

УДК: 618.3-06:[616.9:578.822]:618.33
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.13

РИЗИК ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ ВНАСЛІДОК ПАРВОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ПОПЕРЕДЖЕННЯ

**В. В. Біла^{1,2}, Н. П. Бондаренко²,
В. М. Тишкевич¹, Я. М. Вітовський²,**

Т. В. Цапенко², С. В. Осадчук²
Перинатальний центр¹ м. Києва, Національний
медичний університет імені О. О. Богомольця²
(м.Київ, Україна)

Резюме

Перебіг вагітності у інфікованих жінок в умовах ендемічних та епідемічних ситуацій пов'язаний з високим ризиком перинатальних втрат. Проте специфічної етіотропної терапії парвовірусної інфекції не існує. Недостатня реєстрація клінічних форм інфікування, можливий субклінічний або безсимптомний перебіг під час вагітності, відсутність чітких показань для обстеження вимагають впровадження ефективних методик, спрямованих на попередження негативного наслідку парвовірусної інфекції під час вагітності. Безперечно, в умовах сучасних медичних досягнень, здобуття нових знань щодо впливу парвовірусної інфекції дозволяє провести ранню діагностику ПВ19 у вагітних жінок. Зростаюча доступність такої процедури, як внутрішньоутробне переливання еритроцитарної маси, значно поліпшила прогноз щодо виживання для плодів з неімунною водяною, індукованою ПВ19, проте має багато суперечливих даних, оскільки цей спосіб лікування не забезпечував у повній мірі упередження загибелі плоду. Це зумовило необхідність визначення та розробки критеріїв ефективності для даного методу лікування. Таким чином, з огляду на неухильне зростання частоти перинатальних втрат плода внаслідок парвовірусної інфекції, на сьогоднішній день не є вирішеними проблеми клінічного перебігу вагітності та прогнозування наслідків парвовірусної інфекції для плода у різних термінах вагітності, алгоритм ведення вагітності при можливому інфікуванні ПВ19 є актуальним вивчення цього питання. Вище викладене стало обґрунтуванням для проведення даного наукового дослідження.

Мета роботи – зниження частоти перинатальних втрат внаслідок внутрішньоутробного інфікування шляхом розробки алгоритму тактики ведення вагітності при парвовірусній інфекції.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилось у рамках науково-дослідної теми кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця “Відновлення та збереження репродуктивного здоров'я і якості життя жінки в сучасних умовах при акушерській і гінекологічній патології” (№ держреєстрації 0113U007336). Задля вирішення поставленої мети було виконане скринінгове обстеження 1090 вагітних жінок з метою виявлення материнської вразливості до парвовірусної інфекції. Об'єм обстеження охоплював жінок, які мали симптоматику вірусного захворювання під час вагітності або високий ризик контакту з інфікованими (працювали в галузі охорони здоров'я, дитячих закладах, вдома мали дітей до 14 років). На другому етапі дослідження, була сформована основна група зі 129 пацієнток із позитивним результатом обстеження на парвовірус В19. Проаналізовано подальший перебіг вагітності, спосіб розродження та перинатальні наслідки у даних жінок. За висновком комісії з біоетики № 1 від 30.02.2020 року матеріали дослідження відповідають вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством та чинним нормативно-правовим актам України, вимогам Етичного кодексу лікаря України.

Результати дослідження. На підставі результатів дослідження вагітних жінок з групи ризику інфікування встановлено, що частота виявлення парвовірусної інфекції в структурі акушерської патології становить – 11,8%. Особливо високий показник перинатальної смертності при реалізації неімунної водянки плода внаслідок інфікування парвовірусом В19, що є 108,6%. Розроблено алгоритм тактики ведення вагітних жінок, який дозволив зменшити частоту перинатальних втрат при парвовірусній інфекції завдяки завдяки ранній діагностиці даної патології серед вагітних жінок з високим ризиком інфікування, серійному визначенню показників альфа-фетопротеїну в материнській крові, щотижневому ультразвуковому контролю за станом плода з доплерометрією кровоплину у СМА та венонній протоці плода протягом 10 тижнів. При маніфестації розвитку тяжкої фетальної анемії у плода з неімунною водяною проводили сеанси внутрішньоутробної гемотрансфузії, оптимально у 23-25 тижнів вагітності. Ефективність виконання гемотрансфузії плода з неімунною водяною внаслідок ПВ19 буде успішною за дотриманням таких критеріїв, а саме: вірусне обтяження в пуповинній крові не перевищує $4 \times 10 \times 5$ МО/мл, тах ПСШК СМА – $1,95 \pm 0,4$ МоМ, гестаційний термін – $24 \pm 1,0$ (23-25) тижнів, нормальні показники кровоплину у венонній протоці плода, відсутні ехографічні ознаки міокардиту. Застосування внутрішньоутробної гемотрансфузії плоду з неімунною водяною внаслідок парвовірусної інфекції у II триместрі вагітності, було успішним 72,7% ($p=0,005$). У разі виявлення, як компенсованого, так і декомпенсованого порушення в артерії пуповини, в терміні 27-32 тижні при наявності порушень кровоплину у венонній протоці проводили завчасне розродження шляхом кесарського розтину.

Висновки. Ведення вагітності за розробленим алгоритмом у порівнянні з рутинним веденням вагітності знижує відносний ризик антенатальної загибелі плода на 21% ($p=0,590$), ризик ранньої неонатальної смертності на 84% ($p=0,003$), ризик перинатальної смертності на 77% ($p=0,0004$). Отримані дані засвідчують переважачу ефективність запропонованого алгоритму.

Ключові слова: перинатальна смертність, внутрішньоутробне інфікування (ВУІ), парвовірусна інфекція (ПВ19), неімунна водянка плода (НВП)

Вступ

Серед причин смертності новонароджених упродовж останніх років внаслідок ВУІ (внутрішньоутробного інфікування) посідає одне з чільних місць, обумовлюючи від 11 до 45% дитячих втрат. Ризик ВУІ плода коливається значною мірою – від 0,01 до 75%, що зумовлено видом і типом збудника, характером інфекції в матері, супутньою патологією. Аналізуючи динаміку перинатальної смертності за останнє десятиріччя, нами виявлено зменшення цього показника в 2,6 рази, завдяки удосконаленню лікувально-діагностичних методів, проте загальний рівень зареєстрованої перинатальної смертності в Україні в 1,5 рази вищий за європейські показники [3,4,5, 20,22].

Згідно з Клінічним протоколом з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції» № 906 від 27.12.2006 р., перинатальними інфекціями вважаються захворювання плода або новонародженого, що виникають внаслідок гематогеної, амніальної, висхідної або низхідної інфекції в пізньому фетальному періоді (після 22-го тижня гестації) з клінічними проявами захворювання протягом раннього неонатального періоду. Одним із провідних факторів захворюваності та смертності в пери- та неонатальному періодах розвитку плода та новонародженого є парвовірусна інфекція (ПВ19). ПВ19-інфекція зустрічається приблизно у 8% загиблих плодів з неімунним набряком і у 27% плодів без вад розвитку [1,18,28]. Вірогідний ризик загибелі плода при цьому захворюванні вище, оскільки випадки безсимптомної інфекції у вагітних й досі не враховують, що спонукало нас до проведення проспективного та ретроспективного скрінінгового дослідження на парвовірусну інфекцію у вагітних жінок з ризиком ВУІ [17,23]. Діагностика парвовірусної інфекції досить суперечлива, низка робіт підтверджують високий рівень серонегативності по IgM до парвовірусу у вагітних жінок інфікованих В19. За даними літератури рівень серонегативності Ig M у інфікованих парвовірусом жінок варіював від 14-62%. Для вдосконалення серологічних методів була застосована та оцінена нова тестова система «rescombine parvovirus», яка базується на використанні рекомбінантних антигенів. Дана система поєднує переваги твердо фазного імуоферментного аналізу та Вестерн-блот методики. [24,25]

За даними сучасної літератури, вертикальна передача парвовірусу В19 від матері до плоду відбувається у 25-55% [6,10]. Механізм розвитку неімунної водянки внаслідок парвовірусу, довго залишався нез'ясованим. Гістологія ембріонів, інфікованих парвовірусом, показала значне зменшення еритропоетичних островців у паренхімі печінки. Вчені зробили висновок, що вплив ПВ19 може бути небезпечним для гемопоетичної системи плода, оскільки кількість незрілих попередників еритроцитів та інтенсивність гемопоезу плода в 3-5 разів перевищують дорослу форму гемопоезу у плода з тяжкою фетальною анемією (ФА) [14,21,31]. Цитоморфологічні дослідження плаценти та тканини серця інфікованих

загиблих плодів доводять, що ПВ19 має цитолітичний вплив на ендотеліальні клітини плаценти, викликає апоптоз клітин трофобласту, вражає печінку плода, а також є чинником фетального міокардиту [9,15]. Внаслідок ураження ланок кровоутворення у плода розвивається стійка лейкопенія за рахунок різкого зменшення нейтрофілів та тромбоцитопенія [16]. Водночас, розвиток водянки плода (hidropsfetalis) посилюється гіпоальбумінемією на фоні печінкової недостатності. Серцева недостатність пов'язується з розвитком тяжкої гіпоксії, а також ураженням серцевого м'яза [2]. Іноді у новонароджених, інфікованих під час вагітності, виявляються кальцинати у внутрішніх органах, в тому числі у ЦНС[27].

Очевидно, ризик загибелі плода є найбільшим, коли інфекція з'явилася до 20-го тижня вагітності, це пояснюється перевагою незрілих попередників еритропоезу характерною для цього гестаційного віку, оскільки існування життя еритроцитів екстрамедулярного походження, є, зрозуміло, коротшим, ніж червоних тілець на стадії гемопоезу в кістковому мозку. Велику роль відіграє фактор імунної відповіді плода, оскільки на 27-28 тижні вагітності міелопоєз згасає та посилюється лімфопоєз. Відомо, що кількість лімфоцитів у плода збільшується по мірі збільшення терміну гестації. Вміст лімфоцитів до 22-27 тижня вагітності вже складає 10%. Екстрамедулярний гемопоєз у плода триває до 24 тижня вагітності, потім поступово збільшується кількість гемопоетичних стоволових клітин у кістковому мозку, що значною мірою сприяє виживанню плодів [12].

Оскільки, тільки в 1/3 випадків неімунної водянки плода, внаслідок парвовірусу В19, спостерігається спонтанне одуження, числені наукові дослідження були спрямовані на вдосконалення лікарняних заходів щодо запобігання втрати інфікованих плодів. У 1998 році внутрішньоутробна трансфузія еритроцитів була застосована, як метод терапії тяжкої форми ФА при парвовірусній інфекції з персистенцією вірусної ДНК в материнській крові при невизначених серологічних тестах. А. Z. Al-Riyami та низка інших авторів зазначили, що у випадках парвовірусного інфікування зазвичай проводиться обмежений курс внутрішньоматкової терапії, оскільки цей спосіб лікування не забезпечує повною мірою упередження загибелі плода від інфікування та має багато ризиків щодо збереження вагітності. Загальний коефіцієнт виживання плодів з неімунною водянкою становив 61,5% [7,11]. Згідно з даними інших досліджень, успіх при внутрішньоутробному переливанні крові може досягати 84%. Коефіцієнт неврологічного розвитку в цих дітей варіювався в межах 2-х стандартних відхилень нормальної популяції та перевищував одне стандартне відхилення у трьох дітей [30] Ці дані свідчили на користь застосування внутрішньоутробної трансфузії еритроцитів для корекції фетальної анемії, викликаной ПВ19-інфекцією.

Нажаль, на сьогоднішній день специфічної етіотропної терапії парвовірусної інфекції у матері не існує. В залежності від клінічної форми парвовірусної

інфекції В19 проводиться посиндромна терапія (нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїдні препарати, трансфузія еритромаси) [23, 26, 29]. При ураженні нервової системи, міокардиті, гепатиті лікування проводять шляхом внутрішньовенного введення людського імуноглобуліну [8, 13].

Недостатня реєстрація клінічних форм інфікування, можливий субклінічний або безсимптомний перебіг інфекції у матері під час вагітності, відсутність чітких показань для обстеження вимагають більш детального контролю перинатальних наслідків парвовірусної інфекції та впровадження ефективних методик для їх запобігання.

Мета дослідження: зниження частоти перинатальних втрат внаслідок внутрішньоутробного інфікування шляхом розробки алгоритму тактики ведення вагітності при парвовірусній інфекції.

Методи та матеріали

Дослідження було проведено в 2 етапи, шляхом проспективного та ретроспективного аналізу. На

першому етапі було проведено скринінгове обстеження 1090 вагітних жінок з метою знайти материнську вразливість до парвовірусу В19. Об'єм обстеження охоплював жінок, які мали симптоматику вірусного захворювання під час вагітності, високий ризик контакту з хворими на інфекційну еритему (працювали в галузі охорони здоров'я, дитячих закладах, вдома мали дітей до 14 років). Діагностику (ПВ19) проводили ПЛР (inrealtime) у комплексі з імуноферментним аналізом вмісту IgM та IgG до ПВ19 за методикою Імуноблот та ELISA.

На другому етапі було відібрано інфікованих парвовірусом 129 (11,8%) жінок, яких було розподілено на 3 основні групи відповідно до триместру вагітності – I, II та III. Ці групи поділено на підгрупи за наявністю клінічної симптоматики ПВ19 інфекції у відповідно на два варіанти: на два варіанти: “а” – асимптомного перебігу вірусної інфекції у матері (Ia, IIa, IIIa); “б” – з материнською симптоматикою гострого вірусного захворювання (Iб, IIб, IIIб) (табл. 1)

Таблиця 1

Розподіл основної групи залежно від клінічної симптоматики парвовірусу 19 і терміну гестації

Групи за клінічною формою прояву ПВ19	I триместр вагітності (n=45)		II триместр вагітності (n=48)		III триместр вагітності (n=36)		Загалом (n=129)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Асимптомна (“а”)	6	33,3	19 p<0,01	39,6	30 p<0,01 p1<0,01	83,4	45	42,6
Симптомна (“б”)	39	86,7	29 p<0,01	60,4	6 p<0,01 p1<0,01	16,6	74	57,4

Примітка. n – кількість спостережень у певній групі; p – вірогідність точного критерію Фішера порівняно з I триместром вагітності; p1 – вірогідність значущості точного критерію Фішера порівняно з II триместром.

Контрольну групу склали 90 здорових вагітних жінок у різних триместрах вагітності, з нормальним перебігом вагітності, не інфіковані TORCH, по 30 вагітних жінок в кожній підгрупі відповідно триместру (Iк, IIк, IIIк). У роботі аналізували зміни рівня концентрації АФП в материнській сироватці крові при інфікуванні, показники клітинного та гуморального материнського імунітету, щотижнево проводили ультразвуковий контроль стану плода, не пізніше 4 тижнів від встановленого інфікування матері з визначенням пікової систолічної швидкості кровоплину середньої мозкової артерії плода та у венозній протоці протягом 10 тижнів до повного покриття IgG до ПВ19. При неінвазивній діагностиці тяжкої анемії у плода з НВ (ПСШК СМА $\geq 1,5$ МоМ) рекомендували кордоцентез, при Нт ≤ 30 – внутрішньоутробну гемотрансфузію плоду. Процедуру внутрішньоутробної гемотрансфузії (ВГТ) виконано у 11 випадках розвитку НВП, за методикою, регламентованою протоколом наказу МОЗ України № 255 (2006). Середній гестаційний термін плода при виконанні $24 \pm 1,0$ тижнів. Показами до проведення кордоцентеза були ПСШК СМА плода понад 1,5 МоМ та полісерозит/водянка плода. Під час проце-

дури набирали зразки для визначення Нв, Нст, кількості тромбоцитів та ретикулоцитів плода, а також ПЛР на ПВ19. У терміні вагітності понад 24+0 тижні перед проведенням кордоцентезу чи внутрішньоутробної гемотрансфузії проводили введення бетаметазону (12 мг двічі через 24 години). За день до операції замовляли еритроцитарну масу, що відповідає таким критеріям: перша (0) група крові, резус-негативна, гематокрит не менше 80%, в ідеалі лейкофільтрована. Показами виконання ВГТ вважається зниження гемоглобіну менше 100 г/л або гематокриті плода < 30%. Критерієм досягнення успіху був гематокрит плода, що відповідає 45-50%. Формула для визначення необхідного об'єму крові для переливання: Об'єм(мл) = (Бажаний рівень Нв – реальний Нв плода) \times фето-плацентарний об'єм крові / Нв донорської крові = бажаний рівень Нв.

У виборі терміну розродження орієнтувалися на ранні (збільшення пульсаційного індексу 95 процентиль) та пізні (реверсний кровоплин) ознаки порушення кровоплину у венозній протоці плода. Перинатальні наслідки розглянуто з точки зору ефективності лікування НВП шляхом ВГТ. Порівнювався стан народжених малюків у вагітних жінок, які мали симп-

томатику парвовірусної інфекції під час вагітності, порівняно з асимптомним перебігом інфекції в матерів і контрольною групою. Гестаційний термін при розродженні вагітних жінок основної групи коливався в межах 27-40 тижнів, середній термін пологів складав 35,7 тижнів. Був проаналізований стан у 82/129 малюків, народжених від жінок основної групи, порівняно з 87/90 народжених з контрольної групи

На підставі отриманих результатів дослідження, розроблена тактика ведення вагітності при ПВ19 інфікуванні. Результати спостережень та обстеження кожної вагітної жінки заносили в розроблену індивідуальну карту та в електронну таблицю в програмі MS Excel. Статистичний аналіз проводили з використанням ліцензійної версії статистичного пакету Stata 12. На першому етапі аналізу оцінювали характер розподілу досліджуваних параметрів з метою визначення оптимальних алгоритмів статистичного аналізу. Описова статистика для якісних параметрів представлена у вигляді абсолютних величин та їх розподілу (частки, %). Кількісні ознаки представлено узагальнюючими характеристиками з оцінкою варіабельності: середнє значення (M), стандартне відхилення (SD) ознак, що мають розподіл близький до нормального, медіана (Me) і міжквартильний розмах (25-й і 75-й перцентилі) для відмінного від нормального розподілу ознак. Порівняння двох груп за кількісними ознаками при відповідності первинних даних параметрам нормального розподілу (оцінка за критерієм Шапіро-Уїлка), проводили з використанням t-тесту. При не відповідності даних параметрам нормального розподілу порівняння груп проводили за критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney). При порівнянні трьох вибірок використовували критерій Краскела-Уолліса. Для порівняння розподілів характеристик якісних параметрів використовували критерій Хі-квадрат (χ^2). При частотах менше 5 застосовувався двосторонній точний критерій Фішера p (Fisher exact p) та при розрахунку показників відносного ризику поправку Haldane-Anscombe при числі випадків «0» в одній з груп. Оцінка відносного

ризиків проводилась шляхом визначення показника відношення шансів (OR) та 95% довірчого інтервалу. Статистичну вірогідність результатів порівняльного аналізу оцінювали з рівнем ймовірності похибки першого роду до 5% ($p < 0,05$) та похибки другого роду до 20%.

Проведення дослідження погоджене Етичним комітетом НМУ імені О. О. Богомольця, протокол № 1 від 13.02.2020 року.

Дослідження здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки на проведення діагностики й лікування.

Результати дослідження та їх обговорювання

Особливості перебігу вагітності при інфікуванні ПВ19 характеризувались зростанням явищ загрози викидня, частоти хибних перейм, розвитком плацентарної дисфункції, НВП та затримки росту плода. Ускладнений перебіг вагітності, у інфікованих ПВ19 жінок має місце у 83,7% (108) проти 8,9% (89) в групі без інфікування. Відносний ризик інфікування при ускладненому перебігу вагітності – OR=52,33 (31,19-87,77). Встановлено, що парвовірусна інфекція супроводжується збільшенням несприятливих наслідків гестації: вагітністю, що не розвивається, мимовільними викиднями у 20,9% (27/129), вадами розвитку плода у 4,6% (7/129), неімунної водянки плода у 27,9% (36/129). Частота передчасних пологів у вагітних жінок з парвовірусною інфекцією зростає в 2,2 рази, плацентарної недостатності в 1,8 рази, ЗРП в 1,5 рази по відношенню до неінфікованих вагітних жінок.

Результати перинатальних втрат ПВ19-інфікування у вагітних жінок дослідних груп показали, що антенатальна загибель плода відбувалася в 14,9% (7/47) при наявності у матері клінічної симптоматики гострого ПВ19 захворювання та 4,1% (2/48) при асимптоматичному клінічному перебігу материнської інфекції за відсутності в контрольній групі (табл. 2).

Таблиця 2

Перинатальні втрати у вагітних жінок досліджувальних груп

Показник	Групи Іб, ІІб, ІІІб	Групи Іа, ІІа, ІІІа	Групи Ік, ІІк, ІІІк
Антенатальна загибель плода	14,9% (7)	4,1% (2)	0
Рання неонатальна загибель плода	20,6% (7)	0	0
Загалом у групах	29,8% (14)	4,1% (2)	0

Загалом частота перинатальних втрат була суттєво вищою в групі Симптомні (29,8%; 14), ніж Асимптомні (4,1%; 2) ($p=0,0006$; OR=10,4 (2,1-98,2)).

Показник перинатальної смертності внаслідок інфікування ПВ19 становив 124%, що є достатньо вагомим показником у структурі перинатальної смертності порівняно з іншими чинниками.

Гестаційний термін при розродженні інфікованих вагітних жінок основної групи коливався в межах 27-40 тижнів, середній термін пологів складав 35,7 тижнів. Було проаналізовано стан у 82/129 малюків, народжених від жінок основної групи, порівняно з 87/90 народжених з контрольної групи. Структура порушень

стану і захворюваність новонароджених представлені в табл. 3. Результати наслідків ПВ19 для новонароджених показали, що асфіксія виникала у 20,7% (17/82) новонароджених дітей від жінок основної групи, порівнюючи з симптоматикою гострої вірусної інфекції (29,4%; 10/82), при асимптоматичі ПВ19 (14,6%; 7) та новонароджених у контрольній групі здорових жінок (1,15%; 1/87). Основною причиною асфіксії при народженні були розвиток неімунної водянки плода (14,6%; 12/82) та затримки росту плода (29,3%; 24/82). Рання неонатальна смерть відбулась у 8,5% (7/82) новонароджених з неімунною водянкою, що розвивалася на тлі гострої клінічної симптоматики ПВ19 у вагітних жінок.

Таблиця 3

Структура порушень стану та захворюваність новонароджених у дослідних групах

Ускладнення раннього неонатального періоду	Новонароджені від матерів з асимптоматикою ПВ19 під час вагітності (48)	Новонароджені від матерів із симптоматикою ПВ19 під час вагітності (34)	Контрольна група, здорові жінки (87)
Асфіксія	14,6% (7) OR=14,8(1,7-676) p=0,0014*	29,4% (10) OR=35,8(4,5-572,0) p=0,0001*	1,15% (1)
ЗРП	31,2% (15) OR=19,3 (4,1-179,0) p=0,0001*	26,5% (9) OR=15,3(2,8-150,2) p=0,0001*	2,3% (2)
НВП	6,2% (3)	26,5% (9)	0
Сепсис	0	8,8%(3)	0
Міокардит	0	5,9%(2)	0
Рання неонатальна смерть	0	20,6% (7)	0

Результати проведеного дослідження стану плода при інфікуванні ПВ19 показали, що неімунна водянка, може реалізуватись на різних термінах гестації. Детальна сонографія, ехокардіографія, лабораторні показники й інвазивні процедури (амніо-кордоцентез) доводили, що парвовірусна інфекція під час вагітності розвиває внутрішньоутробну симптоматику НВП в більшості випадків на тлі фетальної анемії. НВП, інфікованого. Ехографічно розвиток НВП базувався на тлі фетальної анемії або фетального міокардиту, та супроводжувався багатоводдям, плацентамегалією, гепатоспленомегалією у плода. Навіть помірна фетальна анемія у плода, інфікованого ПВ19, завжди супроводжувалась розвитком НВП, що є відмінним від гемолітичної анемії при ізосенсибілізації матері за резус-фактором. Визначення ПСШК СМА $\geq 1,5$ МоМ демонструвала розвиток тяжкої ФА (RR 7,22 (5,8-9,55) при CI 95%). Порушення венозного кровотоку у ВП (відсутня/зворотна а-хвиля) так само, як і в артеріях пуповини, тісно були пов'язані з репродуктивними та перинатальними втратами під час вагітності, ускладненої ПВ19-інфікуванням плода. Ультразвуковим предиктором розвитку застійної серцево-судинної недостатності в плода була поява реверсної хвилі кровотоку (а-реверс) у венозній протоці в момент скорочення передсердя, а також поглибленої та в кінцевому випадку реверсної фази ІВР. Очевидно, що вірус не обмежується враженням системи крово-

творення плода, а також здатний вражати клітини ендотелію плода та кардіоміоцити, що супроводжується ендотеліїтом з виразним розвитком полісерозиту та дилатційно-кардіомегалією. Слід зауважити, що розвиток дилатційно-кардіомегалії зі змінами кровотоку у ВП є основним загрозливим фактором розвитку застійної серцево-судинної недостатності, що впливає на перинатальні втрати при ВУІ плода ПВ19. Предиктором розвитку НВП є АФП. Серійне визначення рівнів концентрації АФП в материнській сироватці крові характеризує підвищення концентрації АФП до рівнів $\geq 2,5$ МоМ за $(2,5 \pm 0,5)$ 2 тижні до реалізації НВП на тлі тяжкої фетальної анемії. При встановленні тяжкої анемії в плода за доплерометричними показниками (МоМ $\geq 1,5$) проводили кордоцентез, при $Ht \leq 30$ були проведені сеанси внутрішньоутробного переливання крові плоду. Запропонований метод лікування НВП за допомогою ВГТ є високоефективним у II триместрі вагітності, при дотриманні ключових параметрів, які необхідно контролювати при ультразвуковому дослідженні плода: доплерометрія кровотоку у середній мозковій артерії, розвиток дилатційної кардіомегалії зі змінами кровотоку у венозній протоці, оскільки розвиток внутрішньоутробної серцевої декомпенсації є основним загрозливим фактором, що впливає на перинатальні наслідки при ВУІ плода ПВ19. Для проведення сеансу ВГТ треба розглядати критерії, як-от тривалість інфікування, термін вагітності, симптоматика інфікування ПВ19 матері, показники віремії, компенсаторні можливості плода за доплерометричними показниками.

Таблиця 3

Критерії ефективності внутрішньоутробної гемотрансфузії при неімунній водянці плода, індукованої парвовірусом В19

Показник	Ефективно	Неефективно	Критерії ефективності
Вірусна ДНК в пуповинній крові (медіана)	$3,5 \times 10^4$ МО/мл	$8,2 \times 10^7$ МО/мл	$< 4 \times 10^5$ МО/мл
ПСШК СМА	$1,8 \pm 0,3$ МоМ	$2,2 \pm 0,3$ МоМ	$1,95 \pm 0,04$ МоМ
Термін вагітності	$24 \pm 2,0$	≤ 22 X ≥ 27	23-25
Характер кровотоку у ВП	Норма	Реверсний	Норма

При дотриманні даного режиму можна сподіватися на сприятливі перинатальні наслідки в більшості інфікованих плодів, навіть у випадку тяжких форм анемії. Використання доплерометричного дослідження кровотоку у ВП в плода з НВП, індукованою ПВ19, досить корек-

тно відображає тяжкість гіпоксичного ураження плода (розвиток серцевої недостатності) та дозволяє спрогнозувати інтервал часу його антенатального життя. В ході проведеного дослідження отримані такі варіанти наслідків НВП індукованої ПВ19: самостійна внутріш-

ньоутробна редукція НВП відбувається у 8,3% (3/36); летальність у 58,3% (21/36) з них – в I триместрі у 100%, в II триместрі у 41,7%, в III триместрі – 5,6%; успішно пролікованих НВП 33,4% (12/36) з них – завдяки проведенню ВГТ II триместрі сприяло виживанню 72,7% (8/12), успішне лікування НВП в III триместрі після

дострокового розродження у 33,3% (4/12). Порівнюючи отримані дані проведеного дослідження, можна зробити висновок, що запропонований алгоритм тактики ведення вагітності (рис. 1) при парвовірусному інфікуванні сприяє виживанню плода з неімунною водяною у 80% проти 14,3% у разі рутинного ведення вагітності.

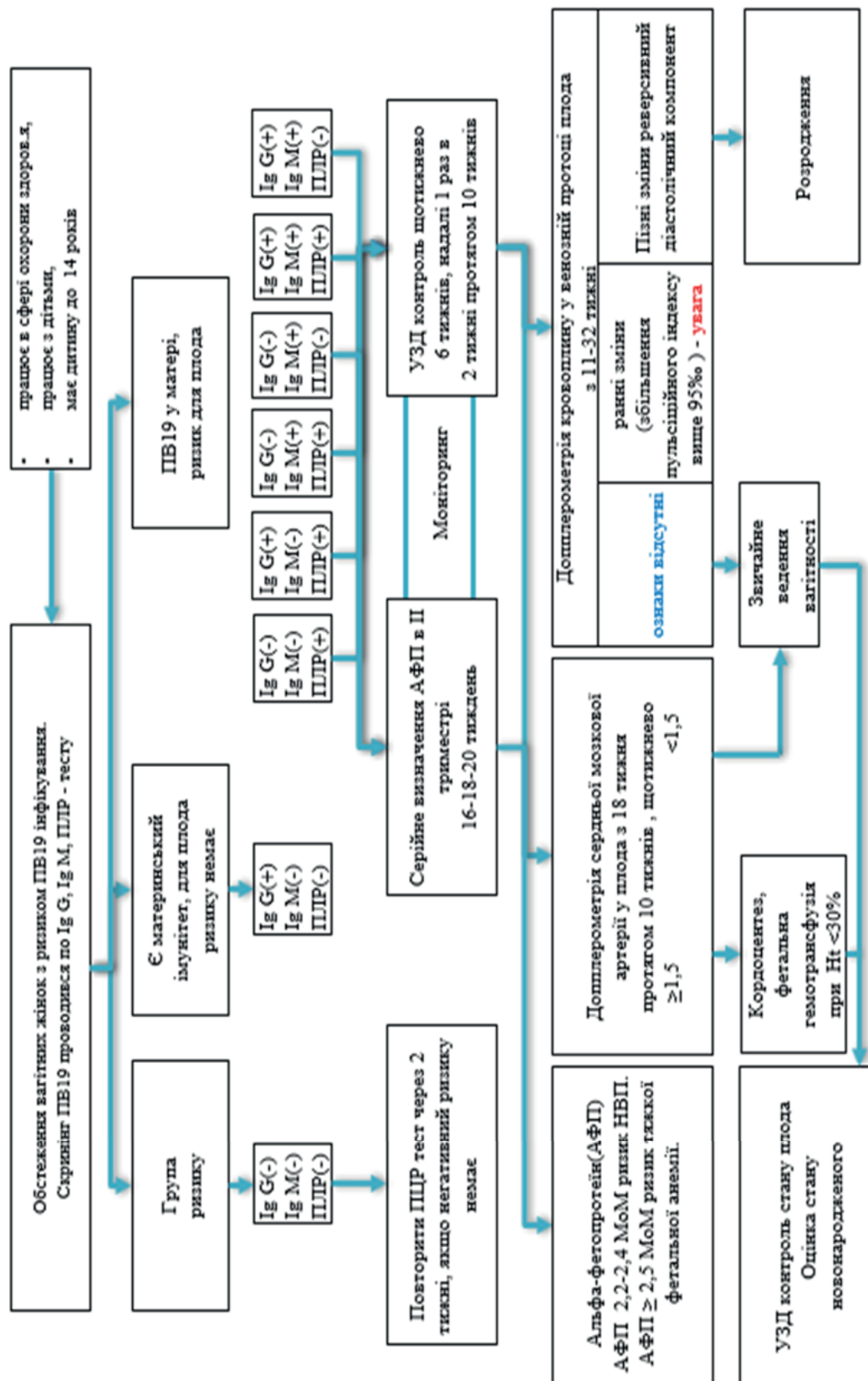


Рис. 1. Алгоритм тактики ведення вагітних жінок з парвовірусною інфекцією.

Критичну швидкість кровоплину у венозній протоці доцільно визначати в разі виявлення компенсованого тадекомпенсованого порушення у артерії пуповини, в терміні 27-32 тижні за наявності зворотного кровотоку у ВП, розродження є альтернативою внутрішньоутробній загибелі плода. При реалізації НВП в III триместрі виконувалось дострокове розродження,

шляхом кесарського розтину. Ведення вагітності за розробленим алгоритмом порівняно з рутинним веденням вагітності знижує відносний ризик антенатальної загибелі плода на 21% ($p=0,590$), ризик ранньої неонатальної смертності на 84% ($p=0,003$), ризик перинатальної смертності на 77% ($p=0,0004$), що засвідчує переважачую ефективність алгоритму (табл. 4)

Таблиця 4

Перинатальні наслідки неімунної водянки плода при веденні інфікованих вагітних жінок основної за розробленим алгоритмом тактики дії порівняно з рутинним веденням вагітності

Наслідок	Ведення вагітності за розробленим алгоритмом (n=15)	Рутинне ведення вагітності (n=14)	Відносний ризик RR (95% ДІ)	Ефективність алгоритму, 100%*(1-RR), Еф, p
Антенатальна загибель плода	20,0% (3)	28,6% (4)	0,79 (0,3-2,0)	Еф=21% P=0,590
Рання неонатальна смертність	0	50,0% (7)	0,16 (0,02-1,0)	Еф=84% P=0,003*
Перинатальна смертність	20,0% (3)	85,7% (12)	0,23 (0,08-0,66)	Еф=77% P=0,0004*

Примітка. Ефективність алгоритму – зниження відносного ризику перинатальних наслідків (%); * – $p<0,05$.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів щодо комерційних чи фінансових відносин з організаціями та/або фізичними особами.

Висновки:

Визнано, щоперебіг вагітності у інфікованих жінок в умовах ендемічних та епідемічних ситуацій пов'язується з високим ризиком перинатальних втрат. Враховуючи, що на сьогодні ще не впроваджена вакцинація проти людського ПВ19, нами були розроблені та запропоновані профілактичні заходи для запобігання інфікування ПВ19 під час вагітності, які полягають у дотриманні протиепідемічних захисних мір та проведенні ранньої діагностики інфекційного захворювання, а саме:

1. Для ранньої діагностики парвовірусної інфекції у вагітних жінок доцільно застосовувати імуноферментний метод (Імуноблот) в комплексі з ПЛР-тестом.

2. Вагітним жінкам, які мають клінічну симптоматику інфекційної еритеми під час вагітності, або їхня дитина – рекомендовано проводити обстеження одночасно на краснуху та парвовірусну інфекцію.

3. При підтвердженні інфікування ПВ19 під час вагітності рекомендовано проводити щотижневий ультрасонографічний контроль за станом плода протягом 10 тижнів віж встановленого інфікування у матері. Доплерометричний моніторинг кровотоку за визначенням ПСШК СМА у плода розпочинають з 18 тижнів вагітності. При діагностиці тяжкої фетальної анемії (ПСШК СМА $\geq 1,5$ МоМ) у плода з неімунною водяною в II триместрі, слід направити пацієнтку до спеціаліста для виконання внутрішньоматкового переливання крові.

4. В II триместрі вагітності, для прогнозування високого ризику розвитку НВП рекомендовано проводити серійне визначення рівнів АФП (16-18-20 тиждень

вагітності) – інтервалом 2 тижні. Доведено, що підвищення рівня концентрації АФП у материнській крові $\geq 2,5$ МоМ передують розвитку НВП на фоні тяжкої фетальної анемії індукованої ПВ19.

5. Враховуючи високий ризик розвитку серцевої декомпенсації при розвитку НВП на тлі тяжкої фетальної анемії або фетального міокардиту, проводити контроль кровоплину у венозній протоці плода. Реверсний кровоток у венозній протоці як маркер антенатального дистресу доцільно визначати у разі виявлення, як компенсованого так і декомпенсованого порушення в артерії пуповини у плода з неімунною водяною.

6. Критеріями ефективності ВГТ для лікування НВП індукованої ПВ19 є: вірусне обтяження пуповинної крові не перевищує 4×10^5 МО/ml, max ПСШК СМА – (1,95 \pm 0,4) МоМ, гестаційний термін – (24 \pm 1,0) (23-25) тиждень, нормальні показники кровотоку у венозній протоці плода, відсутні ехографічні ознаки міокардиту.

7. Ранні зміни кровотоку у венозній протоці (збільшення пульсаційного індексу вище 95 перцентиль) та пізні (поява нульового або реверсного кровоплину у венозній протоці плода) є критеріями, на які доцільно орієнтуватись у виборі терміну розродження та надання інтенсивної допомоги новонародженому з НВ, яка полягає в дренаванні серозних порожнин, переливання сумісної еритроцитарної маси.

Безперечно, що в умовах сучасних медичних досягнень, здобуття нових знань та настороженість лікарів щодо парвовірусної інфекції дозволить провести ранню діагностику ПВ19 у вагітних жінок та вчасно розробити акушерську тактику ведення, направлену на попередження негативного наслідку інфікування для плода. Великим здобуттям майбутнього буде розробка та втілення адаптованої для людини вакцини проти ПВ19.

Література:

1. Біла ВВ, Тишкевич ВМ, Бондаренко НІ, Трохименко АО. Неімунна водянка плода у третьому триместрі: досвід діагностики, тактика розродження та лікування новонародженого. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017;7(1):77-80. doi: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.15
2. Бондаренко НІ, Жежера ВМ, Аксьонова АВ. Фетальний міокардит – провісник небажаних наслідків внутрішньоутробного інфікування парвовірусом В19. *Патологія*. 2019;1(45):21-6. doi: 10.14739/2310-1237.2019.1.166183
3. Камінський ВВ, Суменко ВВ, Аношина ТМ, Колодійченко ТВ. Клініко-діагностичні особливості герпесвірусних інфекцій у ВІЛ-інфікованих вагітних. *Здоров'я жінчини*. 2016;7:159-62.
4. Тутченко ТМ, Бурка ОА, Коломієць ОВ, Іщенко ГІ, Харченко ВВ. Зміна акцентів у структурі перинатальних інфекцій, або що таке SCORTCH. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020;4(54):101-9. doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.101-109
5. Знаменская ТК. Приоритетное направления развития перинатальной службы в Украине. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2011;1(2):6-10.
6. Гриноу А, Осборн Дж, Сазерленд Ш, редакторы. *Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции*. Пер. с англ. Москва: Медицина; 2000. 288 с.
7. Al-Riyami AZ, Al-Salmami M, Al-Hashami SN, Al-Mahrooqi S, Al-Marhoobi A, Al-Hinai S, et al. Intrauterine Fetal Blood Transfusion: Descriptive study of the first four years' experience in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18(1):34-42. doi: 10.18295/sqmj.2018.18.01.006
8. Aronson ST, Celiker MY, Guarini L, Agha R. Intravenous immunoglobulin treatment of congenital parvovirus B19 induced anemia – a case report. *Matern Health Neonatol Perinatol* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 29];9(1):10. Available from: <https://mhnjournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s40748-023-00164-2.pdf> doi: 10.1186/s40748-023-00164-2
9. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, Brasselet C, Fornes P. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(6-7):559-68. doi: 10.1016/j.acvd.2009.04.010
10. Bascietto F, Liberati M, Murgano D, Buca D, Iacovelli A, Flacco ME, et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(5):569-76. doi: 10.1002/uog.19092
11. Bousquet F, Segondy M, Faure JM, Deschamps F, Boulou P. B19 parvovirus-induced fetal hydrops: good outcome after intrauterine blood transfusion at 18 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2000;15(3):132-3. doi: 10.1159/00020991
12. Cenariu D, Iluta S, Zimta AA, Petrushev B, Qian L, Dirzu N, et al. Extramedullary Hematopoiesis of the Liver and Spleen. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 29];10(24):5831. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5831> doi: 10.3390/jcm10245831
13. Dennert R, Velthuis S, Schalla S, Eurlings L, van Suylen RJ, van Paassen P, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther*. 2010;15(2):193-201. doi: 10.3851/IMP1516
14. Chen CC, Chen CS, Wang WY, Ma JS, Shu HF, Fan FS. Parvovirus B19 infection presenting with severe erythroid aplastic crisis during pregnancy in a woman with autoimmune hemolytic anemia and alpha-thalassemia trait: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2015[cited 2023 Aug 29];9:58. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-015-0542-7> doi: 10.1186/s13256-015-0542-7
15. Dettmeyer R, Kandolf R, Baasner A, Banaschak S, Eis-Hübinger AM, Madea B. Fatal parvovirus B19 myocarditis in an 8-year-old boy. *J Forensic Sci*. 2003;48(1):183-6.
16. de Haan TR, van den Akker ES, Porcelijn L, Oepkes D, Kroes AC, Walther FJ. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. *BJOG*. 2008;115(1):76-81. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01555.x
17. Kerr JR, Matthey DL, Thomson W, Poulton KV, Ollier WE. Association of symptomatic acute human parvovirus B19 infection with human leukocyte antigen class I and II alleles. *J Infect Dis*. 2002;186(4):447-52. doi: 10.1086/341947
18. Xiong YQ, Tan J, Liu YM, He Q, Li L, Zou K, et al. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2019;114:12-20. doi: 10.1016/j.jcv.2019.03.004
19. Sel G, editors. *Perinatal Infections. Practical Guide to Oral Exams in Obstetrics and Gynecology*. Springer Nature Switzerland AG; 2020. p. 45-50. doi: 10.1007/978-3-030-29669-8_7
20. Penner J, Hernstadt H, Burns JE, Randell P, Lyall H. Stop, think SCORTCH: rethinking the traditional 'TORCH' screen in an era of re-emerging syphilis. *Arch Dis Child*. 2021;106(2):117-24. doi: 10.1136/archdischild-2020-318841
21. Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;58:2-14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001
22. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2019;69(9):1526-32. doi: 10.1093/cid/ciy1128
23. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):43-113. doi: 10.1128/CMR.00040-16
24. Reber U, Moser O, Dilloo D, Eis-Hübinger AM. On the utility of the benzoylase treatment for correct laboratory diagnosis of parvovirus B19 infection. *J Clin Virol*. 2017;95:10-11. doi: 10.1016/j.jcv.2017.07.017
25. Reyes-Sandoval A, Ludert JE. The Dual Role of the Antibody Response Against the Flavivirus Non-structural Protein 1 (NS1) in Protection and Immuno-Pathogenesis. *Front Immunol* [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 29];10:1651. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01651/full> doi: 10.3389/fimmu.2019.01651
26. Sève P, Ferry T, Charhon A, Calvet A, Broussolle C. Systemic manifestations of Parvovirus B19 infections. *Rev Med Interne*. 2004;25(10):740-51. doi: 10.1016/j.revmed.2004.02.026
27. Gonçalves FG, Caschera L, Teixeira SR, Viaene AN, Pinelli L, Mankad K, et al. Intracranial calcifications in childhood: Part 2. *Pediatr Radiol*. 2020;50(10):1448-75. doi: 10.1007/s00247-020-04716-y

28. Grubman O, Hussain FN, Nelson Z, Brustman L. Maternal Parvovirus B19 Infection Causing First-Trimester Increased Nuchal Translucency and Fetal Hydrops. *Case Rep Obstet Gynecol* [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 29];2019:3259760. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/criog/2019/3259760.pdf> doi: 10.1155/2019/3259760
29. Guo J, Wang Y, Zhang M, Zheng H, Zang Q, Huang P, et al. Human parvovirus B19 infection in hospitalized patients suspected of infection with pathogenic microorganism. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 29];12:1083839. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.1083839/full> doi: 10.3389/fcimb.2022.1083839
30. Hellmund A, Geipel A, Berg C, Bald R, Gembruch U. Early Intrauterine Transfusion in Fetuses with Severe Anemia Caused by Parvovirus B19 Infection. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(2):129-37. doi: 10.1159/000477208
31. Janovitz T, Wong S, Young NS, Oliveira T, Falck-Pedersen E. Parvovirus B19 integration into human CD36+ erythroid progenitor cells. *Virology*. 2017;511:40-8. doi: 10.1016/j.virol.2017.08.011

THE RISK OF PERINATAL LOSSES DUE TO PARVOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY AND WAYS TO PREVENT THEM

V. Bila^{1,2}, N. Bondarenko², V. Tyshkevich¹, Y. Vitovsky², T. Tsapenko², S. Osadchuk²

Perinatal center in Kyiv¹, National Medical University
named after O. O. Bogomolets²
(Kyiv, Ukraine)

Summary

The course of pregnancy in infected women in endemic and epidemic situations is associated with a high risk of perinatal losses. However, there is no specific etiotropic therapy for parvovirus infection. Insufficient records of clinical forms of the infection, possible subclinical or asymptomatic manifestation during pregnancy, and lack of clear indications for examination, require the implementation of effective methods aimed at preventing the negative consequences of parvovirus infection during pregnancy. Undoubtedly, in the time of modern medical achievements, gaining new knowledge about the effects of parvovirus infection allows early diagnosis of PV19 in pregnant women. The increasing availability of a procedure such as intrauterine red blood cell transfusion has significantly improved the survival prognosis of fetuses with PV19-induced non-immune hydrops, but there is a lot of imprecise data, as this treatment could not completely prevent fetal death. This made it necessary to define and develop efficiency criteria for this method of treatment. Taking into account the fact that the frequency of perinatal fetal loss due to parvovirus infection is steadily increasing and the problems of the clinical course of pregnancy as well as the prediction of the consequences of parvovirus infection for the fetus at different stages of pregnancy have not been resolved yet, the algorithm of pregnancy management in case of possible infection with PV19 should be studied nowadays. All these arguments were the reason for conducting this scientific research.

The purpose of this work is to reduce the frequency of perinatal losses due to intrauterine infection by developing an algorithm for the management of pregnancy with parvovirus infection.

Research materials and methods. The study was conducted within the framework of the research topic of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Bogomolets National Medical University "Restoration and preservation of reproductive health and quality of life of women with obstetric and gynecological pathology in modern conditions" (state registration number 0113U007336). To achieve the purpose of this work, a screening examination of 1090 pregnant women was performed to detect maternal vulnerability to parvovirus infection. The survey included women who had symptoms of a viral disease during pregnancy or were at a high risk of contact with infected people (worked in healthcare, kindergarten, or school, or had children under the age of 14 at home). At the second stage of the study, a core group of 129 patients with a positive test result for parvovirus B19 was formed. The further course of pregnancy, the delivery, method, and perinatal consequences in these women were analyzed. By decision of Bioethics Commission No. 1 on 30.02.2020 the research materials meet the requirements accepted by the international community and the current regulatory and legal acts of Ukraine, and the requirements of the Code of Conduct for doctors of Ukraine.

Research results. Based on the study of pregnant women from the risk group of infection, it was established that the frequency of detection of parvovirus infection in the structure of obstetric pathology is 11.8%. The rate of perinatal mortality is particularly high in cases of non-immune dropsy of the fetus due to infection with parvovirus B19, which is 108.6%. An algorithm for the management of pregnant women was developed, which made it possible to reduce the frequency of perinatal losses with parvovirus infection. This algorithm was implemented thanks to early diagnosis of this pathology among pregnant women with a high risk of the disease, serial determination of alpha-fetoprotein indicators in maternal blood, weekly ultrasound monitoring of the condition of the fetus with Doppler blood flow in the middle cerebral artery and ductus venosus of the fetus for 10 weeks. When severe fetal anemia manifested in a fetus with non-immune dropsy, intrauterine blood transfusion sessions were performed, optimally at 23-25 weeks of pregnancy. The effectiveness of carrying out blood transfusion for a fetus with non-immune dropsy due to PV19 will be successful if the following criteria are followed, namely: the viral load in the umbilical cord blood does not exceed 4×10^5 MO/ml, max peak systolic blood flow velocity in a middle cerebral artery – 1.95 ± 0.4 MOM, gestational age – 24 ± 1.0 (23-25) week, normal indicators of blood flow in the venous duct of the fetus, no USG signs of myocarditis. Intrauterine blood transfusion of a fetus with non-immune dropsy due to parvovirus infection in the II trimester of pregnancy was successful in 72.7% ($p=0.005$). In the case of detection of both compensated and decompensated umbilical cord artery disorders in the period of 27-32 weeks in the presence of blood flow disorders in the ductus venosus, premature delivery by cesarean section was performed.

Conclusions. Pregnancy management according to the developed algorithm, in comparison with routine pregnancy management, reduces the relative risk of antenatal fetal death by 21% ($p=0.590$), the risk of early neonatal mortality by 84% ($p=0.003$), the risk of perinatal mortality by 77% ($p=0.0004$). The obtained data proves the prevailing efficiency of the proposed algorithm.

Key words: Perinatal Loss; Intrauterine Infection; Parvovirus Infection (PV19); Maternity Management; Nonimmune Hydropsy Fetal.

Контактна інформація:

Біла В. В. – Директор КНП «Перинатальний центр м. Києва», к. м. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

ORCID: 0000-0002-3139-2313

Бондаренко Н. П. – д. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

Email: nataliabondareno@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3302-7560>

Тишкевич В. М. – Завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Перинатальний центр м. Києва» (м. Київ, Україна)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7202-2442>

Вітовський Я. М. – к. м. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9786-6438>

Цапенко Т. В. – к. м. н., асистент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3289-0688>

Осадчук С. В. – к. м. н., асистент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3488-4628>

Contact Information:

V. Bila – Director of the KNP «Perinatal Center of Kyiv», PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3139-2313>

N. Bondarenko – PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3302-7560>

V. Tyshkevich – Head of the Department of Anesthesiology and Neonatal Intensive Care of the Perinatal Center of Kyiv (Kyiv, Ukraine)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7202-2442>

Y. Vitovsky – PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9786-6438>

T. Tsapenko – PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3289-0688>

S. Osadchuk – PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3488-4628>



Надійшло до редакції 23.06.2023 р.
Підписано до друку 15.08.2023 р.