

Клінічні наслідки при вродженій діафрагмальній грижі у плода

Г.О. Гребініченко, І.Ю. Гордієнко, О.К. Слепов

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

Мета дослідження: представлення варіантів закінчення вагітності, клінічних наслідків для новонароджених з діафрагмальною грижею та порівняння з даними пренатальних досліджень.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати комплексних пренатальних досліджень у 259 плодів як пацієнтів з діафрагмальною грижею, які були обстежені у відділенні медицини плода у 2007–2020 рр. Дані про закінчення вагітності, клінічні наслідки у новонароджених було зібрано для 144 випадків: з медичної документації клінік Інституту (n=77) та шляхом прямого опитування, якщо пологи відбулись та спеціалізовану допомогу новонародженим надавали в інших установах (n=67). Проведено порівняння даних залежно від клінічних наслідків та місця надання допомоги.

Результати. Зі 144 випадків з відомими наслідками 140 (97,2%) вагітностей були одноплідними, а 4 (2,8%) двійні – з ураженням одного плода. Переривання вагітності за медичними показаннями до 22 тиж проведено у 16,7% (24/144), пологами закінчились 83,3% (120/144) випадків. До 22 тиж звернулись для пренатального обстеження 30,6% (44/144) пацієнток, з них 54,5% (24/44) за наявності несприятливого прогнозу обрали переривання вагітності, у решті 45,5% (20/44) вагітність була пролонгована. Терміновими були 92,5% (111/120) пологів, передчасними – 7,5% (9/120). Антенатальну загибель після 22 тиж фіксували у 4,2% (5/120) випадків. Серед дітей, які народились живими, до проведення хірургічної корекції у клініках Інституту померли 25% (18/72), в інших установах – 37,2% (16/43); p>0,05. Післяопераційна летальність становила 13% (7/54) в клініках Інституту та 42,3% (11/26) – в інших установах (p=0,0032). Частота асоційованої патології була достовірно вищою серед дітей, допомогу яким надавали в інших установах (25,6% vs. 5,6%). Однак доля прооперованих пацієнтів достовірно не відрзнялась (60,5% – в інших установах та 75% – в Інституті). Порівняння даних пренатальних досліджень продемонструвало достовірно вищу частоту множинних вад розвитку (26,3% vs. 3,2%), багатоводдя (50,9% vs. 20,6%), правобічної грижі (21,2% vs. 6,3%), герніації печінки при лівобічній грижі (81,8% vs. 28,8%) у групі з негативним закінченням вагітності.

Заключення. Переважна більшість вагітностей при діафрагмальній грижі у плода закінчились пологами, рівень летальності був високий. Стратегія комплексного пренатального обстеження при вродженій діафрагмальній грижі з визначенням на мультидисциплінарному консилиумі прогнозу та індивідуалізованого плану ведення вагітності і пологів, а також відстроеною хірургічною корекцією дозволяє оптимізувати надання спеціалізованої допомоги та уникнути неефективних оперативних втручань при вкрай тяжких клініко-анатомічних варіантах патології.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна грижа, пренатальна діагностика, хромосомна патологія, вади розвитку, вагітність, пологи.

Clinical outcomes in congenital diaphragmatic hernia of the fetus

G.O. Grebinichenko, I.Yu. Gordienko, O.K. Slipov

The objective: to characterize pregnancy course and clinical outcomes for newborns in cases of congenital diaphragmatic hernia, and to compare these data with the results of prenatal examinations

Materials and methods. Results of complex prenatal examination of 259 fetuses as patients with diaphragmatic hernia, which were referred to the department of Fetal medicine in 2007–2020, were analyzed. Data on pregnancy course and clinical outcome for infants were collected in 144 cases: from medical records of the Institute (n=77), and by direct survey, if delivery and specialized care took place in other institutions (n=67). The results were compared depending on the clinical outcome and the place of care.

Results. Among 144 cases with known outcome, 140 (97.2%) were singleton and 4 (2.8%) were twin pregnancies with only one affected fetus. Termination of pregnancy for fetal anomalies before to 22 weeks was performed in 16.7% (44/144), 83.3% of cases (120/144) ended in childbirth. Before 22 weeks for prenatal examination were referred 30.6% (44/144) of women, of them 54.5% (24/44) have chosen termination in presence of unfavorable prognosis, and in the remaining 45.5% (20/44) cases pregnancy was prolonged. Of the 120 labors, 92.5% were term and 7.5% preterm. Antenatal death after 22 weeks occurred in 4.2% (5/120) cases.

Among liveborn infants before surgical correction in the clinics of the Institute have died 25% (18/72), and in other institutions 37.2% (16/43), p>0.05. Postoperative mortality was 13% (7/54) in the Institute and 42.3% (11/26) in other institutions, p=0.0032. The rate of associated pathology was significantly higher among children treated in other institutions (25.6% vs. 5.6%), but the proportion of operated patients did not differ significantly (60.5% in other institutions and 75% in the Institute). Comparison of data of prenatal examination showed significantly higher rate of associated pathology (26.3% vs. 3.2%), polyhydramnios (50.9% vs. 20.6%), right-sided hernia (21.2% vs. 6.3%) and liver herniation in left-sided hernia (81.8% vs. 28.8%) in the group with negative outcome.

Conclusions. The majority of pregnancies with diaphragmatic hernia in the fetus ended in childbirth, with high mortality rate. Strategy of complex prenatal examination in cases of congenital diaphragmatic hernia, prognosis evaluation by multidisciplinary council with individualized pregnancy/labor management planning, and delayed surgical correction allow to optimize specialized care and to avoid ineffective surgical interventions in extremely severe clinical and anatomical variants of pathology.

Keywords: congenital diaphragmatic hernia, prenatal diagnosis, chromosomal anomalies, congenital malformations, pregnancy, labor.

Клинические исходы при врожденной диафрагмальной грыже у плода

А.А. Гребиниченко, И.Ю. Гордиенко, А.К. Слепов

Цель исследования: представление вариантов окончания беременности, клинических исходов для новорожденных с диафрагмальной грыжей и сравнение с данными пренатальных исследований.

Материалы и методы. Проанализированы результаты комплексных пренатальных исследований у 259 плодов как пациентов с диафрагмальной грыжей, обследованных в отделении медицины плода в 2007–2020 гг. Данные об окончании беременности, клинических исходах у новорожденных были собраны для 144 случаев: из медицинской документации клиник Института (n=77) и путем прямого

опроса, если роды проводили и специализированную помощь новорожденным предоставляли в других учреждениях (n=67). Проведено сравнение данных в зависимости от клинических исходов и места оказания помощи.

Результаты. Из 144 случаев с известными исходами 140 (97,2%) беременностей были одноплодными, а 4 (2,8%) – двойни с поражением одного плода. Прерывание беременности по медицинским показаниям до 22 нед проведено в 16,7% (24/144), родами закончились 83,3% (120/144) случаев. До 22 нед для пренатального обследования обратились 30,6% (44/144) пациенток, из них 54,5% (24/44) при наличии неблагоприятного прогноза выбрали прерывание беременности, в остальных 45,5% случаев беременность была пролонгирована. Срочными были 92,5% (111/120) родов, преждевременными – 7,5% (9/120). Антенатальную гибель после 22 нед фиксировали в 4,2% (5/120) случаев. Среди детей, родившихся живыми, до хирургической коррекции в клиниках Института умерли 25% (18/72), в других учреждениях – 37,2% (16/43); $p > 0,05$. Послеоперационная летальность составила 13% (7/54) в клиниках Института и 42,3% (11/26) – в других учреждениях; $p = 0,0032$. Частота ассоциированной патологии была выше среди детей, помощь которым оказывали в других учреждениях (25,6% vs. 5,6%), однако доля прооперированных пациентов достоверно не отличалась (75% – в Институте и 60,5% – в других учреждениях). Сравнение данных пренатальных исследований продемонстрировало достоверно более высокую частоту множественных пороков развития (26,3% vs. 3,2%), многоводия (50,9% vs. 20,6%), правосторонней грыжи (21,2% vs. 6,3%), герниации печени при левосторонней грыже (81,8% vs. 28,8%) в группе с негативными исходами беременности.

Заключение. Большинство беременностей при диафрагмальной грыже у плода закончились родами, уровень летальности был высоким. Стратегия комплексного пренатального обследования при врожденной диафрагмальной грыже с определением на мультидисциплинарном консилиуме прогноза, индивидуализированного плана ведения беременности, родов и отсроченной хирургической коррекцией позволяет оптимизировать оказание специализированной помощи и избежать неэффективных оперативных вмешательств при крайне тяжелых клинико-анатомических вариантах патологии.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грыжа, пренатальная диагностика, хромосомная патология, пороки развития, беременность, роды.

Врожденна діафрагмальна грижа (ВДГ) – складна вада розвитку, яка виникає внаслідок порушення формування діафрагми з утворенням дефектів різних розмірів та локалізації; через отвір органи черевної порожнини проникають у грудну клітку (ГК) [2]. Одночасно відбувається комплексне прогресуюче ураження легень, внаслідок чого формуються їхня гіпоплазія та легенева гіпертензія, які є основними причинами захворюваності і смертності при ВДГ [18, 29, 30].

Для даної патології характерним є широкий спектр анатомічних варіантів та клінічних наслідків – від повного одужання після оперативного лікування до тяжкої інвалідності та смерті [2, 13, 29, 30]. Стан новонароджених з ВДГ зазвичай є вкрай тяжким, не у всіх випадках досягається стабілізація і виконуються хірургічні втручання [24, 25].

Одним з основних факторів несприятливого прогнозу при ВДГ є супутня патологія у плода [8, 28]. Наявність множинних вад розвитку пов'язують з великими розмірами дефекту і, зрештою, вважають предиктором високої захворюваності та смертності [8, 16, 22]. При ізольованих грижах найбільш вагомими є бік та розміри дефекту, ступінь гіпоплазії легень, наявність печінки у ГК [2, 8, 21, 26].

Існують різноманітні методи оцінювання ступеня легеневої гіпоплазії, а також герніації печінки у ГК при ультразвукових дослідженнях (УЗД) та магнітно-резонансній томографії [7, 14, 26, 32]. Розташування і позиція шлунка також використовують для формування клінічних груп з різним прогнозом, але за своєю суттю це є непрямий спосіб оцінювання розмірів дефекту та наявності печінки у ГК [4, 9, 17, 27].

Наслідки при ВДГ можуть включати наступні варіанти: переривання вагітності за медичними показаннями, передчасні пологи, антенатальна загибель плода, рання неонатальна смерть, смерть після оперативного лікування (рання або відтермінована у часі), захворюваність з боку легень, травного тракту, центральної нервової системи тощо [8, 11, 22, 30].

Під час вагітності існують етапи ретельного оцінювання клінічної ситуації і прогнозу при ВДГ – у II триместрі (19–22 тиж), коли під час мультидисциплінарного консилиуму приймається рішення про подальше ведення вагітності, та у III триместрі (переважно після 33 тиж), коли обирається місце, термін та спосіб розродження, складається попередній план спеціалізованої допомоги новонародженому [20]. Статистичні дані про наслідки при різних варіантах ВДГ у плода дозволяють уточнити пренатальну клінічну картину і оцінити постнатальні перспективи у конкретних випадках.

Дані щодо постнатальних наслідків при ВДГ значно відрізняються у різних країнах. Великі центри США, Європи,

Японії представляють частоту виживання при ізольованій ВДГ 70–80% [4, 9, 17]. Загальна летальність у новонароджених з ВДГ (без операції та оперованих) становить близько 40% у Росії [10, 24], Сербії [16], Румунії [31], Індії [5]. Дослідження з Бразилії (в умовах законодавчої заборони на переривання вагітності) продемонструвало найбільш високий рівень неонатальної смертності – 64,8% при ВДГ з включенням випадків правобічних дефектів та множинних вад розвитку [26].

ВДГ є патологією, що потребує значних економічних ресурсів – використання коштовного високотехнологічного обладнання, тривалого знаходження пацієнтів у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії. Середня вартість лікування одного пацієнта з ВДГ у Канаді при позитивних клінічних наслідках (виживання) становить \$54 102 (діапазон \$9608–\$244 734) [19]. У США щорічно на лікування всіх пацієнтів з ВДГ витрачається приблизно 250 млн доларів [23].

Слід зазначити, що високий показник виживання новонароджених з ВДГ у західних країнах асоціюється з більш високими показниками захворюваності. Зокрема у дітей спостерігаються тривалі кардіореспіраторні проблеми, порушення годування та/або психомоторні розлади, які потребують спеціалізованого спостереження і лікування [22, 30]. Крім того та вартість лікування значно відрізняють у різних країнах.

Мета дослідження: представлення варіантів закінчення вагітності, клінічних наслідків для новонароджених з ВДГ та порівняння з даними пренатальних досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділенні медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» у 2007–2020 рр. були проведені комплексні пренатальні дослідження у 259 плодів як пацієнтів з ВДГ згідно з Міжнародною Європейською програмою EUROCAT та застосуванням загальної методології кодування вад розвитку ICD-10-BPA. Використовували УЗ-сканери HDI 4000, ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX. Пренатальну інвазивну діагностику з метою визначення каріотипу плода пропонували всім вагітним з ВДГ у плода. Залежно від терміну вагітності проводили трансабдомінальну біопсію плаценти чи кордоцентез під УЗ-контролем з подальшим цитогенетичним дослідженням отриманого матеріалу.

В рамках пренатального оцінювання ВДГ використовували способи діагностики, розроблені у Відділенні медицини плода. Їхня висока науково-практична новизна була підтверджена патентами на винахід [12, 14, 15].

Проводили визначення сторони дефекту діафрагми та обсягу органів черевної порожнини у ГК. Вимірювали контрастальну легеню у стандартному поперековому зрізі ГК пло-

да на рівні клапанів серця (чотирикамерний зріз серця), розраховували легеневі індекси. Особливу увагу приділяли наявності/відсутності герніації печінки, вимірюванню герніюваної частки печінки на рівні чотирикамерного зрізу серця. Детально оцінювали локалізацію шлунка.

За результатами досліджень визначали прогноз для новонародженого: сприятливий, сумнівний або несприятливий і мультидисциплінарним консилиумом фахівців з пренатальної діагностики, акушерів-гінекологів стаціонарних відділень та дитячих хірургів розробляли план ведення вагітності та пологів. У клініках інституту ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» розродження та надання спеціалізованої хірургічної допомоги новонародженим відповідали рекомендаціям консилиуму. Хірургічну корекцію у Центрі неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації Інституту проводили після стабілізації та дообстеження пацієнтів [1].

Проаналізовано результати закінчення вагітності та стан новонароджених дітей. Випадки ВДГ при множинних вадах розвитку та хромосомній патології також були враховані. Дані отримували з медичної документації (амбулаторні картки відділення медицини плода, історії пологів, карти розвитку новонародженого, медичні карти стаціонарного хворого ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ), а також шляхом прямого опитування для випадків, коли пологи проводили та спеціалізовану допомогу новонародженим надавали в інших установах.

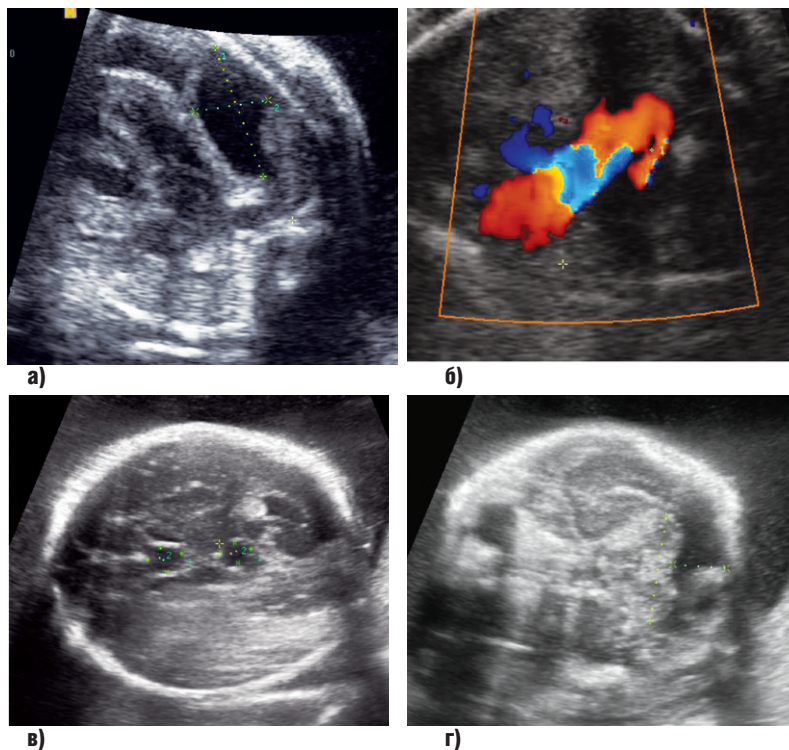
Інформація про клінічні наслідки була зібрана для 144 (55,6%) з 259 випадків ВДГ, що були діагностовані у відділенні медицини плода. Допомогу надавали у клініках Інституту у 77 (53,5%) випадках, у 67 (46,5%) випадках – в інших установах. Слід зазначити, що у даній статті представлений аналіз відображає результати роботи Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» частково, тільки у тих випадках, коли пренатальне обстеження відбувалося у відділенні медицини плода.

Проведено аналіз закінчення вагітностей при ВДГ плода за допомогою методів описової статистики. Порівняння даних у групах плодів та новонароджених з ВДГ залежно від клінічних наслідків та місця надання допомоги проводили з використанням критерію Стьюдента для середніх показників та χ^2 -критерію Пірсона і обчислення відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) для пропорцій. Відмінності вважали статистично достовірними при $p < 0,05$. Статистичне оброблення даних проведено за допомогою комп'ютерної програми MS Excel 2010.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зі 144 випадків ВДГ з відомими наслідками 140 (97,2%) вагітностей були одноплідними, а в 4 (2,8%) двійнях був тільки один плід з ВДГ. Асоційовану патологію (множинні вади розвитку та/або хромосомні аномалії) діагностували у



Вагітна 39 років, вагітність 31–32 тиж. Вроджена лівобічна діафрагмальна грижа у плода з множинними вадами розвитку та маркерами хромосомної патології: а) шлунок, селезінка та вільна рідина у лівому гемотораксі; б) гіпоплазія дуги та істмусу аорти; в) брахіцефалічна форма головки, патологічна форма порожнини прозорої перетинки, міжпівкульна кістка; г) гіпоплазія мозочку та черв'яка мозочка, збільшення великої цистерни, варіант аномалії Денді–Уокера. Пізні звертання для комплексного пренатального обстеження. Антенатальна загибель плода у 36 тиж.

29 (20,1%) зі 144 випадків. Варіанти закінчення вагітностей були такими: переривання вагітності за медичними показаннями у терміні до 22 тиж проведено у 16,7% (24/144) випадків, пологами закінчилися решта 83,3% (120/144) випадків. Оптимальний вибір тактики ведення вагітності можливий лише при ранній пренатальній діагностиці в установах вищого рівня.

В обстеженій групі 30,6% (44/144) пацієнток звернулися у відділення медицини плода до 22 тиж вагітності. При цьому 54,5% (24/44) з них обрали переривання вагітності за наявності несприятливого прогнозу (множинні вади розвитку, хромосомна патологія і тяжка гіпоплазія легень). Вагітність була пролонгована у решти 45,5% (20/44), за бажанням родини – у 19 випадках, незважаючи на ранню діагностику. При вагітності двійнею у одного плода була ВДГ, а інший плід без ознак патології. Частка випадків з асоційованою патологією становила 45,8% у групі з раннім звертанням, які обрали переривання (11/24), 20% – у групі з раннім звертанням і пролонгуванням вагітності (4/20), 14% – у групі з пізнім звертанням (14/100).

Як було зазначено вище, пологами закінчилися 120 вагітностей при ВДГ у плода при одноплідних вагітностях та двійнях. Частота асоційованої патології плода становила у цій групі 15% (18/120). Терміновими були 92,5% (111/120) пологів, передчасними – 7,5% (9/120). В 1 випадку передчасні пологи відбулись у дихоріальній діамніотичній двійні (один плід – з ВДГ і МВВР, другий – анатомічно без особливостей), обидві новонароджені дитини померли.

Аналіз клінічних даних у групах ВДГ залежно від місця надання спеціалізованої допомоги новонародженим, абс. число (%)

Показник	Групи згідно з місцем надання спеціалізованої допомоги новонародженим		Загальна кількість, n=115
	ІПАГ, n=72*	Інші установи, n=43	
Множинні вади розвитку	4 (5,6)*	11 (25,6)	15 (13,0)
Сторона дефекту:			
- правобічні	9 (12,5)	5 (11,6)	14 (12,2)
- двобічні	1 (1,4)	-	1 (0,9)
- лівобічні	62 (86,1)	38 (88,4)	100 (86,9)
Оперативне втручання в неонатальний період не проводили при задовільному стані дитини	-	1 (2,3)	1 (0,9)
Померли на етапі стабілізації, передопераційної підготовки	18 (25)	16 (37,2)	34 (29,6)
Усього прооперовано	54 (75)	26 (60,5)	80 (69,6)
Померли після операції (післяопераційна летальність)	7/54 (13)*	11/26 (42,3)	18/80 (22,5)
Загальна летальність	25/72 (34,7)*	26/43 (62,8)	52/115 (45,2)
Вжили:			
- після операції	47/54 (87)*	15/26 (57,7)	62/80 (77,5)
- усього	47/72 (65,3)*	16/43 (37,2)	63/115 (54,8)

Примітки: # – представлені дані відображають результати роботи Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» частково, оскільки включають лише випадки з пренатальним обстеженням у відділенні медицини плода;

* – різниця показників в групах при порівнянні з використанням χ^2 -критерію Пірсона достовірна.

Аntenатальну загибель плода фіксували у 5 випадках, що становить 3,5% (5/144) від загальної групи з відомими наслідками та 4,2% від кількості пролонгованих вагітностей (5/120). Загибель плода реєстрували в обстеженій групі у терміні гестації більше 22 тиж: у 40% (2/5) випадках у плодів з множинними вадами і лівобічною ВДГ (рисунок), у 20% (1/5) – при множинних вадах і правобічною ВДГ, у 20% (1/5) – при ізольованій правобічній ВДГ та у 20% (1/5) – при ізольованій лівобічній ВДГ. Загалом частота асоційованої патології у плодів з ВДГ серед випадків антенатальної загибелі становить 60% (3/5). Крім того, у 60% (3/5) випадках антенатальної загибелі передувала поява гідротораксу, неімунної водянки, серцевої недостатності.

Проведено узагальнений аналіз клінічних наслідків 115 випадків живонароджень, а також диференційований – залежно від місця надання спеціалізованої допомоги: у 72 випадках спеціалізована допомога новонародженим надавалась у клініках ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», у 43 – в інших установах. Результати наведено у табл. 1.

У ранній неонатальний період, до проведення хірургічної корекції, на етапі стабілізації та передопераційної підготовки померли 25% (18/72) дітей у клініках Інституту та 37,2% (16/43) – в інших установах (p=0,1651). Оперативне втручання було проведено у 75% (54/72) випадків у Центрі неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації та у 60,5% (26/43) випадків – в інших установах; в 1 випадку при стабільному стані дитини оперативну корекцію у ранній неонатальний період не проводили. Післяопераційна летальність становила 13% (7/54) у ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» та 42,3% – в інших установах (11/26); p=0,0032.

Слід зазначити, що представлені дані відображають результати роботи Центру неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації лише для випадків з пренатальним обстеженням у відділенні медицини плода. Надання медичної допомоги матері і дитині з вадами розвитку в умовах єдиного науково-лікувального закладу є найкращою системою, що відображається у показниках госпітальної та післяопераційної летальності [1]. З іншого боку, привертає увагу клінічна неоднорідність представлених груп: частота асоційованої па-

тології була вищою серед новонароджених, допомога яким надавалась в інших установах (25,6%), порівняно з малюками, допомога яким надавалась у клініках Інституту (5,6%); p=0,002. При цьому доля прооперованих пацієнтів в обох групах достовірно не відрізнялась – 75% в Інституті та 60,5% – в інших установах (p=0,1012).

Можна зробити висновок, що у частині випадків в інших установах оперативне втручання було проведено новонародженим з несприятливим прогнозом (при поєднанні ВДГ з іншою тяжкою патологією, що несумісна з життям, при гіпоплазії легень вкрай тяжкого ступеня, герніації печінки тяжкого ступеня). Наразі оптимальною тактикою і стратегією лікування новонароджених з ВДГ є відстрочена хірургічна корекція вади після стабілізації та дообстеження пацієнтів [1, 20, 30]. Подібна тактика впроваджена у Центрі неонатальної хірургії вад розвитку та їх реабілітації, що дозволяє уникнути оперативних втручань при тяжких клініко-анатомічних варіантах ВДГ з несприятливим прогнозом.

З метою визначення основних пренатальних прогностичних маркерів для всіх випадків ВДГ, що закінчилися пологам як в Інституті, так і в інших установах (n=120), було проведено порівняння загальноклінічних даних та результатів пренатальних досліджень залежно від перинатальних результатів (табл. 2). Група з позитивним результатом (n=63) включала випадки виживання 62 новонароджених після оперативного втручання та 1 випадок, коли при стабільному стані дитини оперативну корекцію у ранній неонатальний період не проводили. Група з негативним результатом (n=57) включала випадки антенатальної загибелі плода, ранньої неонатальної та віддаленої дитячої смерті.

Дослідження встановило, що у групі з негативним закінченням достовірно вищою була частота супутньої патології, багатоводдя, правобічної грижі, а також герніації печінки у ГК при лівобічних грижах. Частота малих до гестаційного терміну розмірів плода і маловоддя достовірно не відрізнялась. Привертає на себе увагу достовірно старший вік вагітних при негативних клінічних наслідках. Терміни первинно звертання і частота раннього звертання також достовірно не відрізнялась в обох групах.

Порівняння загальноклінічних даних та результатів пренатальних досліджень у групах ВДГ при позитивних та негативних клінічних наслідках (n=120)

Критерій, що оцінюється	Група згідно із загальними клінічними наслідками		p	ВШ [95% ДІ]
	Негативні, n=57	Позитивні, n=63		
Вік вагітних, роки, M±σ	28,1±5,3	25,8±5,1	0.017*	-
Середній термін первинного звертання, тиж, M±σ	30,1±6,6	30,9±6,4	0,5	-
Передчасні пологи, абс. число (%)	8 (14,0)	1 (1,6)	0,01**	10,1[1,2–83,7]
Кількість випадків з раннім звертанням, абс. число (%)	9 (15,8)	11 (17,4)	0,8	0,9[0,3–2,3]
Супутня патологія, абс. число (%)	16 (28,1)	2 (3,2)	0.0001**	11,9[2,6–54,6]
Малі для гестаційного терміну розміри плода, абс. число (%)	10 (17,5)	12 (19,0)	0,8	0,9[0,4–2,3]
Багатоводдя, абс. число (%)	29 (50,9)	13 (20,6)	0.0005**	3,98[1,8–8,9]
Маловоддя, абс. число (%)	2 (3,5)	1 (1,6)	0,5	2,3[0,2–25,6]
Сторона дефекту, абс. число (%)				
- лівобічна грижа	44 (77,2)	59 (93,7)	0.0098**	0,2[0,07–0,75]
- правобічна грижа	12 (21,1)	4 (6,3)	0.018**	3,9[1,2–13,0]
- двобічна грижа	1 (1,7)	-	-	-
Герніація печінки у грудну порожнину при лівобічній ВДГ, абс. число (%)	36/44 (81,8)	17/59 (28,8)	0.0001**	11,1[4,3–28,8]

Примітки: * – різниця показників при порівнянні з використанням критерію Стьюдента достовірна;

** – різниця показників при порівнянні з використанням χ^2 -критерію Пірсона достовірна.

Представлені результати узгоджуються з даними інших дослідників. Наявність супутньої патології визначають як один з основних факторів несприятливого прогнозу при ВДГ [8, 11, 28]. Правобічну ВДГ через тяжкі клінічні наслідки багато дослідників виділяють в окрему клінічну групу [6], високу смертність пов'язують з вираженою компресією легень більш щільною (порівняно з кишечником) тканиною печінки. У той самий час, відомо, що правобічні ВДГ не завжди діагностують пренатально [11].

Багатоводдя є характерною ознакою для вагітностей при ВДГ у плода – як внаслідок асоційованих аномалій, так і через значне зрушення органів середостіння, зокрема стравоходу. І хоча існують протилежні думки щодо прогностичної цінності багатоводдя для предикції постнатальних наслідків, було зафіксовано достовірно вищу частоту його у групі з негативними клінічними наслідками (50,9% проти 20,6%).

Визначено високу частоту передчасних пологів у групі з негативними клінічними наслідками – 14% проти 1,6% у групі з позитивними наслідками. Цей важливий варіант перебігу вагітності може призвести до погіршення наслідків для новонародженого. За даними Barbosa та співавторів, частота спонтанних передчасних пологів при ВДГ у плода дорівнювала 26,2%; а єдиним незалежним предиктором передчасних пологів виявилось відношення легенево-краніального індексу до очікуваного у даному терміні (o/e LHR) [3].

Дані про клінічні постнатальні наслідки дуже важливі для розуміння тяжкості конкретної патології і пренатального консультування родини. За результатами даного дослідження, частота переривань вагітності становила 16,7% у загальній групі та 54,5% у групі з ранньою пренатальною діагностикою; частота антенатальної загибелі плода після 22 тиж дорівнювала 4,2%, загальна летальність – 45,2%. Представлене дослідження за розміром вибірки та дизайном наближене до популяційного.

У найбільш схожих за дизайном дослідженнях Colvin et al. (2005) та Gallot et al. (2007) отримано такі дані [8, 11]. З 61 випадку пренатально діагностованої ВДГ частота переривання вагітності становила 49,2% (дані про терміни пренатальної діагностики відсутні), антенатальної загибелі плода – 1,6%, живонароджень – 49,2%; на доопераційному етапі померло 60% новонароджених, виживаність становила 33% [8].

За даними Gallot et al., частота переривань вагітності серед пренатально діагностованих випадків становила 35,1%, антенатальної загибелі плода – 3,7%, пологів (живонароджень) – 61,2%. Автори повідомляють, що частка випадків із супутньою патологією становила у групі переривань 75%, у групі пологів – 28,1%. При цьому дані щодо термінів пренатальної діагностики та варіантів закінчення вагітностей у випадках раннього встановлення пренатального діагнозу також не надаються. Смертність серед народжених живими становила 48% [11]. Ці дані значно відрізняються від представлених у закордонних дослідженнях на базі центрів дитячої хірургії [4, 9, 17].

Можна зробити висновок, що на показники перинатальних наслідків впливає «дослідна популяція» та дизайн досліджень і для пацієнтів доречно використовувати різні аргументи на певних етапах консультування (ранній/пізній пренатальний, постнатальний). Не викликає сумнівів, що ВДГ є тяжкою патологією із суттєвою часткою супутніх аномалій та високим рівнем перинатальної смертності.

Як зазначалось раніше, ВДГ є неоднорідною групою. Комплексне пренатальне обстеження дає можливість уточнити клініко-анатомічний варіант у конкретному випадку і коректно обрати тактику подальшого ведення вагітності. Лише 30,6% пацієнок з ВДГ у плода звернулись до відділення медицини плода своєчасно. Супутня патологія плода була виявлена у 15 (34,1%) зі 44 випадків раннього звертання, зокрема у 6 випадках діагностовано хромосомні аномалії. Дані пренатальних досліджень асоціювались з подальшим веденням вагітності: серед випадків переривання вагітності частка

супутньої патології плода становила 45,8%, серед випадків пролонгування – 20,0%.

Хірургічна корекція при ВДГ не завжди приводить до повного одужання пацієнтів, оскільки основним фактором, що визначає виживання пацієнтів, є об'єм легень, їхня морфологічна будова та функціональна спроможність, які не можуть бути скориговані за допомогою оперативних втручань. У випадках несприятливого прогнозу, а саме – за наявності множинних вроджених вад розвитку, що несумісні з життям, при двобічних грижах, лівобічних та правобічних дефектах з гіпоплазією легень вкрай тяжкого ступеня, герніації печінки у ГК тяжкого ступеня, оперативне лікування буде неефективним.

За результатами даного дослідження можна зробити висновки, що у частині випадків в інших установах оперативне втручання було проведено новонародженим із завідомо несприятливим прогнозом, який був визначений під час мультидисциплінарних консилиумів, але не був взятий до уваги. Наслідком цього став високий показник післяопераційної летальності.

Упроваджена в Інституті педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України стратегія комплексного пренатального обстеження при ВДГ з консилиарним визначенням прогнозу та індивідуалізованого плану ведення вагітності і пологів, а також відстрочена хірургічна корекція після стабілізації та постнатального дообстеження дозволяють оптимізувати надання спеціалізованої допомоги та уник-

нути неефективних оперативних втручань, які завідомо не приведуть до одужання пацієнтів при вкрай тяжких клініко-анатомічних варіантах патології.

ВИСНОВКИ

Аналіз клінічних наслідків вагітностей при вродженій діафрагмальній грижі (ВДГ) у плода встановив, що переважна більшість випадків закінчилися пологам, при цьому зареєстровано високий рівень летальності. Основними маркерами несприятливого прогнозу виявились супутня патологія плода, багатоводдя, правобічні грижі та герніація печінки у грудну клітку при лівобічних дефектах. Раннє звертання з можливістю повноцінного комплексного обстеження фіксували менш ніж у третині випадків.

Високий показник післяопераційної летальності в інших установах, вірогідно, свідчить про неоптимальний вибір тактики спеціалізованої допомоги – проведення хірургічної корекції новонародженим з несприятливим прогнозом за наявності тяжкої гіпоплазії легень та асоційованих вад розвитку.

Стратегія комплексного пренатального обстеження при ВДГ з консилиарним визначенням прогнозу, індивідуалізованим планом ведення та відстроченою хірургічною корекцією дозволяє оптимізувати надання спеціалізованої допомоги і уникнути неефективних оперативних втручань при вкрай тяжких клініко-анатомічних варіантах патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Сведения об авторах

Гребиниченко Анна Александровна – Отделение медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-92-39, (097) 213-00-83. E-mail: grebinichenko.ganna@gmail.com

ORCID ID (<https://orcid.org/0000-0003-4391-6724>)

Гордиенко Ирина Юрьевна – Отделение медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-92-39. E-mail: i.gordienko.k@gmail.com

ORCID ID (<https://orcid.org/0000-0001-7594-4880>)

Слепов Алексей Константинович – Центр неонатальной хирургии пороков развития и их реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8
ORCID ID (<https://orcid.org/0000000269761209>)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Antypkin YuH, Slipev OK, Veselskiy VL, Gordienko IYu, Hrasukovka NI, Avramenko TV, Soroka VP, Slipeva LF, Ponomarenko OP. (2014). Suchasni orhanizatsiino-metodychni pidkhody do perynatalnoi diahnostyky ta khirurgichnoho likuvannia pryrodzhenykh vitalnykh vad rozvytku u novonarodzhennykh ditei v umovakh perynatalnoho tsentru. Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy. 20 (2): 189–199. [Антипкін ЮГ, Слєпов ОК, Весельський ВЛ, Гордієнко ІЮ, Грасюкова НІ, Авраменко ТВ, Сорока ВП, Слєпова ЛФ, Пономаренко ОП. (2014). Сучасні організаційно-методичні підходи до перинатальної діагностики та хірургічного лікування природжених вітальних вад розвитку у новонароджених дітей в умовах перинатального центру. Журнал Національної академії медичних наук України. 20 (2): 189–199].
- Ackerman KG, Vargas SO, Wilson JA, Jennings RW, Kozakewich HP, Pober BR. 2012. Congenital diaphragmatic defects: proposal for a new classification based on observations in 234 patients. *Pediatr Dev Pathol*, 15(4): 265-274. <https://doi.org/10.2350/11-05-1041-OA.1>
- Barbosa BML, Rodrigues AS, Carvalho MHB, Bittar RE, Francisco RPV, Bernardes LS. (2018). Spontaneous prematurity in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: A retrospective cohort study about prenatal predictive factors. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1652-6>.
- Basta AM, Lusk LA, Keller RL, Filly RA. 2016. Fetal Stomach Position Predicts Neonatal Outcomes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Diagn Ther*. 39(4): 248-255. doi: 10.1159/000440649.
- Bhat, YR, Kumar V, Rao A. (2008). Congenital diaphragmatic hernia in a developing country. *Singapore Medical Journal*, 49(9), 715–718.
- Burgos CM, Frenckner B, Luco M, Harting MT, Lally PA, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (2018). Right versus left congenital diaphragmatic hernia - What's the difference? *J Pediatr Surg*. 53: 113–117. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.027.
- Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, Vaast P, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, Dymarkowski S, Deprest J. 2008. Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 32(5): 627-632.
- Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. (2005). Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia: A Population-Based Study in Western Australia. *Pediatrics*, 116(3), e356–e363. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2845/>
- Cordier AG, Jani JC, Cannie MM, Rod C, Fabietti I, Persico N, Saada J, Carreras E, Senat MV, Benachi A. 2015. Stomach position in prediction of survival in left-sided congenital diaphragmatic hernia with or without fetoscopic endoluminal tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 46(2):155-161.
- Demidov VN, Mashynets NV, Podurovska YL, Burov AA. (2014). Vrozhennaya diaphragmalnaya gryzha ploda – vozmozhnosti ultrazvukovoy diagnostiki i prognosirovaniya postnatalnoho iskhoda. *Akusherstvo i ginekologiya*. 4: 38–45. [Демидов ВН, Машинец НВ, Подуровская ЮЛ, Буров АА (2014). Врожденная диафрагмальная грыжа плода – возможности ультразвуковой диагностики и прогнозирование постнатального исхода. Акушерство и гинекология. 4: 38–45].
- Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthuis I, Robert-Gnansia E, Francannet C, Laurichesse-Delmas H, Jani J, Coste K, Deprest J, Labbe A, Sapin V, Lemery D (2007). Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 29(3): 276–283.
- Gordienko IY, Grebinichenko GO, Slepov O K, Veselskiy VL, Tarapurova OM, Nidelchuk OV, Nosko AO. 2013. New lung-to-femur index in prenatal diagnosis of fetal lung hypoplasia. *Health of woman*. 9: 143-146. [Гордієнко

- ІЮ, Гребінченко ГО, Слєпов ОК, Весельський ВЛ, Тарапурова ОМ, Нідельчук ОВ, Носко АО (2013). Новый легенево-феморальный индекс в пренатальной диагностике гипоплазии легень в плода. Здоровье женщины. 9: 143-146.]
13. Gordienko IY, Grebinichenko GO, Tarapurova OM, Velychko AV. 2019. Variants of prenatal ultrasound imaging of congenital diaphragmatic hernia in the fetus. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 4: 12-21. [Варіанти пренатальної ультразвукової картини при вродженій діафрагмальній килі у плода. Гордієнко ІЮ, Гребінченко ГО, Тарапурова ОМ, Величко АВ. (2018). Варіанти пренатальної ультразвукової картини при вродженій діафрагмальній килі у плода. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 4: 12-21]. <http://rdrt.com.ua/index.php/journal/article/view/242>.
14. Grebinichenko GO, Gordienko IY, Tarapurova OM, Slepov OK. 2019. Two-dimensional ultrasound examination for assessment of the degree of liver herniation into the chest in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 10-15. [Гребінченко Г. О., Гордієнко І. Ю., Тарапурова О. М., Слєпов О. К. (2019). Можливості двовимірного ультразвукового дослідження для оцінки ступеня герніації печінки в грудну клітку при вродженій діафрагмальній килі у плода Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 10-15]. doi:10.15574/PP.2019.80.10.
15. Grebinichenko GO, Gordienko IY, Tarapurova OM, Slepov O K, Veselskiy VL, Nidelchuk OV, Nosko AO Velychko AV. 2014. An assessment of the degree of fetal lung hypoplasia with two-dimensional ultrasound. Perinatologiya i pediatriya. 3: 21-25. [Гребінченко ГО, Гордієнко ІЮ, Тарапурова ОМ, Слєпов ОК, Весельський ВЛ, Нідельчук ОВ, Носко АО, Величко АВ (2014). Визначення ступеня гипоплазии легень у плода при двовимірному ультразвуковому дослідженні. Перинатология
- та педіатрія, 3: 21-25]. doi:10.15574/PP.2014.59.21
16. Kalanj J, Salevic P, Rsovac S, Medjo B, Antunovic SS, Simic D (2016). Congenital diaphragmatic hernia - a Belgrade single center experience. J Perinat Med. 44(8):913-918. doi:10.1515/jpm-2015-0333.
17. Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. 2011. Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: a multicenter survey in Japan. Ultrasound Obstet Gynecol. 37(3):277-282. doi:10.1002/uog.8892.
18. Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. 1971. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. Br J Surg. 58(5): 342-346. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800580507>.
19. Lam JC, Claydon J, Mitton CR, Skarsgard ED (2006). A risk-adjusted study of outcome and resource utilization for congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 41(5):883-887. doi:10.1016/j.jpedsurg.2006.01.025.
20. Masahata K, Usui N, Shimizu Y, Takeuchi, M, Sasahara J, Mochizuki N, Tachibana K, Abe T, Yamamichi T, Soh H (2020). Clinical outcomes and protocol for the management of isolated congenital diaphragmatic hernia based on our prenatal risk stratification system. Journal of pediatric surgery, 55(8), 1528–1534. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.10.020>
21. Mullassery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. 2010. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 35(5): 609-614.
22. Putnam LR, Harting MT, Tsao K, Morini F, Yoder BA, Luco M, Lally PA, Lally KP (2016). Congenital diaphragmatic hernia study group. Congenital diaphragmatic hernia defect size and infant morbidity at discharge. Pediatrics. 138(5):e20162043. doi:10.1542/peds.2016-2043.
23. Raval MV, Wang X, Reynolds M, Fischer AC (2011). Costs of congenital diaphragmatic hernia repair in the United States-extracorporeal membrane oxygenation foots the bill. J Pediatr Surg. 46(4):617-624. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.09.047.
24. Razumovskiy AYU, Mokrushina OG, Beliayeva ID, Levitskaya MV, Shumikhin VS, Afukov II, Smirnova SV (2012). Sravnitelnyy analiz lecheniya novorozhdennykh s vrozhdennoy diafragmalnoy gryzhey posle plastiki diafragmy otkrytym i endoskopicheskim sposobami. Dersaya hirurgiya. (3): 4-8. [Разумовский, АЮ, Мокрушина ОГ, Беляева ИД, Левитская МВ, Шумихин ВС, Афуков ИИ, Смирнова СВ (2012). Сравнительный анализ лечения новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей после пластики диафрагмы открытым и эндоскопическим способами. Детская хирургия. (3): 4-8].
25. Report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Report on Patients Born 1/1/2007 - 9/5/2019. Retrieved from Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, University of Texas Health Science Center at Houston.: <https://med.uth.edu/pediatricsurgery/wp-content/uploads/sites/3/2019/09/CDHSG-Report-2007-2019.pdf>
26. Ruano R, Takashi E, Da Silva W, Campos JADB, Tannuri U, Zugaib M. 2012. Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. Ultrasound Obstet Gynecol. 39(1): 42–49.
27. Sananes N, Britto I, Akinkuotu AC, Olutoye OO, Cass DL, Sangi-Haghpeykar H, Lee TC, Cassady CI, Mehollin-Ray A, Welty S, Fernandes C, Belfort MA, Lee W, Ruano R. 2016. Improving the Prediction of Neonatal Outcomes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia by Direct and Indirect Sonographic Assessment of Liver Herniation. J Ultrasound Med. 35(7):1437-1443. doi:10.7863/ultra.15.07020.
28. Shanmugam H, Brunelli L, Botto LD, Krikov S, Feldkamp ML (2017). Epidemiology and prognosis of congenital diaphragmatic hernia: a population-based cohort study in Utah. Birth Defects Research, 109(18), 1451–1459. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1106>
29. Slepov OK, Ponomarenko OP, Soroka VP, Slepova LF, Khristenko W, Gordienko IY, Tarapurova OM, Lutsenko SV, Dzham OP, Zhuravel AO. 2011. Prychyny pryrodnoji smertnosti novonarozhdzhenykh z pryrodzhenoiu diafragmalnoiu gyzzeiu. Perinatologiya i pediatriya. 3: 25-27. [Слєпов ОК, Пономаренко ОП, Сорока ВП, Слєпова ЛФ, Христенко ВВ, Гордієнко ІЮ, Тарапурова ОМ, Луценко СВ, Джем ОП, Журавель АО. 2011. Причини природної смертності новонароджених з природженою діафрагмальною грижею. Перинатология и педіатрія. 3: 25-27.].
30. The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative; Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey M, Brindle M, Chiu P, Cogswell A, Dakshinamurti S, Flageole H, Keijzer R, McMillan D, Oluoyomi-Obi T, Pennaforte T, Perreault T, Piedboeuf B, Riley SP, Ryan G, Synnes A, Traynor M (2018). Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. CMAJ. 190(4):E103-E112. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170206>.
31. Tudorache S, Chiuțu LC, Ilescu DG, Georgescu R, Stoica GA, Simionescu CE, Georgescu EF, Nemeș RN (2014). Prenatal diagnosis and perinatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. Single tertiary center report. Rom J Morphol Embryol, 55(3), 823–833.
32. Werneck Britto IS, Olutoye OO, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassady CI, Mehollin-Ray A, Welty S, Fernandes C, Belfort MA, Lee W, Ruano R. 2015. Quantification of liver herniation in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia using two-dimensional ultrasonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 46: 150–154.

Статья поступила в редакцию 08.09.2020