted vulnerable populations, including forcibly displaced people. In this manuscript, we argue that a coordinated global response is essential to addressing the pandemic's impact and supporting vulnerable populations, including forcibly displaced people.

Forcibly displaced people, including refugees, asylum seekers, and internally displaced persons, are particularly vulnerable to the effects of COVID-19. These populations often live in crowded conditions with limited access to healthcare and other essential services, making them more susceptible to infection and transmission of the virus. Moreover, many forcibly displaced people have limited economic opportunities and rely on humanitarian aid for their survival, which has become increasingly scarce due to the pandemic's economic impact. Prolonged refugee situations pose significant challenges for refugees and host countries. These challenges include: limited access to basic services (many refugees in prolonged situations lack access to basic services, such as healthcare, education, and employment opportunities), lack of legal status (many refugees in prolonged situations lack legal status, which can limit their access to rights and services), limited opportunities for self-reliance (refugees in prolonged situations often have limited opportunities for self-reliance, as they are unable to work or start businesses), social and psychological challenges (prolonged situations can lead to social and psychological challenges

for refugees, including isolation, depression, and anxiety).

To address these challenges, a coordinated and comprehensive approach involving multiple stakeholders, including refugees themselves, is essential. Some of the key solutions include: enhancing legal frameworks (host countries should enhance their legal frameworks to provide refugees with legal status and access to rights and services), promoting self-reliance (host countries should promote self-reliance among refugees by providing access to education, employment, and business opportunities), strengthening social and psychological support (host countries should strengthen social and psychological support for refugees, including counseling services and community-based activities), promoting integration and resettlement (host countries should promote integration and resettlement for refugees who cannot return to their country of origin), importance of a coordinated and comprehensive approach (a coordinated and comprehensive approach involving multiple stakeholders, including refugees themselves, is essential to address prolonged refugee situations). Such an approach can help ensure that refugees have access to essential services, promote their self-reliance, and enhance their social and psychological well-being. It can also help promote the integration and resettlement of refugees who cannot return to their country of origin. Moreover, a coordinated and comprehensive approach can help build stronger partnerships between host countries, refugees, and other stakeholders, leading to more effective and sustainable solutions to address prolonged refugee situations.

Prolonged refugee situations pose significant challenges for refugees and host countries. However, a coordinated and comprehensive approach involving multiple stakeholders, including refugees themselves, can help address these challenges and promote more effective and sustainable solutions. By enhancing legal frameworks, promoting self-reliance, strengthening social and psychological support, and promoting integration and resettlement, we can help ensure that refugees have access to essential services and opportunities to rebuild their lives.

No conflict of interests was declared by the authors.

References/Література

- Adunlin G, Cyrus JW, Asare M, Sabik LM. (2019, Jun). Barriers and Facilitators to Breast and Cervical Cancer Screening Among Immigrants in the United States. *J Immigr Minor Health*. 21 (3): 606–658. doi: 10.1007/s10903-018-0794-6.
- Ahmed S, Shommu NS, Rumana N, Barron GRS, Wicklum S, Turin TC. (2016, Dec). Barriers to Access of Primary Healthcare by Immigrant Populations in Canada: A Literature Review. *J Immigr Minor Health*. 18 (6): 1522–1540. doi: 10.1007/s10903-015-0276-z.
- Bakesiima R et al. (2020, Dec). Modern contraceptive use among female refugee adolescents in northern Uganda: prevalence and associated factors. *Reprod Health*. 17 (1): 67. doi: 10.1186/s12978-020-00921-y.
- Chiarenza A, Dauvrin M, Chiesa V, Baatout S, Verrept H. (2019, Dec). Supporting access to healthcare for refugees and migrants in European countries under particular migratory pressure. *BMC Health Serv Res*. 19 (1): 513. doi: 10.1186/s12913-019-4353-1.
- Clough J, Lee S, Chae DH. (2013). Barriers to Health Care among Asian Immigrants in the United States: A Traditional Review. *J Health Care Poor Underserved*. 24 (1): 384–403. doi: 10.1353/hpu.2013.0019.
- Cottingham J, Kismodi E, Hilber AM, Lincetto O, Stahlhofer M, Gruskin S. (2010, Jul). Using human rights for sexual and reproductive health: improving legal and regulatory frameworks. *Bull World Health Organ*. 88 (7): 551–555. doi: 10.2471/BLT.09.063412.
- Crosby SS. (2013, Aug). Primary Care Management of Non-English-Speaking Refugees Who Have Experienced Trauma. *JAMA*. 310 (5): 519. doi: 10.1001/jama.2013.8788.
- Dowling A, Enticott J, Kunin M, Russell G. (2019, Dec). The association of migration experiences on the self-rated health status among adult humanitarian refugees to Australia: an analysis of a longitudinal cohort study. *Int J Equity Health*. 18 (1): 130. doi: 10.1186/s12939-019-1033-z.
- Filler T, Jameel B, Gagliardi AR. (2020, Dec). Barriers and facilitators of patient centered care for immigrant and refugee women: a scoping review. *BMC Public Health*. 20 (1): 1013. doi: 10.1186/s12889-020-09159-6.
- Harding C, Seal A, Duncan G, Gilmour A. (2019). General practitioner and registrar involvement in refugee health: exploring needs and perceptions. *Australian Health Review*. 43 (1): 92. doi: 10.1071/AH17093.
- Hiam L, Gionakis N, Holmes SM, McKee M. (2019, Jul). Overcoming the barriers migrants face in accessing health care. *Public Health*. 172: 89–92. doi: 10.1016/j.puhe.2018.11.015.
- Higginbottom GM et al. (2015, Dec). Immigrant women's experiences of maternity-care services in Canada: a systematic review using a narrative synthesis. *Syst Rev*. 4 (1): 13. doi: 10.1186/2046-4053-4-13.
- Ivanova O, Rai M, Kemigisha E. (2018, Jul). A Systematic Review of Sexual and Reproductive Health Knowledge, Experiences and Access to Services among Refugee, Migrant and Displaced Girls and Young Women in Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 15 (8): 1583. doi: 10.3390/ijerph15081583.
- Januwalla A, Pulver A, Wanigaratne S, O'Campo P, Urquia ML. (2018, Dec). Interventions to reduce adverse health outcomes resulting from manifestations of gender bias amongst immigrant populations: a scoping review. *BMC Womens Health*. 18 (1): 104. doi: 10.1186/s12905-018-0604-2.
- Jennings L, George AS, Jacobs T, Blanchet K, Singh NS. (2019, Dec). A forgotten group during humanitarian crises: a systematic review of sexual and reproductive health interventions for young people including adolescents in humanitarian settings. *Confl Health*. 13 (1): 57. doi: 10.1186/s13031-019-0240-y.
- McKeary M, Newbold B. (2010, Dec). Barriers to Care: The Challenges for Canadian Refugees and their Health Care Providers. *J Refug Stud*. 23 (4): 523–545. doi: 10.1093/jrs/feq038.
- Parish A. (2017). Gender-Based Violence against Women: Both Cause for Migration and Risk along the Journey. Migration Policy Institute. URL: <https://www.migrationpolicy.org/article/gender-based-violence-against-women-both-cause-migration-and-risk-along-journey>.
- Podolsky VIV, Podolsky VV. (2016). Modern approaches to the prevention and treatment of alterations in reproductive health in women with somatoform disorders and autonomic homeostasis. *Health of woman*. 10 (116): 98–101. [Подольський ВЛВ, Подольський ВВ. (2016). Сучасні підходи до профілактики та лікування змін репродуктивного здоров'я у жінок з соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу. *Здоров'я жінки*. 10 (116): 98–101]. doi: 10.15574/HW.2016.116.98.
- Podolsky VIV, Podolsky VV. (2018). Psychosomatic characteristic of realization of mechanisms of psychological defence in women of fertile age. *Health of woman*. 3 (129): 114–117. [Подольський ВЛВ, Подольський ВВ. (2018). Психосоматична характеристика реалізації механізмів психологічного захисту у жінок фертильного віку. *Здоров'я жінки*. 3 (129): 114–117]. doi: 10.15574/HW.2018.129.114.
- Podolsky VIV, Podolsky VV. (2018). Perynatalni ta akusherski naslidky pereneseniykh khronichnykh zakhvoriuvan statevykh orhaniv u zhinok fertylnoho viku Zdorov'ia Ukrainy. 4: 30–32. [Подольський ВЛВ, Подольський ВВ. (2018). Перинатальні та акушерські наслідки перенесених хронічних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку *Здоров'я України*. 4: 30–32].
- Podolsky VV, Antypkin YuH, Podolsky VIV, Umanets TR, Kaminska TM, Livshyts LA, Rudenko SA. (2021). Medyko-sotsialni chynnyky mozhlyvosti poshyrennia koronavirusnoi infektsii sered zhinok fertylnoho viku. *Reproduktyvna endokrynolohiia*. 5 (61): 8–15. [Подольський ВВ, Антипкін ЮГ, Подольський ВЛВ, Уманець ТР, Камінська ТМ, Лівшиць ЛА, Руденко СА. (2021). Медико-соціальні чинники можливості поширення коронавірусної інфекції серед жінок фертильного віку. *Репродуктивна ендокринологія*. 5 (61): 8–15].

22. Segal UA. (2019, Jul). Globalization, migration, and ethnicity. *Public Health*. 172: 135–142. doi: 10.1016/j.puhe.2019.04.011.
23. Seyife A, Fisseha G, Yebyo H, Gidey G, Gerensea H. (2019, Mar). Utilization of modern contraceptives and predictors among women in Shimelba refugee camp, Northern Ethiopia. *PLoS One*. 14 (3): e0212262. doi: 10.1371/journal.pone.0212262.
24. Spiegel PB et al. (2007, Jun). Prevalence of HIV infection in conflict-affected and displaced people in seven sub-Saharan African countries: a systematic review. *The Lancet*. 369 (9580): 2187–2195. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61015-0.
25. Stanzel KA, Hammarberg K, Fisher J. (2018, Mar). Experiences of menopause, self-management strategies for menopausal symptoms and perceptions of health care among immigrant women: a systematic review. *Climacteric*. 21 (2): 101–110. doi: 10.1080/13697137.2017.1421922.
26. Suurmond J, Uiters E, de Bruijne MC, Stronks K, Essink-Bot M-L. (2011, Dec). Negative health care experiences of immigrant patients: a qualitative study. *BMC Health Serv Res*. 11 (1): 10. doi: 10.1186/1472-6963-11-10.
27. UNHCR. (2006). United Nations High Commissioner for Refugees. Protracted Refugee situations: the search for practical solutions. Geneva: UNHCR. URL: <https://www.unhcr.org/4444afcb0.pdf>.
28. UNHCR. (2018). United Nations High Commissioner for Refugees. Global trends forced displacement Geneva: UNHCR. URL: <https://www.unhcr.org/60b63-8e37/unhcr-global-trends-2020.html>.
29. UNHCR. (2020). United Nations High Commissioner for Refugees. Figures at a Glance. Geneva. URL: <https://www.unhcr.org/en-au/figures-at-a-glance.html>.
30. UNHCR. (2020). United Nations High Commissioner for Refugees. What is a refugee? Geneva. URL: <https://www.unhcr.org/en-au/what-is-a-refugee.html>.
31. WHO. (2020). World Health Organisation. Universal health coverage for sexual and reproductive health. Geneva. URL: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/financing-uhc-for-sexual-reproductive-health-evidencebrief/en/>.
32. Wylie L et al. (2018, Dec). Assessing trauma in a transcultural context: challenges in mental health care with immigrants and refugees. *Public Health Rev*. 39 (1): 22. doi: 10.1186/s40985-018-0102-y.

Відомості про авторів:

Подольський Володимир Васильович — президент ГО «Асоціація Психосоматичного акушерства та гінекології», зав. відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», д.мед.н., гол.н.с., засл. лікар України. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +3 (044) 484-40-64. <https://orcid.org/0000-0003-2875-6195>.

Подольський Василь Васильович — заст. директора ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», керівник відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», д.мед.н., проф., Засл. діяч науки і техніки України. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +3 (044) 484-40-64. <https://orcid.org/0000-0002-5480-7825>.

Медведовська Наталія Володимирівна — д.мед.н., проф., начальник науково-координаційного управління апарату президії НАМН України. Адреса: м. Київ, вул. Герцена, 12. <https://orcid.org/0000-0003-3061-6079>.

Стаття надійшла до редакції 08.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

УДК 616-056.2+159.922.72+341.31

**І.С. Недоступ, Б.М. Павликівська, В.Б. Мотрюк,
Т.В. Лотовська, Б.Н. Ткач, Л.Л. Федешин, Н.Б. Осадець**

Вплив булінгу на стан здоров'я дітей та подолання його наслідків в умовах воєнного стану (огляд літератури)

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 117-124; doi 10.15574/PP.2023.95.117

For citation: Nedostup IS, Pavlykivska BM, Motriyuk VB, Lotovska TV, Tkach BN, Fedyshyn LL, Osadets NB. (2023). The impact of bullying on children's health and overcoming its consequences in the conditions of marital state (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 117-124. doi: 10.15574/PP.2023.95.117.

Мета — проаналізувати дані літератури щодо особливостей булінгу в дітей, його вплив на психічне і фізичне здоров'я; визначити шляхи подолання і заходи профілактики наслідків цього стану під час воєнного вторгнення в Україну.

Проведено пошук даних у наукометричних базах, зроблено огляд сучасної вітчизняної і зарубіжної медичної літератури, періодичних публікацій та офіційних електронних ресурсів. Огляд літератури показав, що проблеми шкільного булінгу і пов'язані з ним наслідки погіршують не тільки психічне і фізичне здоров'я, але й чинять негативний вплив на якість освіти підростаючого покоління. Наведено та проаналізовано статистику булінгу щодо кількості складених адміністративних протоколів у школах України за 2019–2023 рр. При цьому правозахисними організаціями відмічено, що в умовах воєнного стану булінг модифікувався і став латентним. Наголошено, що випадки булінгу мають причинно-наслідковий зв'язок із психічним та фізичним здоров'ям у дорослому віці. Зазначено, що з 2020 р. в Україні та в цілому по світі відзначається Міжнародний день боротьби з насильством і булінгом у школі. Описано форми булінгу, типи агресії та стилі поведінки. Відмічено, що серед вагомих причин поширення булінгу є, на жаль, його ігнорування дорослими. Акцентовано, що найчастіше від булінгу потерпають діти, які чимось відрізняються від інших. Зазначено, що в умовах воєнного стану шкільний булінг виникає частіше щодо тимчасово переміщених осіб. Підкреслено, що вирішення проблеми шкільного булінгу можливе за умови дотримання в роботі принципу комплексності між адміністрацією закладу, її працівниками та батьками. Наведено основні суб'єкти у сфері запобігання та протидії насильству, які надають допомогу за межами освітніх установ. Показано, що допомога та профілактика булінгу полягає в тому, щоб навчити дитину протистояти віктимізації. Відмічено роль шкільної медсестри в мультидисциплінарній команді медиків у подоланні проблем шкільного булінгу та його наслідків. Виокремлено рекомендації для пошуку інформації щодо організацій, які займаються проблемами булінгу, на сайті Міністерства освіти і науки України. Вказано, що найефективнішими діями, які сприяють зниженню кількості випадків насильства в освітньому середовищі, є проведення систематичних просвітницьких заходів із ненасильницької поведінки, впровадження якісних профілактичних програм та пропагування антибулінгової політики.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: булінг, психічне здоров'я, фізичне здоров'я, воєнний стан, діти.

The impact of bullying on children's health and overcoming its consequences in the conditions of marital state (literature review)

I.S. Nedostup, B.M. Pavlykivska, V.B. Motriyuk, T.V. Lotovska, B.N. Tkach, L.L. Fedyshyn, N.B. Osadets

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Purpose — to analyze data from the literature on the characteristics of bullying, its impact on the mental and physical health of children, and ways to overcome and prevent the consequences of this condition during the military invasion of Ukraine.

For this, a search in scientometric databases was carried out, and a review of modern domestic and foreign medical literature, periodical publications, and official electronic resources was made. A review of the literature was conducted, which showed that the problems of school bullying and the consequences associated with it worsen not only mental and physical health but also have a negative impact on the quality of education of the younger generation. Bullying statistics regarding the number of completed administrative protocols in Ukrainian schools from 2019 to 2023 are given and analyzed. At the same time, human rights organizations noted that bullying was modified and became latent under martial law. It is emphasized that cases of bullying have a causal relationship with mental and physical health in adulthood. It is noted that starting in 2020, our country and the whole world will be celebrating the International Day of Combating Violence and Bullying at School. Forms of bullying, types of aggression and styles of behavior are described. It was noted that one of the important reasons for the spread of bullying is, unfortunately, its ignoring by adults. It is emphasized that children who differ in some way from others suffer most often from bullying. It is noted that under martial law, school bullying occurs more often in relation to temporarily displaced persons. It is emphasized that solving the problem of school bullying is possible through compliance with the principle of comprehensiveness between the administration of the institution, its employees, and parents. The main actors in the field of violence prevention and countermeasures who provide assistance outside educational institutions are listed. It is noted that the help and prevention of bullying consists of teaching the child to resist victimization. The role of the school nurse in the multidisciplinary medical team in overcoming the problems of school bullying and its consequences is noted. Recommendations for searching for information on organizations dealing with bullying issues on the website of the Ministry of Education and Culture of Ukraine are highlighted. It is emphasized that the most effective actions that contribute to reducing the number of cases of violence in the educational environment are systematic educational activities on non-violent behavior, implementation of high-quality preventive programs, and the promotion of anti-bullying policies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: bullying, stress, mental health, physical health, military condition, children.

Вступ

На сьогодні стан психічного і фізичного здоров'я дітей України та його погіршення безпосередньо пов'язані з повномасштабним військовим вторгненням сусідньої держави-агресорки. В умовах війни не залишається без уваги таке соціальне явище, як шкільний булінг/цькування (від англ. *to bull* – переслідувати) і пов'язані з ним наслідки на підконтрольній Україні території. Явище булінгу є дуже поширеною, складною і потенційно шкідливою формою насильства серед дітей та підлітків. Цькування визначається як небажана, агресивна поведінка, що повторюється або має потенціал для повторення. Булінг також передбачає реальний або уявний дисбаланс між елементами соціальної системи. Він спрямований на те, щоб завдати шкоди жертві або створити їй дискомфортні умови перебування [26]. Правозахисні організації в Україні наголошують, що в умовах війни булінг модифікувався (булінг щодо тимчасово переміщених дітей через їхню «русифікацію», кібербулінг) і став латентним. Така зміна відбулася під впливом масового переселення українських дітей як у середині держави, так і за її межі. Через це під час воєнного стану випадки агресії, насилля і конфліктів у шкільному середовищі та поза ним є такими, що не виявляються. Доведено, що булінг не лише завдає шкоди здоров'ю дитини, але й погіршує якість освіти, порушуючи при цьому право кожної дитини на безпечне освітнє середовище, фізичну та психологічну безпеку [15].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 100 млн дітей у всьому світі помирає щороку від насильства, у тому числі від тяжкого домашнього насильства [27]. Результати опитування в 40 країнах, що розвиваються, показали, що в середньому 42% хлопчиків і 37% дівчат стикалися або зазнавали цькування. Результати тривалих досліджень щодо наслідків булінгу засвідчили, що віктимізація внаслідок булінгу, особливо в підлітковому віці, може серйозно погіршити фізичне, психічне і соціальне функціонування дитини та призвести до ризикованої поведінки, тривоги, депресії, зниження рівня академічних досягнень, суїцидальних думок, суїцидальної поведінки або самоушкодження [7,18,20,30]. За даними Міністерства освіти і науки України, що базуються на дослідженнях UNICEF/ESPAD, проведених у 2018 р., близько 24% дітей в Україні віком від 11 до 17 років стали жертвами булінгу;

48% боялися розповісти про випадки булінгу; 44% спостерігали булінг, але не втручалися, бо їм було страшно. На сьогодні ВООЗ класифікує булінг серед дітей як серйозну проблему охорони здоров'я, яка підвищує ризик погіршення соціальних і освітніх результатів у подальшому житті осіб, що його зазнали. Результати проспективних досліджень, які розкривають наслідки знущань у дитинстві та їхній негативний вплив на доросле життя, доводять, що випадки булінгу мають причинно-наслідковий зв'язок щодо проблем із психічним здоров'ям у дорослому віці, зокрема таких як депресія, тривога, суїцидальність, а також із фізичним здоров'ям (артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба, цукровий діабет тощо). Динаміка булінгу консолідується повторюваними і тривалими епізодами знущань. При цьому хулігани накопичують владу, а жертва її позбавляється. Віктимізований поступово втрачає здатність захищатися і стає дедалі більш вразливим до психологічного стресу. Внаслідок чого проблема цькування і насильства в шкільному середовищі стає перепорою для всебічного розвитку дитини [2,10,23].

Доведено, що в дитячому віці тривалі фізичні та психічні навантаження, які перевищують вікову норму (зокрема внаслідок булінгу), призводять до порушення функціонування окремих органів і систем та можуть проявлятися психосоматичними розладами. До проявів, пов'язаних із булінгом і стресом, належать тахікардія, аритмія, гіпертонія, біль голови, мігрень, розлади дихання (частота, глибина, співвідношення вдиху до видиху) і травлення (діарея, закрепи, метеоризм) тощо. Вплив булінгу і, як наслідок, тривалого стресу на фізичне здоров'я дітей характеризується також зниженням реактивності імунної системи та зростанням частоти інфекційних захворювань. Надмірний викид гормона адреналіну/норадреналіну чинить негативний вплив на серцево-судинну систему, що проявляється підвищенням артеріального тиску, тахікардією, аритмією [8,21].

Статистика булінгу щодо кількості складених адміністративних протоколів у школах України за 2019–2023 рр. дає змогу оцінити динаміку цього явища: 2019 р. – 334 адміністративні протоколи; 2020 р. – 253; 2021 р. – 336; 2022 р. – 116; 2023 р. – 99 адміністративних протоколів за перші 4 місяці. За даними офіційної статистики, з початком воєнних дій в Україні протягом 2022 р. кількість скла-

дених адміністративних протоколів за статтею 173–4 Кодексу України про адміністративні правопорушення різко зменшилася. В Управлінні ювенальної превенції Національної поліції України це пояснили тим, що з початком повномасштабного вторгнення в Україну учні та заклади освіти були змушені масово переміщатися. У 2023 р. частота звернень із причини булінгу/кібербулінгу знову зросла [14,17]. Тому виявлення і попередження відхилень у психічному та фізичному здоров'ї дітей унаслідок булінгу є актуальною проблемою в педіатрії, що потребує мультидисциплінарного підходу до її вирішення під час воєнного стану.

Мета дослідження — проаналізувати дані літератури щодо особливостей булінгу в дітей, його впливу на психічне і фізичне здоров'я; визначити шляхи подолання і заходи профілактики в умовах воєнного стану.

Згідно з рішенням ЮНЕСКО, щороку в перший четвер листопада з 2020 р, у цілому по світі та в Україні відзначається Міжнародний день боротьби з насильством і булінгом у школі [11,25]. Цей день став важливим нагадуванням усім дорослим, що будь-яка форма насильства, пов'язаного зі школою, порушує право учнів на освіту, здоров'я та добробут.

Булінг може мати такі форми, як психологічна, фізична, економічна, електронно-комунікативна (кібербулінг) і сексуальне насильство, що вчиняється стосовно дитини. Крім того, виділяють також типи агресії: пряма (фізична/вербальна) і непряма. Прямий булінг — це такі прояви фізичної агресії, як штовхання, удари, кусання, щипання, плювання, обзивання, залякування. Непрямий булінг — це пасивно-агресивне поведіння з жертвою, коли її ізолюють, вилучають із колективу, принижують ненависними поглядами, непристойним жестами, ранжують як найгіршу, поширюють плітки, пишуть образливі графіті. Поряд із терміном «булінг» зустрічається схожий до нього термін «мобінг» (від англ. *mob* — натовп/юрба). Проте між ними існує певна різниця. Вона полягає в тому, що мобінг — це коли натовп нападає на одну особу, тобто всі проти одного, а булінг — коли одна особа (нападник) залякує іншу особу (віктимізовану). Унаслідок таких дій може бути заподіяна шкода психічному і фізичному здоров'ю постраждалої особи. До проявів психологічного булінгу належать поширення образливих чуток, принизливі погляди, образливі рухи (тілом, міміка обличчя, жести), ігноруван-

ня, ізоляція, шантаж, погрози, жарти, маніпуляції тощо. Характеристикою фізичного булінгу можуть бути нанесення тілесних ушкоджень, бійки, стусани, ляпаси, штовхання, підніжки, зачіпання, небажані дотики, «сканування» тіла тощо. Економічний булінг означає вимагання грошей, пошкодження/відбирання/знищення одягу та інших особистих речей. Кібербулінг передбачає приниження за допомогою цифрових технологій на платформах обміну інформацією (цькування з мобільних телефонів / гаджетів), через соціальні мережі / інтернет-платформи шляхом використання неоднозначних фото, відеозйомок із бійками, словесних принижень тощо. Сексуальним булінгом вважаються жарти, образи/погрози сексуального характеру, принизливі погляди, вульгарні рухи/жести, прізвиська сексуального характеру, зйомки в роздягальнях тощо. Важливими ознаками булінгу є систематичність і повторюваність дій; наявність трьох сторін: кривдника/хулігана/агресора (булера), потерпілого/жертви/віктимізованого і спостерігачів. При цьому кривдник застосовує дії, що завдають шкоду психічному і фізичному здоров'ю потерпілого. Наслідками булінгу є страх, тривога, соціальна ізоляція жертви або її підпорядкування інтересам кривдника. Найбільш вразливими до булінгу вважаються сором'язливі/замкнуті/закриті для спілкування діти через власний зовнішній вигляд, стан здоров'я, зразкову поведінку, успішність/неуспішність, певні життєві/сімейні обставини тощо [28,29].

На початку 70-х років ХХ століття норвезький психолог Дан Ольвеус розробив Програму превенції булінгу у світі, у якій описав типові риси всіх учасників булінгу: булера, віктимізованого, спостерігачів. Зокрема, учений відмітив, що булери, переслідуючи власні цілі, відчувають сильну потребу домінувати і підпорядковувати собі інших. Вони імпульсивні, зухвалі та агресивні у ставленні до батьків/вчителів; не виявляють співчуття до своїх жертв; зазвичай фізично сильніші за них; виділяються зовнішністю, манерою поведінки, одягом; мають досить велике коло друзів або однодумців; беруть на себе роль виконавця групової волі, — у результаті чого виникає булінг. За Даном Ольвеусом, жертви булінгу характеризуються як похливі, вразливі, замкнуті, сором'язливі, тривожні, невпевнені в собі особи. Віктимізовані мають низьку самооцінку; схильні до депресії; часто не мають жодного близького друга; успіш-

ніше спілкуються з дорослими, ніж з однолітками. Це діти, які не можуть себе захистити; вони фізично слабші за ровесників; мовчазні, уникають певних місць у школі, під час перерви залишаються сидіти в класі. Найчастіше жертвами стають особи, не залучені до активних групових процесів, тримаються одноосібно, менш товариські. Вони інколи більш обдаровані і талановиті, але їх не люблять у групі, тому вони аутсайдери. Проте в об'єктивній реальності булером і жертвою може стати будь-хто, навіть без ознак відповідності цьому переліку. Щодо типових рис спостерігачів, то це діти з кола кривдника, однокласники, випадкові учні, тобто всі, хто бачив ситуацію булінгу. Для них характерними є відчуття провини, власного безсилля, нерозуміння власної ролі. Вчений відмітив, що в цькуванні мають значення не стільки індивідуальні риси дитини, скільки її місце в групі [16].

Проблеми та виклики російсько-української війни засвідчили, що найчастіше в дітей відмічаються панічні атаки через перебування в сховищах і шкільний булінг тимчасово переміщених осіб. У повсякденному житті дуже важливо вчасно розпізнати дитину, яка стала жертвою булінгу. Вона не одразу наважиться розповісти про те, що їй булять. Тому слід уважно аналізувати зміни в поведінці дитини та можливі зовнішні ознаки булінгу: розірвані зошити і підручники, поламани особисті речі/іграшки, забруднений крейдою/болотом або розірваний одяг, жувальна гумка у волоссі, образливі або принизливі відео в соціальних мережах тощо. Наслідки булінгу, як і сам булінг, завжди мають прояви серед усіх його учасників (жертва/булер/спостерігачі). Характерними психологічними ознаками жертв булінгу є страх, тривога, замкнутість, безсоння, погіршення здоров'я, низька самооцінка, шкідливі залежності, потрапляння під негативний вплив, агресія, самотність, суїцидальні настрої. Наслідками булінгу для булерів є агресивна поведінка, прояви насильства, часте скоєння правопорушень, байдужість до почуттів інших, невміння спілкуватися спокійно, у подальшому — відторгнення колом друзів (через сприйняття булера як агресора); непорозуміння з батьками, педагогами; як наслідок — перебування в постійному конфлікті; погіршення здоров'я. Щодо спостерігачів, то для них характерним є втягнення в ситуацію булінгу, небезпечність середовища, втрата довіри з боку шкільного оточення,

почуття провини, пригнічений стан, депресія, погіршення здоров'я [1].

Трапляються ситуації, у яких дитині складно відмовитися від небезпечної пропозиції, відкрито висловити власні почуття, попросити кого-небудь про допомогу або відстояти свої права. У таких випадках кожен обирає один із трьох стилів поведінки: пасивний, агресивний або асертивний (від англ. *assertiveness* — напористість, впевненість). Пасивна поведінка проявляється небажанням висловлювати власні погляди або так званим «прилаштуванням знизу», невмінням відмовити агресору навіть тоді, коли це небезпечно. Агресивна поведінка/агресивний стиль спілкування характеризуються «прилаштуванням зверху», здійсненням нападів на опонента, через те, що він «не такий». Агресивна особа травмує оточуючих, нехтуючи ввічливістю, вдається до лайки, погроз і фізичного насилля. Через це їй бояться, уникають, не люблять і можуть звинуватити навіть у тому, чого вона не робила. Асертивна поведінка, або партнерський (на рівних) стиль спілкування — це коли особа вміє домовитися або ввічливо/рішуче відмовитися від того, у чому не зацікавлена, бо це може бути небезпечним. Асертивну поведінку вважають гідною, впевненою, дипломатичною [5].

У репрезентативному перехресному стандартизованому опитуванні [3], проведеному D. Vaier та співавт. (2018), виявлено, що кібербулінг має один із найбільших впливів на психічне здоров'я підлітків [19]. Далі за частотою були реляційні/соціальні булінги з боку однолітків і вчителів. Також на психічне здоров'я значно впливав сексуальний кібербулінг. Вивчення впливу різних форм булінгу на психічне здоров'я підлітків виявило, що внаслідок знущань хлопчики і дівчатка відчували себе самотніми, а також боялися повторної віктимізації (жертвності). Хлопчики частіше стикалися з фізичним або словесним залякуванням, а дівчатка — більшою мірою з реляційним/соціальним залякуванням, пов'язаними з міжособистісними стосунками і через поширення чуток. При цьому шкільний булінг чинив більший негативний психологічний вплив на дівчаток, ніж на хлопчиків. Важливим фактором, який впливав на психічне здоров'я підлітків, були форма та частота знущань. Доведено, коли над підлітками частіше знущалися, тоді вони відчували сильнішу депресію [6,18].

За результатами дослідження ЮНІСЕФ, проведеного в Україні, з проблемою булінгу серед школярів стикалися 67% дітей віком від 11 до 17 років, а жертвами цього явища вважалися 24% дітей [22]. Найчастіше діти піддавалися цькуванню з боку однолітків. Опитування враховувало період протягом трьох останніх місяців. Результати опитування, за даними U-Report (цифрової платформи ЮНІСЕФ), свідчать, що серед вагомих причин, які призводили до поширення булінгу і заслуговували на увагу, було ігнорування булінгу з боку дорослих (37%). Найчастіше від булінгу потерпали діти, які чимось відрізнялися від інших (71,1%): не мали сучасних гаджетів, одягу (56,9%); були фізично слабшими (34,0%) тощо. За даними опитування, булерами найчастіше виступали особи, які мали лідерські якості (27,6%), зокрема, були фізично сильнішими (19,8%). Частіше ними були хлопці (20,8%).

Безсумнівно, що на шкільному рівні вирішальна роль у протидії булінгу та попередженню його наслідків належить педагогам. Тільки в разі дотримання принципу комплексності, що полягає в організації тісного контакту між адміністрацією закладу, педагогами, батьками, шкільними медсестрами та практикуючими/шкільними психологами, можливе вирішення цієї проблеми. Тому на заклади освіти покладена важлива роль у формуванні поглядів та навичок, необхідних для уникнення і запобігання булінгу, та в створенні умов для здобуття дітьми знань у безпечному освітньому середовищі [9,24].

Суспільству слід постійно доносити інформацію до підростаючого покоління про відповідальність за прояви булінгу, бо незнання законів не звільняє від адміністративної відповідальності. Якщо вік булера до 16 років, відповідальність несуть батьки або особи, які їх представляють. Розмір штрафу становить від 50 до 200 мінімальних доходів громадян або громадські роботи від 20 до 60 годин. Якщо булеру виповнилося 16 років, відповідальність стає особистою. Штраф і тривалість громадських робіт є аналогічними. До суб'єктів у сфері запобігання та протидії насильству за межами освітніх установ належать служба у справах дітей; уповноважені підрозділи органів Національної поліції України: департамент превентивної діяльності, патрульна служба Міністерства внутрішніх справ, підрозділи ювенальної превенції Національної поліції (профілактика

адміністративних і кримінальних правопорушень серед дітей), служба дільничних офіцерів поліції; органи управління освітою; установи та заклади охорони здоров'я; центри з надання безоплатної вторинної правової допомоги; прокуратура, суди; уповноважені органи з питань пробації (нагляд за правопорушником без позбавлення волі) [24].

Допомога та профілактика булінгу полягає в тому, щоб дитина навчилася протистояти перетворенню на жертву. Оскільки булінгу не можна протистояти наодинці, першим кроком з боку жертви має стати відверта розмова з тим, кому вона довіряє: батьки, шкільний психолог, вчитель, соціальний педагог, спортивний тренер, старший брат/сестра, інші родичі, медіатор (нейтральний фахівець, який допомагає сторонам конфлікту у його врегулюванні). Якщо дитині важко про це говорити, тоді слід викласти факт булінгу в письмовій формі (паперовому/електронному варіанті) та передати/надіслати на електронну пошту або якийсь месенджер (Viber/Telegram/WhatsApp) тій особі, якій дитина довіряє. Батькам жертви необхідно поговорити з батьками кривдника. Жертві рекомендується глибоко подихати, порахувати до десяти, починати писати протестний текст у гаджеті/на папері тощо. Важливо уникати відлюдних «закутків», де відбувається цькування. Триматися поруч із тими, хто може тебе захистити, на кого можна розраховувати в разі чергового булінгу. Якщо булінг дійшов до пошкодження речей, фізичних розправ, крадіжок, слід звернутися до поліції. Якщо школярі бачать, що хтось страждає від булінгу, необхідно чим скоріше покликати дорослих, пропонуючи допомогу. Якщо відбувається кібербулінг у мережі Інтернет, потрібно блокувати тих, хто ображає. Позитивний результат дає приєднання до креативних груп, які дають змогу себе проявити: художня/музична/балетна/спортивна школа тощо. Коло однодумців і заняття творчістю допомагають підвищити самооцінку, поліпшити самопочуття та роблять дитину щасливішою. Режим дня, раціональне харчування, фізичні вправи, достатній сон відповідно до віку допоможуть почуватися спокійніше, впевненіше та краще як фізично, так і морально [1].

Сучасна шкільна та медична реформи вимагають також певних змін у наданні медичних послуг в українських школах. Тому не слід залишати поза увагою роль та місце шкільної ме-

дичної сестри, яка виконує важливу функцію зв'язку між первинною ланкою медичної допомоги та системою освіти. Насамперед ця роль виокремлюється саме під час надання долікарської медичної допомоги у вирішенні питань шкільного булінгу. Відповідно до запроваджених реформою нововведень, які розширили перелік обов'язків шкільної медичної сестри, сучасне медичне обслуговування учнів потребує від неї нового/вищого рівня підготовки та відповідальності. Серед багатьох ключових напрямків її роботи слід відмітити нагляд за фізичним і психічним здоров'ям дітей та співпрацю зі шкільним психологом [13].

Педіатри/сімейні лікарі, практичні/шкільні психологи, дитячі неврологи, психіатри та інші спеціалісти мультидисциплінарної команди повинні бути готові до виявлення/викриття проявів булінгу та нести відповідальність щодо розголошення фактів шкільного булінгу і пов'язаних із ним наслідків для здоров'я. Для цього слід бути не тільки висококваліфікованим спеціалістом, але й добре обізнаним щодо структури спеціалізованих служб, куди діти з батьками можуть звернутися в разі шкільного булінгу. На сайті Міністерства освіти і науки України можна знайти інформацію щодо організацій, які займаються проблемами булінгу в нашій країні. Серед них, зокрема, UNICEF (інформування батьків і дітей про булінг та протидія йому); Благодійний фонд «Kiddo» (протидія булінгу); Український фонд «Благополуччя дітей» (вчить дитину захищати себе); Громадська організація «Студена» (недискримінаційне навчання); Міжнародний жіночий правозахисний центр «Ла Страда—Україна» (протидія насильству в сім'ї та школі); Docudays UA (кампанія проти кібербулінгу) та інші [4,12].

References/Література

- Andriienkova VL, Batina YaS, Bezvershenko AE et al. (2019). Protydiia bulinhu v zakladi osvity: systemnyi pidkhid. Metodichnyi posibnyk. MON Ukrainy. DNU «Instytut modernizatsii zmistu osvity». Hromadska orhanizatsiia «La Strada—Ukraina». Dytiachyi fond OON (IuNISEF). Kyiv. [Андреєнкова ВЛ, Батіна ЯС, Безвершенко АЕ та співавт. (2019). Протидія булінгу в закладі освіти: системний підхід. Методичний посібник. МОН України. ДНУ «Інститут модернізації змісту освіти». Громадська організація «Ла Страда—Україна». Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ). Київ]. URL: <https://mon.gov.ua/storage/app/media/zagalna%20serednya/protid-ia-bulingu/2019-11-25-protidy-bullingy.pdf>.
- Armitage R. (2021, Mar 11). Bullying in children: impact on child health. Review. *BMJ Paediatrics Open*. 5 (1): e000939. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000939.
- Baier D, Hong JS, Klimen S, Bergman MC. (2018). Consequences of bullying on adolescents' mental health in Germany: comparing face-to-face bullying and cyberbullying. *J. Child Fam.* 28: 2347–2357. doi: 10.1007/s10826-018-1181-6.
- Condon L, Prasad V. (2019). GP views on their role in bullying disclosure by children and young people in the community: a cross-sectional qualitative study in English primary care. *British Journal of General Practice*. 69(688): e752–e759. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X706013>.
- Dub I. (2020). Asertyvna povedinka abo yak vidstoiuvaty sebe ta povazhaty inshykh. Bloh psykholoha. Dytiachyit sentr Karitasu. Boryslav. [Дуб І. (2020). Асертивна поведінка або як відстоювати себе та поважати інших. Блог психолога. Дитячий центр Карітасу. Борислав]. URL: <https://caritas.ua/news/asertyvna-povedin>.

Висновки

В умовах воєнного стану та масового переміщення цивільного населення із зони бойових дій особливостями булінгу є його латентність (за рахунок зменшення кількості офіційних звернень до поліції) та модифікація (булінг «тимчасово переміщених осіб», кібербулінг). Реальними наслідками шкільного цькування стають погіршення психічного і фізичного здоров'я дітей та негативний вплив булінгу на якість освітнього процесу.

Важлива роль у формуванні навичок щодо профілактики шкільного булінгу та створенні безпечного освітнього середовища покладена на національні заклади освіти. Вирішення проблеми шкільного цькування базується на дотриманні принципу комплексності в роботі між адміністрацією освітнього закладу, педагогами, батьками, шкільними медсестрами, практикуючими/шкільними психологами і правоохоронними органами.

Найефективнішими діями, які сприяють зниженню кількості випадків насильства в освітньому середовищі, є проведення систематичних просвітницьких заходів із ненасильницької поведінки, впровадження якісних профілактичних програм і пропагування антибулінгової політики.

Під час повномасштабного вторгнення надання допомоги щодо подолання наслідків булінгу, які призвели до порушень у стані психічного і фізичного здоров'я дитини, проводиться закладами охорони здоров'я, які забезпечують мультидисциплінарний підхід у вирішенні цієї проблеми.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

- ka-abo-yak-vidstoyuvaty-sebe-ta-povazhaty-inshyh-blog-psyhologa/.
6. Kim YK, Kim YJ, Maleku A, Moon SS. (2019, Apr 29). Typologies of Peer Victimization, Depression, and Alcohol Use among High School Youth in the United States: Measuring Gender Differences. *J Social Work in Public Health*. 34: 293–306. doi: 10.1080/19371918.2019.1606750.
 7. Liu TL, Hsiao RC, Chou WJ, Yen CF. (2021). Self-Reported Depressive Symptoms and Suicidality in Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Roles of Bullying Involvement, Frustration Intolerance, and Hostility. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 18: 7829. doi: 10.3390/ijerph18157829.
 8. Maiorosh AA. (2022). Suchasni doslidzhennia stresu ta yoho vplyv na psykhiku liudyny. Kvalifikatsiina robota zdobuvacha vyshchoi osvity osvitnoho stupenia «bakalavr». Lviv: 1–61. [Майорош АА. (2022). Сучасні дослідження стресу та його вплив на психіку людини. Кваліфікаційна робота здобувача вищої освіти освітнього ступеня «бакалавр». Львів, 1–61]. URL: <https://dSPACE.lvdvvs.edu.ua/bitstream/1234567890/4577/1/%D0%9C%D0%B0%D0%B9%D0%BE%D1%80%D0%BE%D1%88%20%D0%90.%D0%90.%20%D0%9A%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D1%96%D1%84%D1%96%D0%BA%D0%B0%D1%86%D1%96%D0%B8%D0%BD%D0%B0%20%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%B0.pdf>.
 9. Makarova V. (2023). Protu stresu u bulinhu: yak pratsiuie v shkolakh prohrama sotsialno-emotsiinoho ta etychno navchannia. [Макарова В. (2023). Проти стресу й булінгу: як працює в школах програма соціально-емоційного та етичного навчання]. URL: <https://nus.org.ua/articles/protu-stresu-j-bulingu-yak-pratsyuye-v-shkolah-programa-sotsialno-emotsijnogo-ta-etychnogo-navchannia/>.
 10. Ministerstvo nauky i osvity Ukrainy. (2019). Protydiia bulinhu. Vidpovidno do doslidzhennia YuNISEF. [Міністерство науки і освіти України. (2019). Протидія булінгу. Відповідно до дослідження ЮНІСЕФ]. URL: <https://mon.gov.ua/ua/tag/protidiya-bulingu>.
 11. MON Ukrainy. (2021, Nov 4). Mizhnarodnyi den borotby z nasylstvom i bulinhom u zakladakh osvity. [МОН України. (2021). 4 листопада — Міжнародний день боротьби з насильством і булінгом у закладах освіти]. URL: <https://mon.gov.ua/ua/news/4-listopada-mizhnarodnij-den-borotbi-z-nasilstvom-i-bulingom-u-zakladakh-osviti>.
 12. MON Ukrainy. (2023). Orhanizatsii, yaki zaimaiutsia problematu bulinhu v Ukraini. [МОН України. (2023). Організації, які займаються проблемами булінгу в Україні]. URL: <https://mon.gov.ua/ua/osvita/zagalna-serednya-osvita/protidiya-bulingu/orgaizaciyi-yaki-zajmayutsya-pitanniyami-buingu-v-ukrayini>.
 13. MON Ukrainy. (2023, May 30). Medychne obsluhovuvannia uchniv: oboviazky shkilnoi medsestry. [МОН України. (2023, трав 30). Медичне обслуговування учнів: обов'язки шкільної медсестри]. URL: <https://osvita.ua/school/reform/89274/>.
 14. News. Womo.ua. (2023). Bulinh u shkoli: skilky adminprotokoliv sklaly v 2023 rotsi. [News. Womo.ua. (2023). Булінг у школі: скільки адмінпротоколів склали в 2023 році]. URL: <https://womo.ua/buling-u-shkoli-skilki-adminprotokoliv-sklali-v-2023-rotsi/>.
 15. Osvitnii ombudsmen Ukrainy. (2023, Jun 06). Oboviazky ta vidpovidalnist osvitian za zdobuttia shkilnoi osvity v Ukraini. [Освітній омбудсмен України. (2023). Обов'язки та відповідальність освітян за здобуття шкільної освіти в Україні]. URL: <https://eo.gov.ua/obov-iazky-ta-vidpovidalnist-osvitian-za-zdobuttia-shkilnoi-osvity-v-ukraini/2023/06/06/>.
 16. Paduchak O. (2019). Bulinh. Velyka ukrainska entsyklopediia. Uniform resource locator (URL) — unifikovani pokazhchyk informatsiinoho resursu. [Падучак О. (2019). Булінг. Велика українська енциклопедія. Uniform resource locator (URL) — уніфікований показчик інформаційного ресурсу]. URL: <https://vue.gov.ua/булінг>.
 17. Pyniak L, Kolomiets V. (2023, May 15). U 2022 rotsi rizko zmeshylasia kilkist adminprotokoliv shchodo bulinhu. Chomu tak? Hromadske. [Пиняк Л, Коломієць В. (2023, Трав 15). У 2022 році різко зменшилася кількість адмінпротоколів щодо булінгу. Чому так? Hromadske]. URL: <https://hromadske.ua/posts/u-2022-roci-rizko-zmeshylasya-kilkist-adminprotokoliv-cherez-buling>.
 18. Shongwe MC, Dlamini LP, Simelane MS et al. (2021). Are there Gender Differences in the Prevalence and Correlates of Bullying Victimization Among in-School Youth in Eswatini? *J School Mental Health*. 13: 299–311. doi: 10.1007/s12310-021-09416-y.
 19. Smith AU, Reidy D. (2021, Dec). Bullying and suicide risk among sexual minority youth in the United States. *Prev Med*. 153: 106728. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106728.
 20. Tang JJ, Yu Y, Wilcox HC et al. (2020). Global risks of suicidal behaviours and being bullied and their association in adolescents: School-based health survey in 83 countries. *EClinicalMedicine*. February. 19: 100253. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.100253.
 21. Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. (2019, Aug. 27). Vplyv stresu na orhanizm dytyny. Chym mozhut dopomohty batky i koly varto zvertatysia do likaria. [Центр громадського здоров'я МОЗ України. (2019, Серп 27). Вплив стресу на організм дитини. Чим можуть допомогти батьки і коли варто звертатися до лікаря]. URL: <https://phc.org.ua/news/vplyv-stresu-na-organizm-ditini-chim-mozhut-dopomogti-batki-i-koly-var-to-zvertatysia-do>.
 22. UNICEF. (2018, Sep 6). Half of world's teens experience peer violence in and around school — UNICEF. New York. URL: https://youthendowmentfund.org.uk/reports/child-rent-violence-and-vulnerability-2022/?gclid=EAlalQobChMI0ObLvd2qgAMVGhF7Ch3t3ABDEAAAYASAAEgKJwwD_BwE.
 23. UNICEF. ESPAD. Ukraina. (2019). Bulinh ta kiberbulinh u pidlitkovomu seredovyschii. Statystychni dani shchodo bulinhu sered pidlitkiv Ukrainy. [UNICEF. ESPAD. Україна. (2019). Булінг та кібербулінг у підлітковому середовищі. Статистичні дані щодо булінгу серед підлітків України]. URL: <https://www.unicef.org/ukraine/bullying-cyberbullying-teens-Ukraine>.
 24. VR Ukrainy. (2022). Pro vnesennia zmin do Kodeksu Ukrainy pro administratyvni pravoporushennia shchodo zapobihannia ta protydii mobinhu (tskuvanniu). Zakon Ukrainy vid 01.12.2022 N 2806-IX. [ВР України. (2022). Про внесення змін до Кодексу України про адміністративні правопорушення щодо запобігання та протидії мобінгу (цькуванню). Закон України від 01.12.2022 № 2806-IX]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2806-20#Text>.

25. Vseosvita. (2021). 4 lystopada vidznachaiut Mizhnarodnyi den borotby z nasylstvom i bulinhom u zakladakh osvity. [Всеосвіта. (2021). 4 листопада відзначають Міжнародний день боротьби з насильством і булінгом у закладах освіти]. URL: <https://vseosvita.ua/news/4-lystopada-vidznachaiut-mizhnarodnyi-den-borotby-z-nasylstvom-i-bulinhom-u-zakladakh-osvity-46548.html>.
26. Waseem M, Nickerson AB. (2023). Bullying. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2023 May 3. PMID: 28722959. URL: <http://pubmed.ncbi.nih.gov/28722959/>.
27. WHO. (2020 Nov 19). Children: new threats to health. (Perehlianuto 10 hrudnia 2021 r.). URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-new-threats-to-health>.
28. Xiaou M, Jiatong L, Zengxin X. (2022). Effects of bullying forms on adolescent mental health and protective factors: a global cross-regional research based on 65 countries. *Int J Environ Res Public Health*. February. 19 (4): 2374. doi: 10.3390/ijerph19042374.
29. Zhong MT, Huang XC, Huebner ES, Tian LL. (2021, Nov 1). Association between bullying victimization and depressive symptoms in children: The mediating role of self-esteem. 294: 322–328. doi: 10.1016/j.jad.2021.07.016.
30. Zhu XX, Griffiths H, Eisner M et al. (2022). Developmental associations between bullying victimization and suicidal ideation and direct self-injurious behavior in adolescence and emerging adulthood. *J Child Psychol Psychiatry*. 63; 7: 820–828. doi: 10.1111/jcpp.13529.

Відомості про авторів:

Недоступ Ірина Степанівна — к. мед. н., доц. каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-8984-3850>.

Павликівська Богдана Михайлівна - к. мед. н., доц. каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-2489-1824>.

Мотрюк Віра Богданівна — к. мед. н., доц. каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-1041-0308>.

Лотовська Тетяна Валеріївна — к. мед. н., доц. каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-4380-8996>

Ткач Богдана Несторівна — асистент каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-5792-9302>

Федишин Лілія Любомирівна — асистент каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-1070-2543>

Осадець Наталія Богданівна — асистент каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-5677-2734>

Стаття надійшла до редакції 26.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.

Лук'янова Ірина Сергіївна (1967–2023)



Пішла з життя професор, доктор медичних наук Лук'янова Ірина Сергіївна.

ЛУК'ЯНОВА Ірина Сергіївна народилася 13.02.1967 в м. Києві в сім'ї видатного лікаря-педіатра, академіка О.М. Лук'янової (1922–2014). Доктор медичних наук (2003), професор (2008), лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки (2006), лікар ультразвукової діагностики вищої категорії.

У 1990 р. закінчила з відзнакою Київський медичний інститут ім. акад. О.О. Богомольця за спеціальністю «Лікувальна справа». Відтоді вчилася та працювала в ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», де закінчила ординатуру за спеціальністю «Кардіологія» (1990–1992 рр.). У 1995 р. захистила кандидатську дисертацію «Результати відновлювального лікування та тривалість термінів тимчасової непрацездатності у хворих, які перехворіли на прогресуючу стенокардію».

У 1996 р. перейшла до роботи в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», де стала першим засновником засад пренатальної кардіології в Україні. Від 2004 р. — завідувачка відділення променевої діагностики та пренатальної кардіології. Лікар ультразвукової діагностики

вищої категорії. Наукові дослідження: серцева недостатність у вагітних, пренатальна діагностика вроджених вад серця у плода та новонародженого, педіатрична радіологія. Була членом правління Української асоціації фахівців з ультразвукової діагностики. Завжди виступала з цікавими лекціями та доповідями на конгресах і науково-практичних конференціях. Співробітники інституту та інших закладів академії наук, особливо кардіохірургічного профілю, справедливо вважали її беззаперечним авторитетом у галузі пренатальної кардіології.

І.С. Лук'янова проводила цикли підвищення кваліфікації та тематичного удосконалення для лікарів ультразвукової діагностики, акушерів-гінекологів, неонатологів і педіатрів. Виховала велику плеяду фахівців з ультразвукової діагностики в акушерстві. Під її керівництвом захищено 2 докторські та 5 кандидатських дисертацій. Була членом спеціалізованої вченої ради (променева діагностика та променева терапія) при Національному університеті охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика та була опонентом при захисті багатьох дисертаційних робіт.

Ірина Сергіївна була керівником низки науково-дослідних робіт, що виконувалися в

Інституті. Результати її наукової творчості висвітлено в більш ніж 250 опублікованих працях, отримано понад 20 патентів.

За великі досягнення І.С. Лук'янова була нагороджена в 2006 р. Державною премією України в галузі науки і техніки за цикл робіт «Наукова розробка, організація і впровадження системи санаторно-курортного оздоровлення і лікування вагітних в Україні».

Керуючи великим відділенням, Ірина Сергіївна завжди була доброзичливим і принци-

повим керівником, прекрасним лікарем і науковцем. Багато уваги приділяла роботі з дисертантами, давала цінні поради молодим ученим у написанні наукових статей.

І.С. Лук'янова вела активну консультативну клінічну роботу, завдяки чому – врятовані життя багатьох вагітних жінок та їхніх новонароджених дітей.

Світла пам'ять про прекрасну людину, радіолога, вчену, педагога назавжди залишиться в наших серцях.

Основні праці

Значення аналізу варіабельності та порушень серцевого ритму у вагітних із кардіоваскулярною патологією. *Перинатологія та педіатрія*. 2006. № 1 (25).

Прогнозирование постнатальных результатов при различных эхографических вариантах некардиальных аномалий грудной полости плода. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. Т. 4, № 2 (12).

Особливості перебігу вагітності, раннього неонатального періоду та тактики хірургічного лікування при гілоплазії дуги аорти в новонароджених (результати власного досвіду). doi: 10.30702/ujcvs/20.3803/009037-043.

Неонатологія: підручник, у 3 т. / Т.К. Знаменська, Ю.Г. Антипкін, М.Л. Аряєв, І.С. Лук'янова [та ін.]: за ред. Т.К. Знаменської. Львів: Видавець Марченко Т.В., 2020. Т. 1, № 3.

Гемодинамічні предиктори перинатальних ускладнень у вагітних із гестаційним діабетом

(за даними ультразвукових досліджень). *Акушерство, гінекологія, генетика*. 2016. 1.

Значення ультразвукового дослідження на пізніх термінах вагітності для прогнозування раннього визначення невідкладних станів новонароджених. *PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE*. 2018. 2 (74): 52–56. <https://doi.org/10.15574/PP.2018.74.52>

Перинатальні предиктори та ультразвукова діагностика респіраторних порушень у новонароджених. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*. 2021. 2: 7–16. doi:10.37336/2707-0700-2021-2-1.

Pathology of provisional organs, complications of pregnancy and labor, and the condition of newborn with congenital defects of the urinary and nervous system. *Перинатологія і Педіатрія*. 2022. 3 (91): 15–21. doi: 10.15574/PP.2022.91.15.



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER

#Ukraine_support WTD 2024

Шановний колего!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

**Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!**

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org

V МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
18–19 листопада 2023 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

V міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com