

# Здоровье женщины

ISSN 1992-5921



№5 (121) '2017

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ  
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:  
ВЛИЯНИЕ КАТЕГОРИИ  
УРГЕНТНОСТИ КЕСАРЕВА  
СЕЧЕНИЯ НА АДАПТАЦИОННЫЕ  
ВОЗМОЖНОСТИ БЕРЕМЕННЫХ  
И РОЖЕНИЦ** 10

**ПОСТ-РЕЛИЗ  
I МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА  
«РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ:  
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ  
ПОДХОД В НЕПРЕРЫВНОМ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ  
РАЗВИТИИ ВРАЧЕЙ»** 16

**ГЕСТОЗ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ  
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПСИХОЛОГИИ** 35

**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК  
С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ.  
КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ  
ЛЕЧЕНИЯ** 86

**МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ:  
МЕНЕДЖМЕНТ НАСЛЕДСТВЕННЫХ  
НАРУШЕНИЙ СВЕРТЫВАЕМОСТИ  
КРОВИ ВО ВРЕМЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ** 102



**Лютеина**  
Микронизованный прогестерон

Сучасні форми мікронізованого  
натурального прогестерону



Ранні та пізні  
терміни<sup>1,2</sup>

**Сублінгвальна форма  
швидкий ефект<sup>1</sup>**

♥ Ефект вже через  
30 хвилин

**Доказова медицина**

**Вагінальна форма  
тривалий ефект<sup>2</sup>**

♥ Ефект протягом 24 годин ♥  
Інноваційна форма 200 мг ♥

**ШВИДКА ТА МАКСИМАЛЬНА БІОДОСТУПНІСТЬ  
ПРИ БУДЬ-ЯКОМУ СПОСОБІ ЗАСТОСУВАННЯ<sup>1</sup>**

**ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ №20, 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг, 100 мг та 200 мг з аплікатором. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометриоз матки, безпліддя, звичні і загрозові викидні, недостатність лютеїнової фази передменопаузального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмі штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеїни, вживання таблеток, що містить прогестерон, ідентичний ендокринному гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, злоякісні пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01, UA/5244/01/02, UA/5244/01/03.

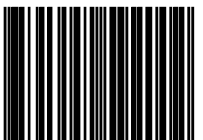
**ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування ендокринного дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторних циклів, передменструального синдрому, функціональних маткових кровотеч, при штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеїновою недостатністю, звичному невиношуванні та загрози мимовільного абортів при дефіциті прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинній аменореї, запобігання гестрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, при гормональній замісній терапії). Побічні реакції: у поодиноких випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період годування груддю, підозрювана або підтверджена неоплазія груддей або статевих органів, невизначені кровотечі зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.  
Габельський фармацевтичний завод  
Польща А.Т., Польща, Завис: ТОВ «АДАМЕД»,  
Польща. Представництво в Україні:  
01015, м. Київ, вул. Радичка, 10.  
Тел./факс: (044) 280-57-16, 280-57-54

1. Хоміч Н.В., Мамкур В.І. Клініко-фармакологічні особливості сучасних гестагенних форм мікронізованого прогестерону, застосованих в період вагітності // Здоров'я жінчини. – 2014. – № 4(90).  
2. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.

\*Коротка інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.  
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.  
Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.



9 771992 592002 >



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л.ШУПИКА  
ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»



## НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ СЕМІНАРИ «МІЖНАРОДНІ ТА ВІТЧИЗНЯНІ СТАНДАРТИ НАДАННЯ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ»

План-графік проведення навчальних семінарів  
у дистанційному режимі у форматі телемосту

| №  | Дата проведення | Місце проведення   |
|----|-----------------|--|
| 1. | 15.02.2017      | м. Київ – м. Дніпро – м. Запоріжжя – м. Кривий Ріг       |
| 2. | 20.04.2017      | м. Київ – м. Вінниця – м. Житомир                        |
| 3. | 17.05.2017      | м. Київ – м. Черкаси – м. Кропивницький – м. Чернігів    |
| 4. | 25.05.2017      | м. Київ – м. Тернопіль – м. Хмельницький                 |
| 5. | 14.09.2017      | м. Київ – м. Одеса – м. Миколаїв – м. Херсон             |
| 6. | 11.10.2017      | м. Київ – м. Львів – м. Луцьк – м. Рівне                 |
| 7. | 09.11.2017      | м. Київ – м. Івано-Франківськ – м. Ужгород – м. Чернівці |
| 8. | 29.11.2017      | м. Київ – м. Харків – м. Полтава – м. Суми               |



## «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ У 21 СТОЛІТТІ»



План-графік проведення  
майстер-класів у виїзному форматі

| №  | Дата проведення | Місце проведення    |
|----|-----------------|---------------------|
| 1. | 22.02.2017      | м. Харків           |
| 2. | 01.03.2017      | м. Львів            |
| 3. | 28.03.2017      | м. Івано-Франківськ |
| 4. | 05.04.2017      | м. Одеса            |
| 5. | 26.09.2017      | м. Київ             |
| 6. | 04.10.2017      | м. Вінниця          |
| 7. | 25.10.2017      | м. Хмельницький     |
| 8. | 21.11.2017      | м. Дніпро           |

Запрошуємо лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів-онкологів, лікарів-онкогінекологів, лікарів загальної практики – сімейних лікарів закладів охорони здоров'я відвідати дані навчальні заходи

Участь у семінарах безкоштовна.

Семінари проводяться згідно наказу МОЗ України № 132-Адм від 15.12.2016 року.

**Всі учасники, що прослухають курс лекцій отримають сертифікат МОЗ України**



# ФУЦИС®

(флуконазол)

таблетки 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг  
дисперговані таблетки ДТ 50 мг  
гель 5 мг/г

## Лідер в Україні серед препаратів флуконазолу<sup>1</sup>



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2009**



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2011**



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2013**



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2014**



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2015**



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2016**



Виробник:  
Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд  
тел.: 0(44) 495-82-88  
www.kusumhealthcare.com



Офіційний дистрибутор:  
ТОВ «Гледфарм ЛТД»  
тел.: 0(44) 495-82-88  
www.gladpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

**ФУЦИС® 150 мг** № 1. Р.П. МОЗ України № UA/7617/01/03. Склад. 1 таблетка містить флуконазолу 150 мг. **ФУЦИС®** Р.П. МОЗ України № UA/7617/01/01, № UA/7617/01/02, № UA/7617/01/03, № UA/7617/01/04. Склад. 1 таблетка містить флуконазолу 50 мг, 100 мг, 150 мг або 200 мг. **ФУЦИС® ДТ** Р.П. МОЗ України № UA/7617/02/01. Склад. 1 таблетка містить флуконазолу 50 мг. **ФУЦИС® гель** Р.П. МОЗ України № UA/7617/03/01. Склад. 1 г гелю містить 5 мг флуконазолу. **Назва і місцезаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД, СП 289 (А), РІШО Індл. Ареа, Чопанкі, Бхівалді (Радж.), Індія. **Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові засоби. Код АТС J02A C01. **Показання для застосування.** **Фуцис® 150 мг:** вагінальні кандидози. **Фуцис® 50 мг, 100 мг, 200 мг:** вагінальний кандидоз (гострий або рецидивуючий), профілактика рецидивів вагінального кандидозу (при частоті виникнення 3 рази і більше на рік), а також кандидозного баланіту; **Фуцис® ДТ:** вагінальний кандидоз (гострий або рецидивуючий), кандидозний баланіт. **Фуцис® гель:** пахові епідермофітії; інфекції, спричинені *Candida*. **Протипоказання.** **Фуцис® 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, Фуцис® ДТ:** не слід призначати при індивідуальній підвищеній чутливості до флуконазолу або до інших речовин, подібних за своєю хімічною структурою до азольних сполук. Одночасне призначення терфенадину, цизаприду, астермізолу, пімоциду, хінідину та еритроміцину протипоказане хворим, які застосовують **Фуцис®**. **Фуцис® гель:** підвищена чутливість до флуконазолу або азольних сполук, близьких до нього за хімічною структурою. **Побічні ефекти.** **Фуцис® 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, Фуцис® ДТ.** Центральна та периферична нервова система: головний біль, запаморочення. **Травна система:** біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання. **Печінка/жовчовидільна система:** підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаргатамінотрансферази (АСТ). **Імуна система:** анафілаксія, набряк обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка. **Шкіра та її придатки:** висипання, свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка. **Фуцис® гель:** можливе подразнення шкіри.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

<sup>1</sup> Згідно з даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «МОРІОН», січень 2017 р.

**ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ** 5 (121)/2017

### УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
УКРАИНЫ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО)

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36  
Тел.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 498-08-80,  
+38(067) 233-75-91  
E-mail: office@zdr.kiev.ua

### НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

По вопросам подписки или приобретения  
обращаться в почтовые отделения связи, в редакцию  
или на сайт: [www.medexpert.org.ua](http://www.medexpert.org.ua)

Тираж – 5500 экз.

Периодичность издания – 10 номеров в год.  
Журнал зарегистрирован в Государственном  
комитете информационной политики, телевидения и  
радиовещания Украины. Свидетельство о  
регистрации КВ №20930-10730ПР от 29.08.2014 г.

*Приказом МОН Украины № 241 от 09.03.2016 журнал  
«Здоровье женщины» включен в перечень  
специализированных научных изданий Украины в  
области медицинских наук. В издании могут быть  
опубликованы основные результаты  
диссертационных работ.*

*Журнал «Здоровье женщины» реферировается  
Институтом проблем регистрации информации  
НАН Украины*

*Журнал «Здоровье женщины» включен  
в международные наукометрические базы,  
а также в реферативную базу данных «Україніка наукова»*

### РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской  
академии последипломного образования  
им. П.Л. Шупика. Протокол № 6 от 15.06.2017 г.

Подписано к печати 30.06.2017 г.

Статьи, публикуемые в журнале  
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», – рецензируются.  
Ответственность за достоверность фактов  
и прочих сведений в публикациях несут авторы.  
Ответственность за содержание рекламы, а также за  
соответствие приводимых в рекламе сведений требованиям  
законодательства несут рекламодатели.  
Редакция и издатели не несут ответственности  
за достоверность информации, опубликованной  
в рекламных материалах.  
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов  
публикации.  
Перепечатка материалов только с письменного разрешения  
редакции. При перепечатке ссылка на журнал  
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

### Фотовывод и печать

Типография «Аврора-принт»,  
г. Киев, ул. Причальная, 5, тел. (044) 550-52-44

© Министерство здравоохранения Украины, 2017  
© Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2017  
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и  
гинекологии НАМН Украины», 2017  
© Щербинская Е.С., 2017  
© Бахтиярова Д.О., 2017

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»  
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика  
МЗ УКРАИНЫ  
ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

## ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

**Всеукраинский научно-практический журнал**

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ,  
АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ,  
АССОЦИАЦИИ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ,  
УКРАИНСКОГО ИНСТИТУТА СЕКСОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ

### ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

**Ю. Г. Антипкин**,  
академик НАМН Украины, д-р мед. наук,  
профессор, директор ГУ «Институт ПАГ  
НАМН Украины»

### ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Ю. П. Вдовиченко**,  
член-корр. НАМН Украины,  
д-р мед. наук, профессор,  
Первый проректор НМАПО  
им. П.Л. Шупика,  
зав. кафедрой акушерства, гинекологии и  
перинатологии №1 НМАПО, Президент  
Ассоциации перинатологов Украины

**Р. А. Моисеенко**,  
д-р мед. наук, профессор, проректор  
по научно-педагогической и лечебной работе  
НМАПО им. Шупика

### ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Д. О. Бахтиярова**  
**Е. С. Щербинская**,  
канд. мед. наук

### ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

**Н. Г. Гойда**, д-р мед. наук, профессор  
**О. В. Грищенко**, д-р мед. наук, профессор  
**С. И. Жук**, д-р мед. наук, профессор  
**А. Г. Корнацкая**, д-р мед. наук, профессор  
**В. И. Медведь**, член-корр. НАМН Украины,  
д-р мед. наук, профессор  
**В. И. Пирогова**, д-р мед. наук, профессор

### НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

**Б. М. Венцовский**, член-корр. НАМН  
Украины, д-р мед. наук, профессор  
**И. И. Горпинченко**, д-р мед. наук,  
профессор – консультант рубрики  
«Женская сексология»  
**В. В. Подольский**, д-р мед. наук, профессор

### Научный редактор

**А. Е. Дубчак**, д-р мед. наук, профессор

### ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И.Н. Лукавенко

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А.А. Попильнюк

### РЕКЛАМА

И.В. Арестович

Е.О. Панова

### ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н.К. Багдасарян

### КОРРЕКТОР

Л. В. Тищенко

### ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С.О. Обедникова

### Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

### Редакционная коллегия

Т.В. Авраменко

В.А. Бениук

В.В. Бережной

О. А. Берестовой

В.И. Бойко

Р. Г. Ботчоришвили (Франция)

Г.И. Брехман (Израиль)

Б.М. Венцовский

И.Б. Венцовская

И.Б. Вовк

Ю.В. Вороненко

В.А. Владимиров

Н.И. Генык

И.З. Гладчук

Е.П. Гнатко

О.В. Горбунова

З.М. Дубоссарская

Т.Д. Задорожная

В.Н. Запорожан

С.О. Иванюта

Т.В. Лещева

И.С. Лукьянова

Л.Г. Назаренко

Л.И. Омельченко

С. П. Писарева

В.А. Поталов

А. Г. Резников

Т. Г. Романенко

О.В. Ромашенко

Н. Н. Рожковская

А. Я. Сенчук

А. И. Соловьев

А.А. Суханова

Т. Ф. Татарчук

Р.А. Ткаченко

В. А. Товстановская

Л. Е. Туманова

А. Г. Цыпкун

Л. И. Чернышова

И. И. Хаца

З. А. Шкиряк-Нижник

Е. Е. Шунько

А. М. Юзько

С. Н. Янюта

Н.Е. Яроцкий



**HEALTH OF WOMAN** 5 (121)/2017

**FOUNDERS**

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
 NATIONAL MEDICAL ACADEMY  
 OF POSTGRADUATE EDUCATION NAMED  
 AFTER PL SHUPYK (NMAPE)  
 SI «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS  
 AND GYNECOLOGY NAMS OF UKRAINE»  
 SI «INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH MOH  
 UKRAINE»  
 SHCHERBINSKAYA E.S.  
 BAKHTIYAROVA D.O.

**EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND  
 TELEPHONE OF PUBLISHERS**

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 36  
 Tel.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 498-08-80,  
 +38(067) 233-75-91  
 E-mail: office@zdr.kiev.ua

**OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598**

To subscribe or purchase contact the post offices,  
 editori or site: [www.medexpert.org.ua](http://www.medexpert.org.ua)

Circulation – 5500 copies.  
 Periodicity – 10 issues per year. The journal is registered  
 by the State Committee of Information Policy, Television  
 and Radio Broadcasting. Certificate of registration of  
 KB №20930-10730IIP от 29.08.2014 г.

*The command of the Ministry of Education and Science of  
 Ukraine № 241 from 09.03.2016 Journal «Health of  
 woman» is included in the list of specialized scientific publi-  
 cations in Ukraine in the field of medical sciences. In the  
 publication can be published key results of dissertations.*

*Journal «Health of Woman» is reviewed by the Institute  
 of Information Recording of NAS of Ukraine*

*Journal «Health of Woman» included  
 in the international scientometric bases:  
 eLIBRARY.RU (PIHII, Science index), Google Scholar,  
 and in the abstracts database «Ukrainka naukova»*

**RECOMMENDED BY**

Academic Council National Medical Academy of  
 Postgraduate Education Named after PL Shupyk  
 Protocol №6 from 15.06.2017.

Passed for printing 30.06.2017

Articles published in the journal  
 «Health of Woman» – reviewed. Authors are responsi-  
 ble for accuracy of the facts and other information in the  
 publication. Advertisers are responsible for the content  
 of advertising, as well as those appearing in the adver-  
 tisement information requirements of the law. The edi-  
 tors and publishers are not responsible for the accuracy  
 of the information published in promotional materials.  
 Editorial opinion may not coincide with the opinion of  
 the authors of the publication.

Reprinting material only with the written permission of  
 the publisher.

When reprinting reference to the journal  
 «Health of Woman» is obligatory.

**Imagesetter and Printing**

«Aurora-print»,  
 Kyiv, Prichalna str, 5, tel. (044) 550-52-44

© Ministry of Health of Ukraine, 2017  
 © National Medical Academy of Postgraduate  
 Education Named after PL Shupyk, 2017  
 © SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics  
 and Gynecology NAMS of Ukraine», 2017  
 © Institute of Strategic Research MoH Ukraine, 2017  
 © E.S.Shcherbinskaya, 2017  
 © D.O.Bakhtiyarova, 2017

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE  
 MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
 SI «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND  
 GYNECOLOGY NAMS OF UKRAINE»  
 NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION  
 NAMED AFTER PL SHUPYK MOH UKRAINE  
 INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH MOH UKRAINE  
 ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

**HEALTH OF WOMAN  
 ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ  
 ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ**  
 Ukrainian scientific-practical journal

*PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCI-  
 ENCES, ASSOCIATION OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS OF UKRAINE,  
 UKRAINIAN INSTITUTE OF SEXOLOGY AND ANDROLOGY*

*Chief Scientific Adviser Yu.G.Antipkin,  
 academician of NAMS of Ukraine,  
 Dr. med., sciences, professor,  
 director of the «Institute of PAG NAMS of  
 Ukraine»*

**CHIEF EDITORS**

*Yu.P..Vdovychenko, corresponding member of  
 NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor,  
 First Vice rector of NMAPE named after PL  
 Shupyk, Head of the Department of Obstetrics,  
 Gynecology and Perinatology No1 NMAPE,  
 President of the Ukraine Perinatology  
 Association*

*R.A.Moiseenko, Dr. med., Sciences, professor,  
 Vice-Rector for Clinical Work of NMAPE named  
 after PL Shupyk*

**DEPUTY of CHIEF EDITOR**

*D.O.Bakhtiyarova  
 E.S.Shcherbinskaya, PhD.*

**EXPERT GROUP Of REVIEWERS**

*N.G.Goyda, Dr. med., Sciences, professor  
 O.V.Grishchenko, Dr. med., Sciences, professor  
 S.I.Zhuk, Dr. med., Sciences, professor  
 A.G.Kornatskay, Dr. med., Sciences, professor  
 V.I.Medved, a corresponding member of  
 NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor  
 V.I.Pyrogo, Dr. med., Sciences, professor*

**SCIENTIFIC CONSULTANTS**

*B.M.Ventskovskiy, corresponding member of  
 NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor  
 I.I.Gorpynchenko, Dr. med., Science, Professor  
 – Consultant of «Women's sexology» rubric  
 V.V.Podolskiy, Dr. med., Sciences, professor  
 A.E.Dubchak, Dr. med., Sciences, professor*

**ADVERTISING DIRECTOR**

I.Lukavenko

**RESPONSIBLE SECRETARY**

A.Popilnyuk

**ADVERTISEMENT**

I. Arestovich  
 E. Panova

**LITERARY EDITOR**

N. Bagdasarian

**CORRECTION**

L. Tischenko

**DESIGN AND IMPOSITION**

S. Obednikova

**Chairman of Editorial Board**  
 V.V.Kaminskiy

**Editorial board**

T.V. Avramenko  
 V.A. Beniuk  
 V.V. Berezhnoy  
 O.A. Berestovoy  
 V.I. Boiko  
 R.G. Botchorishvili (France)  
 G.I. Brekhman (Israel)  
 B.M. Ventskovskiy  
 I.B. Ventskovskaya  
 I.B. Vovk  
 Yu.V. Voronenko  
 V.A. Vladimirov  
 N.I. Genyk  
 I.Z. Gladchuk  
 E.P. Gnatko  
 O.V. Gorbunova  
 Z.M. Dubossary  
 T.D. Zadorozhnaya  
 V.N. Zaporozhan  
 S.O. Ivanyuta  
 T.V. Leshcheva  
 I.S. Lukyanova  
 L.G. Nazarenko  
 L.I. Omelchenko  
 C. P. Pisareva  
 V.A. Potapov  
 A.G. Reznikov  
 T.G. Romanenko  
 O.V. Romashchenko  
 N.N. Rozhkovskaya  
 A.Y. Senchuk  
 A.I. Soloviev  
 A.A. Suhanova  
 T.F. Tatarchuk  
 R.A. Tkachenko  
 V.A. Tovstankovskaya  
 L.E. Tumanova  
 A.G. Tsykun  
 I.I. Chernyshova  
 I.I. Hascha  
 Z.A. Shkiryak-Nizhnik  
 E.E. Shunko  
 A.M. Yuzko  
 S.N. Yanyuta  
 N.E. Yarotskiy

# СОДЕРЖАНИЕ 5 (121)/2017

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Вплив категорії ургентності кесарева розтину на адаптаційні можливості вагітних та роділь І.А. Усевич, В.Л. Колесник .....10

## НОВОСТИ И СОБЫТИЯ

Пост-релиз I Международного Конгресса «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход в непрерывном профессиональном развитии врачей» (Часть 1) .....16

Микронизированный прогестерон и его роль в сохранении беременности и здоровья женщины при процедуре ЭКО (Пост-релиз) .....26

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Аналіз випадків абдомінального розродження за гострої гіпоксії плода Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук, О.Ю. Гурженко ....28

Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів І.А. Анчева .....32

Гестоз з точки зору перинатальної психології В.С. Жук, О.Д. Щуревська .....35

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ефективний шлях відновлення антиоксидантного потенціалу .....38

Вплив медичних та соціально-психологічних факторів на зміни психологічного статусу у пацієнток після проведених симультанних оперативних втручань В.Л. Дронова, О.М. Мокрик, Р.С. Теслюк .....42

Показники уратно-оксалатного обміну в осіб з цукровим діабетом, що зазнали малоінвазивного лікування з приводу уретеролітазу А.Ю. Гурженко .....46

Клінічні прояви порушень репродуктивного здоров'я і якість життя у жінок фертильного віку в умовах коморбідності при субклінічному гіпотиреозі Л.М. Варченко .....54

## Журнал «Здоровье женщины» индексируется и/или представлен здесь:

- «Библиометрика украинской науки»
- «Научная периодика Украины» (Национальной библиотеки Украины имени В.И. Вернадского)
- Google Scholar
- Copernicus International
- Science Index (eLIBRARY.RU)
- CrossRef (статьям журнала присваивается цифровой идентификатор объекта (DOI))
- INFOBASEINDEX
- ReaserchBib
- SIS
- Directory of Research Journals Indexing (DRJI)
- Open Academic Journals Index (OAJI)
- Bielefeld Academic Search Engine (BASE)
- International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF)
- Hinari





# ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектра дії  
для ефективного лікування вагітності\*

3 активні речовини\*

Ністатин  
Неоміцин  
Поліміксин В

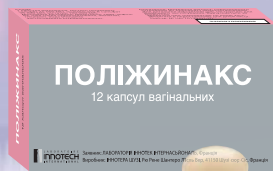
Бактерії  
Грам +



Бактерії  
Грам -



Гриби роду  
*Candida*



**ПОЛІЖИНАКС**

Застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 днів, профілактичний курс – 6 днів.



**ПОЛІЖИНАКС ВІРГО**

Для застосування у дитячій гінекологічній практиці.

Вміст 1 капсули вводиться інтравагінально (попередньо відірвавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів поспіль.

UA/101/993/01/01 Наказ МОЗ №101/9 від 29.12.2014



Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні,  
01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд. 6/5.

\* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс Вірго".  
Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.  
Характеристики препарату дивіться на стор. 63

# Тотема®

залізо, мідь, марганець

ФРАНЦУЗЬКА ЯКІСТЬ –  
ЗАЛІЗНИЙ РЕЗУЛЬТАТ!



тотема Fe<sup>2+</sup>  
Mn Cu

- Швидка гематологічна відповідь<sup>1</sup>
- Органічні солі заліза, міді та марганцю<sup>2</sup>
- Можливе застосування під час вагітності<sup>2</sup>
- Дозволено дітям з 1-го місяця<sup>2</sup>
- Відповідає рекомендаціям ВООЗ<sup>3</sup>



<sup>1</sup> С.В. Семочкин Клиническая эффективность применения препарата Тотема в лечении железодефицитной анемии у взрослых: гематологический ответ и улучшение качества жизни «Земский врач»; № 1; 2012; стр. 37-42.  
<sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування.  
<sup>3</sup> WHO Model List of Essential Medicines 18th list (April 2013) (Final Amendments – October 2013).



Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні: 01001, Київ, вул. М.Житомирська, 6, тел. (044) 278 06 38, innotech@innotech.com.ua

Склад лікарського засобу: 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг.

Показання для застосування. Залізодефіцитна анемія. Профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. Протипоказання. Надлишок заліза в організмі. Регулярні гемотрансфузії. Однотимчасове застосування парентеральних форм заліза. Кишкова непрохідність. Залізорефрактерна анемія. Анемія, пов'язана з недостатністю медулярного кровотворення. Гіперчутливість до компонентів препарату. Сладкова непереносимість фруктози. Побічні ефекти. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, печія, закрп, діарея. Можливе тимчасове забарвлення випорожнення у чорний колір, що не має клінічного значення та, ніяких наслідків для здоров'я. Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довшо у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербїж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання.

Спосіб застосування та дози. Вміст ампули слід розчинити у простій чи підсоподженій воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Лікування залізодефіцитної анемії: дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям віком від 1 місяця, препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Для лікування залізодефіциту застосовують вдвічі меншу дозу препарату ніж для лікування анемії. Профілактика анемії та залізодефіциту: для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають вагітним із розрахунку по 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення №UA/7854/01/01 Наказ МОЗ № 752 від 23.08.2013

Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

# СОДЕРЖАНИЕ 5 (121)/2017

Лікування нетипових форм прогресуючої варикозної хвороби вен у вагітних (варикоз вен пахвинного каналу)

В.М. Антонюк-Кисіль, І.Я. Дзюбановський,  
В.М. Єнікеєва, С.І.Лічнер, В.М. Липний,  
М.В. Семенюк.....57

Сравнительное исследование сывороточных уровней цинка, меди, марганца и железа у беременных с преэклампсией

М.С. Sarwar et al. ....63

Особливості рухової активності плодів у III триместрі вагітності: результати проспективного когортного дослідження

В.І. Ошовський, О.Г.Соловей .....66

## АКУШЕРСТВО

Профілактика невиношування вагітності у II триместрі у жінок, які багато народжують

О.В. Набхан .....71

Ефективність застосування різних форм мікронізованого прогестерону під час лікування загрози абортів

В.І. Пирогова, І.В. Козловський, Н.С. Вереснюк,  
М.Й. Малачинська.....74

Risks of miscarriage and noncarrying of pregnancy in women with excessive body weight, obesity and metabolic syndrome

О.А. Dyndar, V.O. Benyuk, L.D. Lastoveckaya.....78

Гіперглікозильований хоріонічний гонадотропін – прогностичний критерій розвитку ускладнень вагітності

Н.В. Пехньо.....82

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Ведення пацієнок з лейоміомою матки.

Консервативні методи лікування

(Огляд канадського клінічного керівництва SOGC)

Н.Я. Жилка .....86

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики

О.В. Рыкова .....92

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Увеличение частоты послеродовых кровотечений, возможная связь с серотонинергическими и другими психофармакологическими препаратами:

сопоставляющее когортное исследование

Hanna M. Heller, Anita C. J. Ravelli, Andrea H. L. Bruning, Christianne J. M. de Groot, Fedde Scheele, Maria G. van Pampus and Adriaan Honig Heller et al. ....96

Менеджмент наследственных нарушений свертываемости крови во время беременности

Руководство № 71 (совместно с UKHCDO).....102

## ГИНЕКОЛОГИЯ

Гормональний статус пацієнок після хірургічного лікування фіброзно-кістозної мастопатії та можливості його корекції

Ю.Я. Присташ .....128




Сучасні можливості лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку

Вл.В. Подольський, В.В. Подольський.....132



Біль у грудях?

# Мастодинон®

-  знімає біль у молочній залозі<sup>1</sup>
-  усуває напругу і набряк молочної залози<sup>2</sup>
-  зменшує скарги, пов'язані з ПМС<sup>3</sup>



**Мастодинон®. Показання для застосування.** У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, збурення, запори, мастодина (напруження і більність молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів грунтяка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди грунтяка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.




1. Wuttke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569–574. Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The breast 1999, 8, 175–181.
2. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175–181.
3. Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЗЖ №4, 2004.

**Мастодинон®. Краплі оральні.** Р.п. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/6239/02/01 від 26.07.13.

## Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

# Канефрон® Н

-  німецька якість фітопрепарату
-  значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів<sup>1-3</sup>
-  потенціювання протизапальної терапії<sup>4</sup>



**Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою:** 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

**Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.

Р.п. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

**Джерело:** 1 – Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф., 2 – Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 – Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 – Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я чоловіки, 3(30): 85-90.

**Виробник:** Біонорика (Німеччина)

ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9. Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

# TABLE OF CONTENTS №5 (121)/2017

## DISTANCE LEARNING

- Influence of the category of urgency of the caesarean section on the adaptive capabilities of pregnant and parturient women  
I.A. Usevych, V.L. Kolesnik .....10

## NEWS. EVENTS

- 1st International Congress «Reproductive Health: a Multidisciplinary Approach in the Continuous Professional Development of Doctors» (Part 1) .....16
- Micronized progesterone and its role in preserving pregnancy and women's health during IVF procedure (Post-release).....26

## TOPICAL ISSUES

- The analysis of cases of abdominal delivery acute fetal hypoxia  
Yu.P. Vdovichenko, N.P. Goncharuk, Ye.Yu. Gurzhenko .....28
- Psycho-prevention of stress during pregnancy and childbirth  
Ancheva Irina .....32
- Gestosis from a view of perinatal psychology  
S.I. Zhuk, O.D. Shchurevskaya .....35

## FOR PRACTICING PHYSICIANS

- An effective way to restore antioxidant potential .....38
- Influence of medical and socio-psychological factors on changes in psychological status in patients after simultaneous surgical operations  
V.L. Dronova, A.N. Mokryk, R.S. Teslyuk .....42
- Parameters of urate oxalate metabolism in people with diabetes mellitus who underwent minimally invasive treatment for ureterolithiasis  
A.Yu. Gurzhenko .....46
- Clinical manifestations of reproductive health and life quality in fertile age women with subclinical hypothyroidism in conditions of comorbidity  
L.M. Varchenko .....54
- Treatment of atypical forms of progressive varicose veins in pregnant women (varicose veins of the inguinal canal)  
V.M. Antonyuk-Kysil, I.Ya. Dziubanovskyi, V.M. Yenikeeva, S.I. Lichner, V.M. Lypnyi, M.V. Semeniuk.....57
- Comparative study of serum levels of zinc, copper, manganese and iron in pregnant women with preeclampsia  
M.S. Sarwar et al. ....63
- Features of motor activity of fetus In the III trimester of pregnancy: results prospective cohort study  
V.I. Oshovskiy, E.G. Solovey .....66

## OBSTETRICS

- Prophylaxis of not incubation of pregnancy in the 11th trimester at multiborn women  
E.V. Nabkhan .....71
- The effectiveness of different forms of micronized progesterone in the treatment of abortion  
V. Pyrohova, I. Kozlovskyy, N. Veresnyuk, M. Malachynska .....74
- Risks of miscarriage and noncarrying of pregnancy in women with excessive body weight, obesity and metabolic syndrome  
O.A. Dyndar, V.O. Benyuk, L.D. Lastoveckaya .....78
- Hyperglycosylated chorionic gonadotropin – prognostic criteria development of complications of pregnancy  
N.V. Pehnyo .....82

## LECTURES AND REVIEWS

- Doing patsyentok c leyomyomoy uterus. Conservative treatment methods (Overview of the Canadian SOGC Clinical Manual)  
N.Ya. Zhylka .....86

## LABORATORY TESTS

- Hyperprolactinemia: optimal algorithm for laboratory diagnostics  
O.V. Rykova .....92

## INTERNATIONAL PROTOCOLS

- Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy (Green-top Guideline No. 71).....96
- Increased postpartum haemorrhage, the possible relation with serotonergic and other psychopharmacological drugs: a matched cohort study  
Hanna M. Heller, Anita C. J. Ravelli, Andrea H. L. Bruning, Christianne J. M. de Groot, Fedde Scheele, Maria G. van Pampus and Adriaan Honig .....106

## GYNECOLOGY

- Hormonal status of patients after surgical treatment of fibrocystic mastopathy and possibilities of its corrections  
Yu.Ya. Pryshash .....128
- Modern options of outpatient treatment of chronic inflammatory diseases in fertile aged women caused  
V.I.V. Podolskiy, V.V. Podolskiy .....132



**Журнал «Здоровье Женщины»  
является официальным изданием  
Ассоциации перинатологов Украины,  
которая входит в состав Ассоциации  
акушеров-гинекологов Украины**

**Журнал сертифицирован для проведения непрерывного  
профессионального последипломного обучения врачей**

*Согласно Приказу № 484 от 07.07.2009 Министерства здравоохранения  
Украины «Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів  
на передатестаційних циклах» с 2012 года*

**в журнале введена новая форма дистанционного обучения  
врачей: обучающие лекции, в конце которых  
будут опубликованы вопросы к ним**

Ответы на вопросы следует присылать в редакцию по почте или на электронный адрес.

Эл. адрес: [alexandra@zdr.kiev.ua](mailto:alexandra@zdr.kiev.ua)

Почтовый адрес: 03039, г. Киев, а/я 36.

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты  
Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

**Фамилии докторов, получивших сертификаты**

**За правильные ответы на тесты к статье:**  
«Психологічні аспекти роботи акушера-гінеколога  
у випадку перинатальних втрат (Клінічна лекція)»  
(С.І. Жук, О.Д. Щуревська, А.О.Шляхтіна)  
Диброва Е.В.

**За правильные ответы на тесты к статье:**  
«Генетичні аспекти багатоплідної вагітності  
(Клінічна лекція)» (Л.Г. Назаренко, С.Г. Біляєв)  
Мустьяц С.А.  
Савич Н.Б.

**За правильные ответы на тесты к статье:**  
«Сучасні аспекти раціонального вибору нестероїдних  
протизапальних препаратів: погляд гінеколога  
(Клінічна лекція)» (В.І. Пирогова)  
Дорошко О.М.  
Чеботарева Н.А.

**За правильные ответы на тесты к статье: «Редкие  
клинические наблюдения солидной псевдопапиллярной  
неоплазмы поджелудочной железы у беременных»  
(А.И. Дронов, В.Л. Дронова, Л.А.Рощина, А.Н.Мокрик)  
Верещук И.А.**

**Получение данных сертификатов необходимо для прохождения аттестации,  
подтверждения врачебной категории и сертификата врача-специалиста,  
что дает право продолжать врачебную деятельность.**

# Вплив категорії ургентності кесарева розтину на адаптаційні можливості вагітних та роділь

*І.А. Усевич, В.Л. Колесник*

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

Психологічні проблеми під час вагітності та пологів на сьогодні є маловивченою темою сучасного акушерства. Можливості вирішення психологічних проблем, що виникають у випадках екстрених (невідкладних) акушерських ситуацій, майже не використовуються українськими фахівцями через брак знань та вмінь надати кризову психологічну допомогу пацієнткам акушерського профілю.

**Мета дослідження:** визначення рівня психоемоційного навантаження у вагітних та роділь залежно від категорії ургентності кесарева розтину.

**Матеріали та методи.** У дослідженні були представлені три основні групи: 1-а група – вагітні, яким був запланований кесарів розтин IV категорії ургентності і у яких в анамнезі відзначена операція кесарева розтину; 2-а група – вагітні, яким був запланований кесарів розтин IV категорії ургентності і у яких в анамнезі не відзначено операції кесарева розтину; 3-я група – вагітні та роділля, яким була проведена операція I–III категорії ургентності. У контрольну групу увійшли 30 вагітних у терміні 37–41 тиж гестації. Проведені анкетування за шкалами J. Teulor, Ch. Spielberger та САН-тест.

**Результати.** Напередодні пологів у вагітних відзначається підвищення психоемоційного навантаження, яке можна визначити, використовуючи зазначені вище опитувальники. Просліджується пряма залежність між категорією ургентності кесарева розтину і рівнем психоемоційного навантаження. Також виявлена кореляційна залежність напруження адаптаційних резервів вагітної від наявності перенесеного в анамнезі кесарева розтину.

**Заключення.** Майже у 50% вагітних у випадках проведення кесарева розтину I–III категорії ургентності у передопераційний період визначали максимальний рівень психоемоційного навантаження. Вагітні, які в анамнезі перенесли операцію кесарева розтину, більш адаптовані та мають менше психоемоційне навантаження, ніж жінки, яким кесарів розтин проводиться уперше.

**Ключові слова:** кесарів розтин, психоемоційний стан, вагітність, пологи, шкала Teulor, шкала Spielberger, САН-тест.

Сьогодні особливістю соціальної ситуації у нашій країні є зниження рівня народжуваності, збільшення кількості ускладнених вагітностей і пологів, зниження рівня здоров'я немовлят. З одного боку, причиною даної тенденції є нестабільна соціально-економічна ситуація, яка несприятливо позначається на емоційній сфері жінки. З іншого – вплив вагітності на психіку жінок настільки великий, що деякі автори розглядають це явище як кризову ситуацію.

У сучасному акушерстві у цивілізованих країнах кесарів розтин є найпоширенішою операцією при розродженні. Розширення показань до цієї операції є однією з особливостей сучасного акушерства. У нашій країні поки не визначений оптимальний рівень частоти кесарева розтину, і відбувається поступове його зростання. Проблемою є і збільшення відсотка операцій, проведених в ургентному порядку. Підвищення частоти кесарева розтину, який проводиться за I–III категорією ургентності, пов'язане із широким впровадженням в

акушерську практику кардіомоніторного контролю та доплерометрії під час вагітності та пологів.

Психологічні проблеми під час вагітності та пологів на сьогодні є маловивченою темою сучасного акушерства. Можливості вирішення психологічних проблем, що виникають у випадках екстрених (невідкладних) акушерських ситуацій, майже не використовуються українськими фахівцями через брак знань та вмінь надати кризову психологічну допомогу пацієнткам акушерського профілю [1, 2, 4, 9, 11].

Один з таких станів, що зумовлюють стресову реакцію у вагітної, – це операція кесарева розтину в ургентному порядку, що відрізняється у сприйнятті ситуації від планового втручання.

Однією з причин порушення психологічної адаптації до материнства у таких випадках є відсутність готовності жінки до народження дитини у зв'язку з виникненням невідкладної ситуації, що призвела до ургентного оперативного втручання. Це порушує процес адаптації (підготовки) вегетативної нервової системи до народження дитини та становлення материнської сфери жінки [6, 7].

Розуміння психоемоційного стану вагітної у подібних ситуаціях конче необхідне для вироблення правильної тактики ведення та раціонального супроводу пологів для адаптації до ролі матері у найкоротший час після оперативного втручання, що має на меті покращення материнсько-дитячої взаємодії.

**Мета дослідження:** порівняльне оцінювання психоемоційного навантаження вагітних та роділь залежно від категорії ургентності проведеного кесарева розтину.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 30 вагітних у III триместрі вагітності, які увійшли у контрольну групу. Критерії включення для контрольної групи: соматично здорові жінки. Критерії виключення для контрольної групи: наявність ускладнень перебігу вагітності, наявність хронічних захворювань, суб'єктивне оцінювання свого стану як «стан стресу».

Дев'яносто вагітних та роділь увійшли в основну групу. Критерії включення для основної групи: вагітність у терміні 37–41 тиж гестації. Критерії виключення для основної групи: наявність психосоматичних та хронічних захворювань, ускладнень під час чи після попереднього кесарева розтину, наявність «стрес-факторів», не пов'язаних із вагітністю. Основна група була розподілена на три групи: 1-а група – вагітні із рубцем на матці після кесарева розтину, яким була проведена операція IV категорії ургентності (плановий кесарів розтин); 2-а група – вагітні, яким була проведена операція IV категорії ургентності (плановий кесарів розтин) уперше; 3-я група – вагітні та роділля, яким була проведена операція I–III категорії ургентності.

З метою дослідження психоемоційного стану зазначених жінок було проведено анонімне, для підвищення валідності, анкетування. Як анкети ми використовували методику, призначену для визначення рівня тривожності, запропоновану J. Teulor і адаптовану Т.А. Немціним [10, 12]. Опитувальник

складається з 50 тверджень. Сумарна оцінка 40–50 балів розглядається як показник дуже високого рівня тривожності; 25–40 балів свідчить про високий рівень тривожності; 15–25 балів – про середній (з тенденцією до високого) рівень; 5–15 балів – про середній (з тенденцією до низького) рівень та 0–5 балів – про низький рівень тривожності.

Шкала самооцінки, розроблена Ч.Д. Спілбергером і адаптована Ю.Л. Ханіним, складається з двох частин, що окремо оцінюють реактивну і особистісну тривожність [10, 12]. Під час інтерпретації результати оцінюють у такий спосіб: до 30 балів – низька тривожність; 31–45 балів – помірна тривожність, 46 і більше балів – висока тривожність. Методика діагностики – оперативне оцінювання самопочуття, активності і настрою [10, 12]. Опитувальник складається з 30 пар протилежних характеристик, за якими опитуваного просять оцінити свій стан. Під час підрахунку крайній ступінь вираженості негативного полюса пари оцінюють в 1 бал, а крайній ступінь вираженості позитивного полюса пари – у 7 балів. Отримані бали групують відповідно до ключа в три категорії й підраховують кількість балів за кожною з них. Отримані результати за кожною категорією ділять на 10. Середній бал шкали дорівнює 4.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене анкетування 30 вагітних контрольної групи дозволило визначити базисний рівень психоемоційного навантаження жінок безпосередньо напередодні пологів. Аналізуючи результати дослідження рівня тривожності, можна відзначити, що у групі контролю не виявлено жінок з низькою та дуже високою тривожністю, у більшості вагітних визначено середній рівень тривожності і тільки у 7 – високий рівень (мал. 1).

Наприкінці вагітності жінки ніби адаптуються до підвищеного рівня психоемоційного навантаження, у них з'являється виражене бажання уникнути негативних емоцій. У той самий час стає актуальним страх перед пологами, що також знаходить відображення на представлених графіках.

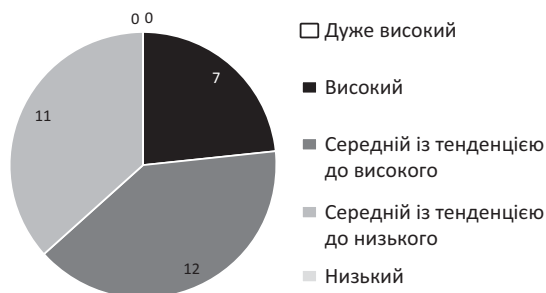
Аналіз заповнених вагітними контрольної групи опитувальників самооцінки дозволив підтвердити попередні висновки.

Шкала самооцінки, розроблена Ч.Д. Спілбергером і адаптована Ю.Л. Ханіним, складається з двох частин, за якими окремо оцінюють реактивну і особистісну тривожність. Особистісна тривожність характеризує стійку схильність сприймати велике коло ситуацій як загрозливі, реагувати на такі ситуації станом тривожності. Реактивна тривожність характеризується напруженням, занепокоєнням, нервозністю. Дуже висока реактивна тривожність спричинює порушення уваги, іноді порушення тонкої координації. Дуже висока особистісна тривожність прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, з емоційними й невротичними зривами і психосоматичними захворюваннями. Більшість жінок мали помірну і реактивну особистісну тривожність, в той самий час тільки одна жінка мала високу реактивну тривожність, і жодна вагітна не мала високої особистісної тривожності (мал. 2).

Визначені зміни психоемоційного стану вагітних, які увійшли у контрольну групу, напередодні пологів підтвердили за методом діагностики оперативної оцінки самопочуття, активності й настрою. Відповідні показники становили: самопочуття –  $4,11 \pm 0,72$  бала, активність –  $4,18 \pm 0,81$  бала, настрої –  $4,41 \pm 0,84$  бала і відповідно загальна оцінка –  $12,69 \pm 2,04$  бала. Зазначені показники трохи нижчі від прийнятої норми, яка становить 5,0–5,5, хоча вони не перейшли межу в 4 бали.

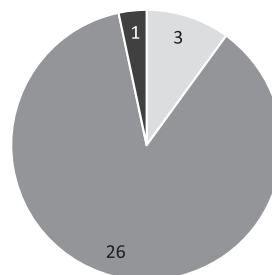
Емоційний стан вагітної в цей період відображає її підготовку до пологів і післяпологового періоду і співвідноситься

Рівень тривожності за J.Taylor

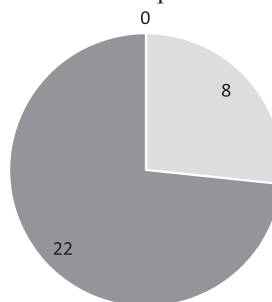


Мал. 1. Рівень тривожності, визначений за шкалою J. Taylor, у вагітних контрольної групи, кількість

Реактивна тривожність



Особистісна тривожність



■ Низька ■ Помірна ■ Висока

Мал. 2. Рівні тривожності за шкалою самооцінки Ч.Д. Спілбергера у вагітних контрольної групи, кількість

зі сприятливою динамікою перебігу вагітності та стану плода; активність, не пов'язана з дитиною, – з несприятливою динамікою. До кінця вагітності найчастіше знижується страх пологів, своєї некомпетентності, напруження щодо всіх інших проблем. Зворотна ситуація відображає виражену несприятливу динаміку переживання вагітності. Основним показником успішного закінчення вагітності, на наш погляд, є надбання жінкою нової якості материнства.

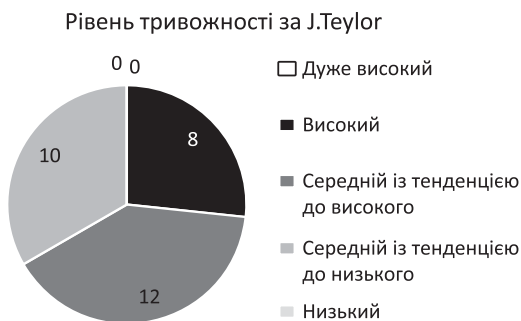
Під час дослідження вагітних 1-ї групи отримані наступні результати рівня тривожності, що наведені на мал. 3.

Як бачимо, суттєвих відмінностей у рівні тривожності у вагітних контрольної та 1-ї груп немає. Тобто рівень психоемоційного навантаження у вагітних, що очікують пологи природним шляхом, та у вагітних, яким заплановано кесарів розтин і які вже перенесли цю операцію у минулому, практично однаковий.

Відсутність суттєвої відмінності бачимо і розраховуючи рівень тривожності за шкалою самооцінки Спілбергера (мал. 4).



## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ



**Мал. 3. Рівень тривожності, визначений за шкалою J. Teulor, у вагітних 1-ї групи, кількість**

Високий рівень реактивної тривожності спостерігався у вагітних 1-ї групи, як і в контрольній групі, тільки в одному випадку, а високого рівня особистісної тривожності, як і у вагітних контрольної групи, не було у жодній вагітній 1-ї групи. У більшості вагітних рівень реактивної тривожності так, як і рівень особистісної тривожності, був помірний.

Стан психоемоційного напруження вагітних напередодні планового кесарева розтину у жінок, що перенесли цю операцію у минулому, визначили також за методом діагностики оперативної оцінки самопочуття, активності і настрою. Відповідні показники становили: самопочуття –  $4,09 \pm 0,67$  бала, активність –  $4,03 \pm 0,73$  бала, настрої –  $4,26 \pm 1,02$  бала і відповідно загальна оцінка –  $12,38 \pm 2,00$  бала.

Проведені дослідження свідчать про те, що жінки, які в минулому перенесли кесарів розтин, мають помірне збільшення психоемоційного напруження напередодні планового кесарева розтину.

Визначаючи рівень тривожності за Тейлором у вагітних 2-ї групи, яким заплановано кесарів розтин і у яких передбачаються перші пологи або попередні пологи закінчилися через природні пологові шляхи, було отримано наведені на мал. 5 дані.

Як бачимо, у вагітних 2-ї групи значно погіршилися показники рівня тривожності за Тейлором. У вагітних, яким призначено плановий кесарів розтин, виявлено високий та дуже високий рівень тривожності, а середній із тенденцією до низького рівня, який спостерігався більш ніж у третини вагітних контрольної і 1-ї груп, у 2-ї групі встановлено лише у 3 жінок.

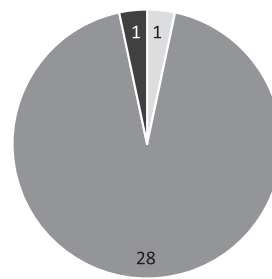
Суттєві відмінності відзначено і під час визначення рівня тривожності за шкалою самооцінки Спілбергера (мал. 6).

Більшість вагітних мала помірний рівень як реактивної, так і особистісної тривожності, але низький рівень як реактивної, так і особистісної тривожності взагалі не спостерігався. Натомість значно збільшилась кількість вагітних 2-ї групи, які мали високий рівень реактивної та особистісної тривожності, – 8 та 7 відповідно.

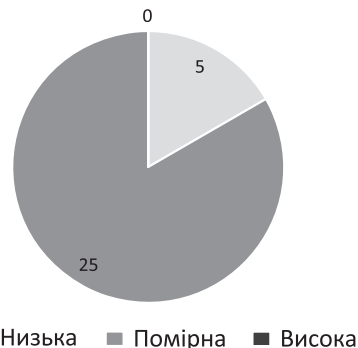
Стан психоемоційного напруження вагітних напередодні планового кесарева розтину визначали також за методикою діагностики оперативної оцінки самопочуття, активності та настрою. Показники САН-тесту представлені у табл. 1.

Під час вивчення отриманих даних було відзначено достовірне погіршення показників психоемоційного ста-

Реактивна тривожність



Особистісна тривожність



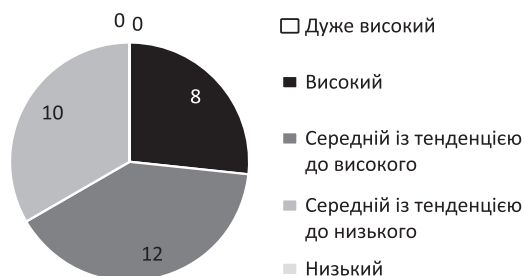
**Мал. 4. Рівень тривожності за шкалою самооцінки Ч.Д. Спілбергера у вагітних 1-ї групи, кількість**

ну вагітних 2-ї групи порівняно з контрольною та 1-ю групами.

Погіршення показників можна пояснити «невизначеністю» стану вагітних, стурбованістю вагітної як за свою дитину, так і за себе і, особливо, страх наркозу.

Проведення анкетування вагітних, яким кесарів розтин проводили в ургентному порядку, супроводжувалося певними труднощами: багато жінок відмовлялися відповідати, мотивуючи «невчасністю», декілька анкет були виключені у зв'язку із невалідністю результатів, що, на нашу думку, пов'язано із неухважністю та швидкістю заповнення анкет.

Рівень тривожності за J.Teulor



**Мал. 5. Рівень тривожності, визначений за шкалою J. Teulor, у вагітних 2-ї групи, кількість**

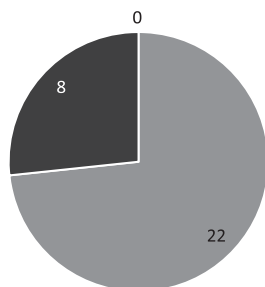
Таблиця 1

**Результати САН-тесту у вагітних 2-ї групи, бали**

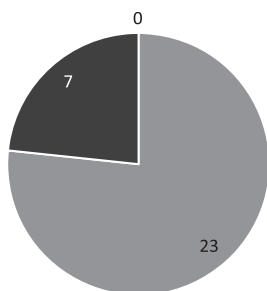
| Група      | Самопочуття     | Активність      | Настрій         | Загальна оцінка  |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Контрольна | $4,11 \pm 0,72$ | $4,18 \pm 0,81$ | $4,41 \pm 0,84$ | $12,69 \pm 2,04$ |
| 1-а        | $4,09 \pm 0,67$ | $4,03 \pm 0,73$ | $4,26 \pm 1,02$ | $12,38 \pm 2,00$ |
| 2-а        | $3,73 \pm 0,63$ | $3,63 \pm 0,77$ | $3,94 \pm 0,75$ | $11,30 \pm 2,12$ |

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Реактивна тривожність



Особистісна тривожність



■ Низька ■ Помірна ■ Висока

**Мал. 6. Рівень тривожності за шкалою самооцінки Ч.Д. Спілбергера у вагітних 2-ї групи, кількість**

Визначаючи рівень тривожності за Тейлором у вагітних 3-ї групи, було отримано наведені на мал. 7 дані.

Показники рівня тривожності за Тейлором у вагітних 3-ї групи свідчать про їхнє суттєве підвищення. У вагітних та роділь, яким призначено ургентний кесарів розтин, спостерігався високий та дуже високий рівень тривожності, середній із тенденцією до високого спостерігався лише у трьох вагітних, а середнього із тенденцією до низького рівня, який спостерігався більш ніж у третини вагітних контрольної і 1-ї груп, у жінок 3-ї групи взагалі не виявлено.

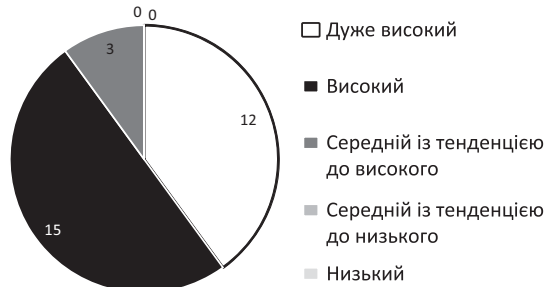
Суттєві відмінності встановлені і під час визначення рівня тривожності за шкалою самооцінки Спілбергера (мал. 8).

Аналізуючи отримані дані, можна відзначити, що майже половина вагітних 3-ї групи мала високий рівень як реактивної, так і особистісної тривожності. Низький рівень як реактивної, так і особистісної тривожності взагалі не спостерігався.

Психоемоційний стан вагітних напередодні ургентного кесарева розтину визначали також за методикою діагностики оперативної оцінки самопочуття, активності та настрою. Відповідні показники наведені у табл. 2.

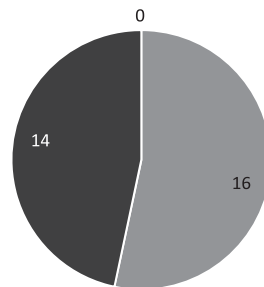
Під час вивчення отриманих даних було відзначено достовірне погіршення показників психоемоційного стану вагітних 3-ї групи по відношенню як до контрольної, так і до 1-ї групи.

Рівень тривожності за J.Taylor

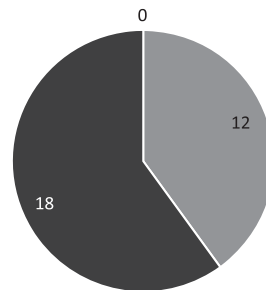


**Мал. 7. Рівень тривожності, визначений за шкалою J. Taylor, у вагітних 3-ї групи, кількість**

Реактивна тривожність



Особистісна тривожність



■ Низька ■ Помірна ■ Висока

**Мал. 8. Рівень тривожності за шкалою самооцінки Ч.Д. Спілбергера у вагітних 3-ї групи, кількість**

При плановому кесареву розтині для більшості жінок позитивним психологічним моментом є те, що вони мають достатньо інформації про час, об'єм операції, знають свого хірурга та анестезіолога. Жінки добре інформовані про знеболювання та швидкість виконання операції, і це додає впевненості у безпеці для самої вагітної і її дитини. Відсутність больових відчуттів є найбільш впливовим фактором для жінки під час вибору способу розродження, оскільки страх болю при вагінальних пологах відзначають більшість жінок. Упевненість у безпеці для дитини (запобігання пологового

Таблиця 2

**Результати САН-тесту у вагітних 3-ї групи, бали**

| Група      | Самопочуття | Активність | Настрій   | Загальна оцінка |
|------------|-------------|------------|-----------|-----------------|
| Контрольна | 4,11±0,72   | 4,18±0,81  | 4,41±0,84 | 12,69±2,04      |
| 1-а        | 4,09±0,67   | 4,03±0,73  | 4,26±1,02 | 12,38±2,00      |
| 2-а        | 3,73±0,63   | 3,63±0,77  | 3,94±0,75 | 11,30±2,12      |
| 3-я        | 3,17±0,30   | 3,22±0,34  | 3,44±0,48 | 9,83±1,04       |

травматизму, акушерських щипців, вакуум-екстракції, парезів, переломів та ін.) не менше впливає на психоемоційний стан при запланованому кесареву розтині.

Зовсім інша ситуація складається з жінками, у яких виникла ургентна необхідність розродження шляхом операції кесарева розтину. Такі жінки не мають часу для психологічної підготовки, у них відзначається гостра стресова реакція на обставини, що склалися (кровотеча, гіпоксія плода, загроза життю її та дитини). І це не може не відбитися на психіці жінки. У цих жінок виникає дискомфорт і більший ризик розвитку післяпологової депресії. Багато з них страждають через те, що не змогли самостійно народити дитину. Вірогідніше за все причина такого стану – перерваний контакт з дитиною та відсутність безпосереднього відчуття дитини в пологах. За даними багатьох авторів, ризик розвитку післяпологової депресії вище у жінок, які зазнали оперативного втручання під час пологів [5, 17, 18]. У низці випадків оперативне розродження призводить до емоційного стресу, який проявляється емоційними та вегетативними порушен-

нями, інакше кажучи – психовегетативними розладами, що трактуються як зрив механізмів адаптації, внаслідок чого виникає гострий або загострюється хронічний стрес [3, 13–16, 19, 20]. Вираженість психовегетативних розладів може варіювати від психофізіологічних реакцій до виникнення у подальшому неврозу.

## ВИСНОВКИ

У вагітних та роділь у передопераційний період суттєво зростає психоемоційне напруження у випадках проведення кесарева розтину I–III категорії ургентності порівняно з вагітними, яким проводиться плановий кесарів розтин відповідно IV категорії ургентності. Майже у 50% вагітних у передопераційний період визначали максимальний рівень психоемоційного навантаження відповідно до використаних опитувальників. Вагітні, які в анамнезі перенесли операцію кесарева розтину, більш адаптовані та мають менше психоемоційне навантаження, ніж жінки, яким кесарів розтин проводиться уперше.

## Влияние категории ургентности кесарева сечения на адаптационные возможности беременных и рожениц

*И.А. Усевич, В.Л. Колесник*

Психологические проблемы во время беременности и родов на сегодня является малоизученной темой современного акушерства. Возможности решения психологических проблем, которые возникают в случаях экстренных (неотложных) акушерских ситуаций, почти не используются украинскими специалистами из-за недостатка знаний и умений предоставить кризисную психологическую помощь пациенткам акушерского профиля.

**Цель исследования:** определение уровня психоэмоциональной нагрузки у беременных и рожениц в зависимости от категории ургентности кесарева сечения.

**Материалы и методы.** В исследовании были представлены три основные группы: 1-я группа – беременные, которым была запланирована операция кесарева сечения IV категории ургентности и у которых в анамнезе уже была операция кесарева сечения; 2-я группа – беременные, которым была запланирована операция IV категории ургентности и у которых в анамнезе не отмечено операций кесарева сечения; 3-я группа – беременные и роженицы, которым была проведена операция соответственно I–III категории ургентности. В контрольную группу вошли 30 беременных в сроке 37–41 нед гестации. Проведено анкетирование с использованием опросников J. Teylor, Ch. Spielberger и SAN-тест.

**Результаты.** Накануне родов у беременных отмечается повышение психоэмоциональной нагрузки, которую можно определить, используя указанные выше опросники. Прослеживается прямая зависимость между категорией ургентности кесарева сечения и уровнем психоэмоциональной нагрузки. Также выявлена корреляционная зависимость напряжения адаптационных резервов беременной от наличия перенесенного в анамнезе кесарева сечения.

**Заключение.** Почти у 50% беременных в случаях проведения кесарева сечения I–III категории ургентности в предоперационный период определяли максимальный уровень психоэмоциональной нагрузки в соответствии с использованными опросниками. Беременные, которые в анамнезе перенесли операцию кесарева сечения, более адаптированы и имеют меньшую психоэмоциональную нагрузку, чем женщины, которым кесарево сечение проводится впервые.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, психоэмоциональное состояние, беременность, роды, шкала J. Teylor, шкала Ch. Spielberger, SAN-тест.

## Influence of the category of urgency of the caesarean section on the adaptive capabilities of pregnant and parturient women

*I.A. Usevych, V.L. Kolesnik*

Psychological problems during pregnancy and childbirth for today is a little studied subject of modern obstetrics. The possibilities for solving psychological problems that arise in cases of emergency obstetric situations are almost not used by Ukrainian specialists through the marriage of knowledge and skills to provide crisis psychological help to obstetric patients.

**The objective:** to determine the level of psychoemotional load in pregnant and parturient women, depending on the category of urgency of cesarean section.

**Material and methods.** The main group of the study was presented: 1 group - pregnant women, who had planned a cesarean section operation according to the IV category of urgency and who had already had a caesarean section in the anamnesis; II group – pregnant women who planned an operation according to the IV category of urgency and who had no previous caesarean section in their history; III group – pregnant and parturient women who underwent surgery, respectively, in the I–III category of urgency; Control group – 30 pregnant women in the period of 37–41 weeks of pregnancy. A survey was conducted using the questionnaires of J. Teylor, Ch. Spielberger and SAN-test.

**Results.** On the eve of labor in pregnant women there is an increase in the psychoemotional load, which can be determined using the above questionnaires. There is a direct dependence on the category of urgency of cesarean section and the level of psychoemotional load. Also revealed the correlation dependence of the voltage of the adaptation reserves of the pregnant woman on the presence of a history of caesarean section.

**Conclusion.** Almost 50 percent of pregnant women, in cases of cesarean section, respectively, 1–3 categories of urgency in the preoperative period have the maximum level of psychoemotional load according to the questionnaires used. Pregnant women who have undergone a caesarean section in anamnesis are more adapted and have less psychoemotional stress than women who have a caesarean section for the first time.

**Key words:** cesarean section, psychoemotional state, pregnancy, childbirth, scale J. Teylor, scale Ch. Spielberger, SAN-test.

## Сведения об авторах

**Усевич Игорь Анатольевич** – Кафедра акушерства и гинекологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 13/7; тел.: (044) 405-02-51. E-mail: ag3nmu@gmail.com

**Колесник Виктория Леонидовна** – Кафедра акушерства и гинекологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 13/7; тел.: (044) 405-02-51



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абрамченко В.В. Активное ведение родов : руководство для врачей / В.В. Абрамченко. – СПб. : СпецЛит, 2003. – 664 с.
- Акушерство : национальное руководство // Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
- Вейн А.М., Судаков К.В., Левин Я.И. и др. Психосоматические соотношения в условиях хронического эмоционального стресса и методы повышения адаптивных возможностей человека // Стресс и поведение. – М., 2003. – С. 126–127.
- Гомон Е. С. Психологические аспекты прогноза осложнений в родах // Мать и дитя : материалы V Российского форума. – М., 2003. – С. 56–58.
- Короткова Н.А. Влияние беременности и родов на возникновение послеродового стресса и психоэмоциональных нарушений у родильниц: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2011 – С. 298.
- Кошелева А.Д. Диагностика и коррекция материнского отношения / А.Д. Кошелева. – М., 2000. – 89 с.
- Мальгина Г.Б. Роль психоэмоционального стресса в период гестации в формировании акушерской и перинатальной патологии / Г.Б. Мальгина // Журн. Акушерства и женских болезней. – 2002. – Т. 39. – Вып. 4. – С. 16–21.
- Мать и дитя: материалы V Российского форума. – М., 2003. – С. 56–58.
- Мызгин А.В. Медиализованная модель акушерской помощи – нарушение этических норм / А.В. Мызгин // Биоэтика : федеральный научно-практич. журн. – 2011. – № 1. – С. 37–39.
- Общая психодиагностика / Под ред. А.А. Бодалева, В.В. Столина. – М., 1987.
- Психика и роды // Под ред. проф. Э.К. Айламазяна. – СПб.: АОЗТ «Яблочко СО», 1996.
- Психологические тесты / Под ред. Э.Р. Ахмеджанова. – М., 1995.
- Ромасенко Л.В., Веденяпина О.Ю., Вербина А.В. К характеристике психосоматических отношений у больных нейрорегуляторной дистонией // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 1.
- Ряглова Е.А., Лыскина Н.И. Исследование потребности женщин в психологическом сопровождении; Практическая психология. – 2000. – Т. 2. – 62 с.
- Сорокина Т.Т. Роды и психика. – Минск: ООО «Новое знание», 2003. – 351 с.
- Судаков К.В. От стресса к стрессу // Качество жизни. Профилактика 2001. – № 1.
- Шелковникова Н.И. Особенности эмоционального состояния женщин с различными способами родоразрешения. Материалы научно-практической конференции «Ананьевские чтения», 2007 год. – СПб: Издательство Санкт-Петербургского Университета, 2007.
- Шелковникова Н.И. К проблеме кризисных состояний и их последствий. Материалы научно-практической конференции с международным участием, 31 октября–1 ноября 2008 года. – Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2008. – С. 79–84.
- Olin R-M., O'Hara M.W. Postpartum Depression: What We Know // Journal of Clinical Psych. – 2009. – Vol. 65 (12). – P. 1258–1269.
- Rybakowski Janusz. Нейробиологические аспекты теории и практики психотерапии // Archives of Psychiatry and Psychotherapy. – 2001. – Vol. 3, № 4. – P. 79–87.

Статья поступила в редакцию 15.06.17

## ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

**1. Чим зумовлене порушення становлення та адаптації до материнства при кесареву розтині?**

- Невідкладна акушерська ситуація
- Психологічна незрілість
- Низький соціальний рівень
- Погана поінформованість жінки про оперативне втручання.

**2. Як впливає попередній досвід оперативних втручань у пацієнток на психологічний стан при очікуваному плановому кесареву розтині?**

- Сприяє стійкості до стресу та зниженню тривожності
- Підвищує рівень тривожності
- Не впливає взагалі
- Залежить від результатів попередніх оперативних втручань.

**3. Чи залежить психоемоційний стан жінки перед операцією кесарева розтину від певного стилю переживання нею вагітності?**

- Так, це пов'язані стани
- Не залежить
- Впливає несуттєво
- Не досліджений зв'язок.

**4. Чи відрізняється рівень особистісної тривожності у вагітних, що готуються до планового оперативного розродження, від вагітних, яким показано ургентне оперативне втручання?**

- Так, рівень тривожності зростає
- Не відрізняється
- Залежить від ступеня ургентності ситуації

Залежить від попереднього досвіду операцій.

**5. Чи відрізняється рівень реактивної тривожності у вагітних, що готуються до планового оперативного розродження, від вагітних, яким показано ургентне оперативне втручання?**

- Так, рівень тривожності зростає
- Не відрізняється
- Залежить від ступеня ургентності ситуації
- Залежить від попереднього досвіду операцій.

**6. Що сприяє позитивному психоемоційному стану вагітних при плановому кесареву розтині?**

- Поінформованість про оперативне втручання
- Упевненість у безпеці для дитини
- Усе перераховане вище
- Нічого з перерахованого вище.

**7. Як пов'язані плановий кесарів розтин з післяпологовими депресивними розладами у жінок?**

- Операція кесарева розтину не впливає на розвиток післяпологових депресивних розладів
- При планових оперативних розродженнях рівень депресивних розладів у післяпологовий період зростає
- При планових оперативних розродженнях рівень депресивних розладів у післяпологовий період знижується

Залежить від успішності операції.

**8. Як пов'язані ургентний кесарів розтин із післяпологовими депресивними розладами у жінок?**

- Операція кесарева розтину не впливає на розвиток післяпологових депресивних розладів
- При ургентних оперативних розродженнях рівень депресивних розладів у післяпологовий період зростає
- При ургентних оперативних розродженнях рівень депресивних розладів у післяпологовий період знижується
- Залежить від успішності операції.

**9. Які фактори впливають на зниження адаптації до материнства?**

- Соціальні фактори
- Фізіологічні пологи
- Оперативне розродження
- Усе перераховане.

**10. Які можливі шляхи зниження психологічних ускладнень при екстремних розродженнях?**

- Завчасна госпіталізація вагітних до пологів
- Психологічна допомога на всіх етапах спостереження за вагітними
- Додаткові заходи не потрібні
- Індивідуальна психотерапія з першої доби після пологів.

ПОСТ-РЕЛИЗ

# I Международного Конгресса «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход в непрерывном профессиональном развитии врачей»

## Часть 1

В докладе «Роль Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика в сохранении репродуктивного здоровья нации» (Ю.В. Вороненко, Н.Г. Гойда) были представлены некоторые данные, характеризующие репродуктивное здоровье населения, работу службы охраны материнства и детства в Украине и очерчены задачи по улучшению качества оказания медицинской помощи.

Авторы представили динамику уровня материнской смертности в Украине, показателем которой, начиная с 2013 года, остается стабильным с незначительной тенденцией к снижению, и в 2016 году составил 14,5 на 100 000 рожденных живыми. При этом основные причины материнской смертности по данным ВОЗ (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru/>): *экстрагенитальная патология, послеродовые кровотечения, послеродовые инфекции, преэклампсия и эклампсия, опасный аборт* и по данным МЗ Украины за 2016 год: *экстрагенитальная патология (45%), кровотечение и нарушения свертываемости крови (15%), акушерская эмболия (13,3%), аборт (5%), другие причины (21,7%)* являются сопоставимыми.

Докладчики остановились и на позитивной динамике уровня младенческой смертности, которая составила в 2016 году 8,1 на 1000 родившихся живыми, и частоты абортов, которая на протяжении последних лет имеет стойкую тенденцию к снижению и в 2016 году составила 9,1 на 1000 женщин репродуктивного возраста.

Конечной целью реализации государственной политики в сфере здравоохранения, отметили докладчики, является обеспечение доступности и качества медицинской помощи. При этом чрезвычайно важный фактор – наличие медицинского персонала соответствующего квалификационного уровня. Именно это и является основной задачей Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика и Украинского государственного института репродуктологии, входящего в его состав.

Авторы отметили, что последипломное образование акушеров-гинекологов базируется на основных принципах и задачах «Европейского плана действий по охране



сексуального и репродуктивного здоровья на основе прав человека на 2017–2021 гг.»:

- право каждого человека иметь наивысший достигнутый уровень здоровья;
- здоровье является состоянием полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов;
- согласованность с общим видением ситуации, политикой и приоритетами стратегии «Здоровье-2020»;
- соответствие международным целям и задачам, в частности, актуальным целям «Повестки дня в области устойчивого развития до 2030 года и Глобальной стратегии по защите здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030)»;
- преемственность при оказании помощи и принцип охвата всех этапов жизни человека.

А также последипломное образование акушеров-гинекологов базируется на задачах и мероприятиях по выполнению Государственной социальной программы «Репродуктивное здоровье нации» на период 2017–2021 гг.: создание условий безопасного материнства; сохранение репродуктивного здоровья и обеспечение универсального доступа к услугам; обеспечение эффективного управления исполнением программы.

С приветственным словом выступила проректор по международным связям и научно-педагогической работе с иностранными гражданами Гульчий Олеся Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения Украины, которая представила докладчиков из других стран и отметила важность международного сотрудничества на таком значимом мероприятии как I Международный Конгресс.



В докладе «**Фолаты: обоснованная инвестиция в репродуктивное здоровье**» Вдовиченко Юрий Петрович остановился на роли фолатов в организме: синтез и репарация ДНК; деление клеток; синтез глицина и серина; эритропоэз; участие в энергетическом обмене; предотвращение жировой инфильтрации печени; поддержка функционирования иммунной системы; участие в синтезе серотонина и т.д. Во время беременности достаточный запас фолатов (активного кофактора, который образуется из фолиевой кислоты) играет важную роль в имплантации, развитии плаценты, функции эндотелия сосудов беременной (в том числе плаценты).



Докладчик отметил, что нарушения фолатного цикла приводят к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего его уровня в плазме. Гипергомоцистеинемия является не только независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Гомоцистеин, оказывая выраженное токсическое, атерогенное и тромбофилическое действие, обуславливает повышенный риск развития таких патологических процессов, как дефекты имплантации; врожденные дефекты развития плода, плацентарная дисфункция; невынашивание беременности; гестационные гипертензивные расстройства.

Докладчик особо отметил решающую роль времени в формировании нервной трубки плода, поскольку дефекты формируются в течение первых 28 дней после зачатия, часто даже до того, как женщина понимает, что она беременна, что подтверждает необходимость приема фолатов задолго до зачатия для обеспечения их адекватного уровня во время нейруляции. Проф. Ю.П. Вдовиченко подчеркнул: если рассматривать дефицит фолатов с точки зрения отдаленных последствий для ребенка, то необходимо принимать во внимание данные, что недостаточное потребление фолатов в периконцепционный период ассоциируется с низким индексом психического развития, когнитивными нарушениями, повышенным риском возникновения онкологических заболеваний, аутизма и шизофрении.

Докладчик отметил, что прием фолатов необходим всем женщинам репродуктивного возраста в дозе 400 мкг фолиевой кислоты в сутки, при этом доза может быть увеличена для женщин группы высокого риска развития дефектов нервной трубки (ДНТ). В группу высокого риска входят женщины с ДНТ во время предыдущих беременностей; с ДНТ в семейном анамнезе; принимающие препараты с антифолатным эффектом (антиконвульсанты, метотрексат); женщины с инсулинзависимым диабетом; с клинически диагностированным ожирением; с полиморфизмом фолатных рецепторов или ферментов, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты; с заболеваниями пищеварительного тракта – ПТ (энтериты, целиакия, болезнь Крона и др.), а также курящие и принимающие КОК.

В выводах докладчик еще раз подчеркнул, что:

- фолаты влияют на качество жизни и самочувствие женщины вне беременности, позволяют снизить риск развития ДНТ у плода, уменьшить риск возникновения преждевременных родов, преждевременной отслойки плаценты;
- согласно клиническим рекомендациям, женщинам репродуктивного возраста показан прием 400 мкг фолата (фолиевой кислоты) в сутки;
- прием фолата необходимо начинать заблаговременно (до зачатия) для достижения оптимального уровня в крови до периода нейруляции;
- прием КОК с фолатами является обоснованным способом обеспечения фолатного статуса у женщин

репродуктивного возраста, позволяющим снизить риск ДНТ в случае незапланированного зачатия (при нарушении режима приема) или планируемой беременности сразу после прекращения применения гормональной контрацепции.

Проблеме сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) женщин и роли патологии сердечно-сосудистой системы в акушерстве и перинатологии был посвящен доклад «**Сердечно-сосудистая патология и репродуктивная система женщины: причины и следствия**» (проф. В.В. Лазоришинец, проф. Ю.В. Давыдова).



Проф. Ю.В. Давыдова отметила, что ССЗ на сегодня занимают первое место среди причин смерти женщин в возрасте старше 25 лет, а также 56% госпитализаций женщин связаны с неспецифической болью в грудной клетке, 62,6% смертей обусловлены сердечной недостаточностью, а смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) в 6 раз превышает смертность от рака грудной железы.

Актуальность проблемы сердечно-сосудистой патологии в перинатологии сегодня обуславливается структурой материнской смертности, в которой первое место занимает экстрагенитальная патология, в частности – патология ССС.

Одним из факторов решения проблемы сердечно-сосудистой патологии в целом и в акушерстве в частности является комплексный командный подход – мультидисциплинарная помощь (МДП), которая базируется на пяти ключевых элементах:

- Командный подход.
- Коммуникация между членами команды.
- Доступ ко всему спектру медицинских возможностей независимо от географического положения пациентки.
- Обеспечение помощи в соответствии с национальными стандартами и стандартами, основанными на опыте работы клиники (локальные протоколы).
- Адекватность информации: пациентки должны участвовать в обсуждениях их проблем и получать своевременную и надлежащую информацию от профессионалов.

Мультидисциплинарный подход в акушерской кардиологии предусматривает участие и взаимодействие врачей нескольких специальностей (акушер-гинеколог, кардиолог, кардиохирург, анестезиолог, врач лучевой диагностики) в ведении одного пациента; дает возможность оптимизировать процессы диагностики и лечения; унифицирует подходы к ведению пациентки кардиологами и акушерами-гинекологами; позволяет учитывать особенности функционирования ССС при беременности и ведении беременности при сердечно-сосудистой патологии, преодолеть дисциплинарную ограниченность.

Однако, подчеркнула докладчик, необходимо помнить, что юридическая ответственность за оказание помощи при беременности, в родах или при прерывании беременности и в течение 42 дней после родов лежит на акушере-гинекологе, задействованном в оказании помощи.

Подводя итог, авторами были сделаны следующие выводы:

- ССЗ – это актуальная проблема здоровья женщин.
- Беременность является метаболическим и сосудистым «стресс-тестом» для женщин, а у тех, кто «тер-



пит неудачу» (неблагоприятные исходы беременности), повышен долгосрочный риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

- У женщин, у которых развивается преэклампсия (и/или другие проявления материнских плацентарных синдромов), отмечен повышенный риск ишемической болезни сердца, инсульта и ССЗ в долгосрочной перспективе, хотя абсолютный риск низкий и является отсроченным.
- Долгосрочный риск развития ССЗ наиболее высок у женщин, имевших не только гипертензию и протеинурию во время беременности, но и аномальную плацентацию, преждевременные роды, задержку развития плода.
- Большинство женщин, у которых развивается плацентарный синдром, возвращаются в нормальное клиническое состояние в течение недель после завершения беременности, и их абсолютный риск развития ССЗ в краткосрочной перспективе низкий.
- У женщин с преэклампсией в анамнезе сердечно-сосудистый риск следует рассматривать в отношении проведения скрининга маркеров сердечно-сосудистого риска и/или подбора соответствующего лечения.
- Американская кардиологическая ассоциация рекомендует всем женщинам (даже с низким сердечно-сосудистым риском) придерживаться диеты и здорового образа жизни.

Персонализация риска является важным компонентом участия каждой женщины в программах снижения данного риска.



Проф. В.И. Пирогова в докладе **«Вагинальные инфекции – грани проблемы и пути решения»** остановилась на некоторых практических аспектах проблемы. Патологические выделения из половых путей являются наиболее распространенной причиной обращения пациенток к акушеру-гинекологу, в то же время в современных условиях врач сталкивается с серьезными трудностями в выборе тактики лечения и конкретного препарата. Большинство пациенток нуждаются в назначении лечения в момент обращения, еще до получения результатов обследования, в результате чего терапия первой линии, как правило, носит эмпирический характер. Докладчик акцентировал внимание на том, что жалобы пациентки любого возраста на выделения из половых путей не могут оставаться без внимания как акушеров-гинекологов, так и врачей другого профиля, но поскольку выделения из влагалища могут быть вызваны не только патологическими состояниями, а и рядом физиологических причин, требуется проведение обследования по определенному алгоритму.

Докладчик отметила, что одной из причин выделений из влагалища могут быть изменения микрофлоры половых путей – дисбиозы. Дисбиозы характеризуются как количественные и качественные изменения определенной микрофлоры, которые развиваются в результате срыва адаптации, нарушения защитных и компенсаторных механизмов и проявляются на клиническом уровне. Одной из главных проблем традиционного лечения вагинальных инфекций и дисбиотических процессов антибактериальными препаратами и антисептиками, которое успешно в 75–80% случаев, является появление в течение полугода патологических выделений почти у 40–50% пациенток, что обуславливает необходимость поиска действенных методов профилактики рецидивов.

Как один из путей решения проблемы рецидивов дисбиотических процессов на сегодня рассматривается пероральное применение пробиотиков, представителем которых, в частности, является пробиотик-биоэнттеросептик. В его состав входят *Bacillus clausii*, обладающие природной способностью подавлять рост чуждых кишечнику человека микроорганизмов. Кишечник является одним из наиболее важных органов иммунной системы человека, его площадь составляет 300 м<sup>2</sup> и содержит 70% иммунных клеток всего организма. Биологически активные вещества, выделяемые *Bacillus clausii*, проявляют антибактериальную активность в отношении большинства патогенных микроорганизмов и обеспечивают оптимальные условия для существования основной кишечной микрофлоры; облегчают расщепление и всасывание пищевых веществ; положительно влияют на местный и системный иммунитет. Свойства препарата определяют показания к его применению и эффективность в профилактике рецидивов дисбиотических процессов влагалища, в том числе во время беременности.



Профессор И.З. Гладчук в своем докладе **«Гистерэктомия: интраоперационные, ранние и поздние осложнения»** особо отметил важность данной темы, поскольку лучшее понимание вопроса возникновения осложнений позволит лучше их профилировать.

Автор акцентировал внимание на том, что при рассмотрении осложненной гистерэктомии, безусловно, необходимо учитывать патологию, которая послужила показаниями к операции и, в свою очередь, повлияет на механизмы возникновения и частоту осложнений. Наиболее частыми показаниями к проведению гистерэктомии являются доброкачественные процессы. Однако показаниями к операции все чаще встречаются злокачественные процессы, а также акушерские гистерэктомии и операции по поводу вагинального пролапса.

Докладчик особо подчеркнул, что при рассмотрении гистерэктомии как метода лечения доброкачественных заболеваний, необходимо помнить о большом количестве других методов терапии, которые могут удовлетворить пациентов без проведения операции.

По данным литературы, частота осложнений при гистерэктомии колеблется от 4% до 50%, что объясняется субъективностью анализа в данном вопросе. Понятие «тяжелые осложнения», которые встречаются приблизительно в 4% случаев, включает в себя осложнения, требующие релапаротомий с ушиванием дефекта полых органов, массивные кровотечения и кровоизлияния, а также тяжелые инфекции в послеоперационный период. По данным обзора осложнений гистерэктомий, проведенного в США, летальность после абдоминальных операций составляет 0,15%, тогда как после вагинальных – всего 0,04%, а после лапароскопических еще меньше. Однако И.З. Гладчук напомнил, что при сравнении хирургического доступа и частоты осложнений необходимо уделять особое внимание тому, как проводилась выборка для анализа, поскольку показания и тяжесть патологии будут отличаться у разных групп. Тем не менее, травм от троакаров не будет при абдоминальных и вагинальных операциях, а инфекционные осложнения чаще наблюдаются при абдоминальной хирургии.

Профессор напомнил, что при рассмотрении интраоперационных осложнений первое место при любом виде хирургического вмешательства занимают кровотечения.

Самыми серьезными являются кровотечения из магистральных артерий и вен, хотя эти осложнения довольно редки. Однако докладчик подчеркнул, что не следует недооценивать кровотечение из мелких сосудов, которые могут приводить к возникновению гематом и тем самым осложнять послеоперационный период. Сегодня нет никаких четких алгоритмов касательно остановки кровотечения для хирургов. По словам докладчика, если происходит кровотечение, первый шаг - это компрессия (может быть пальцевой, инструментальной или за счет тракции), что дает возможность четко локализовать место кровотечения и провести адекватный гемостаз. При сравнении частоты кровотечений между абдоминальной и лапароскопической хирургии большая частота наблюдается при лапароскопии.

Еще одно серьезное осложнение – это травмы мочевого пузыря, которые случаются в 2% операций. Различают проникающие и непроникающие ранения. Докладчик напомнил, что в случаях непроникающего ранения бывает сложно провести интраоперационную диагностику, поэтому следует проводить тщательный осмотр в конце операции. В свою очередь, при диагностике проникающих ранений значительную помощь оказывает катетер Фолея, который должен присутствовать при любых видах операций. При выявлении поражения его необходимо устранить интраоперационно, поскольку травмы могут привести к еще более тяжелым осложнениям в послеоперационный период. При подозрении на травму операции следует заканчивать проверкой целостности мочевого пузыря путем введения 200 мл физиологического раствора через катетер Фолея. При сравнении абдоминального и лапароскопического подходов частота этого осложнения существенно не отличается.

При рассмотрении отдаленных послеоперационных осложнений И.З. Гладчук акцентировал внимание на вагинальном пролапсе, поскольку данная патология возникает вследствие предрасположенности пациентов. Однако перед операцией следует проводить тщательную оценку риска, а при необходимости - интраоперационные мероприятия, направленные на уменьшение частоты данного осложнения.

Еще одним поздним осложнением являются вагинальные кровотечения, которые возникают в основном на 21-й день послеоперационного периода. Данная патология возникает при избыточном использовании коагуляции во время операции, поскольку в это время происходит отторжение струпа и возможно оголение сосудов с последующим массивным кровотечением.

В завершение своего доклада профессор еще раз подчеркнул, что при возможности использования других методов лечения гистерэктомии следует избегать.



**На фото (слева направо): Татарчук Татьяна Феофановна**, доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ АМН Украины»; **Мириам Минтс**, MD, PhD, доцент кафедры акушерства и гинекологии Каролинского Института, ведущий консультант Каролинской университетской клиники, Стокгольм, Швеция; **Соня Андерссон**, MD, PhD, профессор Института клинических исследований, Департамент акушерства и гинекологии Каролинского университетской клиники, Каролинский Институт, Стокгольм, Швеция; **Булавенко Ольга Васильевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, директор Клиники репродуктивной медицины «РЕМЕДИВИН», г. Винница; **Вдовиченко Юрий Петрович**, доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, первый проректор НМАПО имени П. Л. Шупика, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО имени П. Л. Шупика, президент Ассоциации перинатологов Украины; **Щербинская Елена Станиславовна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО имени П. Л. Шупика, вице-президент Ассоциации перинатологов Украины; **Пирогова Вера Ивановна**, доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого



В докладе А. Феськова «**Особенности малоинвазивной хирургии в работе врача-репродуктолога**» охарактеризованы основные задачи малоинвазивной хирургии в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), к которым относятся диагностические, лечебные, оперативные и тактические мероприятия, направленные на повышение эффективности лечения методами ВРТ, а также сокращение длительности лечения. Автор особо остановился на инновационном подходе, при котором ги-

стероскопию и забор ооцитов проводят одновременно. Докладчик отметил, что выполнение гистероскопической операции одновременно с забором ооцитов не оказывает негативного влияния на репродуктивные результаты, поскольку, по данным исследования, показатели частоты имплантации, биохимической и клинической беременности и показатели потерь беременности в группе гистероскопии и контроля достоверно не отличались.

Еще одним важным вопросом, на котором акцентировал внимание докладчик, является проведение гистероскопии перед первой программой ЭКО. Систематический обзор и мета-анализ опубликованных контролируемых исследований свидетельствует, что гистероскопия у женщин без симптомов до проведения первого цикла ЭКО может быть связана с улучшением результатов лечения в случае проведения манипуляции непосредственно перед началом цикла ЭКО. Однако для подтверждения этого вывода и имплементации метода в клиническую практику необходимы высококачественные рандомизированные исследования.

Остановился докладчик еще на одном спорном вопросе – когда следует проводить перенос криоэмбриона женщинам после полипэктомии, поскольку опубликованные на сегодня результаты исследований не позволяют сделать однозначные выводы. Подводя итоги, докладчик отметил, что:

- малоинвазивные оперативные вмешательства позволяют улучшить результаты IVF и сократить время лечения;
- гистероскопическое удаление полипов существенно не влияет на исход ВРТ, а эмбриотрансфер после удаления полипов следует проводить через 1–2 месяца;
- наличие внутриматочных перегородок и синехий требуют повторной диагностики и коррекции при необходимости;
- гистероскопическая окклюзия маточных труб может быть заменена удалением гидросальпинксов.

Вопросам практической подготовки акушеров-гинекологов был посвящен доклад А.Д. Витюк «**Особенности освоения малоинвазивной хирургии, важность этапности – ключ к успеху**». Одним из важнейших моментов лапароскопической хирургии является визуальное восприятие операционной области, поскольку мини-визуализация существенно отличается от привычной. Данные навыки могут быть приобретены только практическим путем, поэтому практические тренинги в подготовке врачей-лапароскопистов имеют огромное значение. Как пример подобной подготовки докладчик представил курс однонедельного (39 ч) тематического усовершенствования «Основы гистеро- и лапароскопии в гинекологии», во время которого слушатели в процессе работы на специальных тренажерах приобретают навыки диагностической гистероскопии и лапароскопии, гистероскопической миомэктомии, эндохирургии придатков матки, гистероскопической абляции эндометрия.

Академик А.Г. Резников в докладе «**Прогестерон и его роль в сохранении беременности**» не только охарактеризовал основные физиологические эффекты прогестерона – гормона беременности, но и остановился на различных механизмах поддержки беременности прогестероном. Прогестерон обладает токолитическим действием вследствие седативного и анксиолитического эффекта, изменения проводимости ионов К<sup>+</sup> (гиперполяризация мембраны), закрытия кальциевых каналов, антагонизма с эстрогенами и окситоцином на уровне матки. К другим

механизмам поддержки беременности прогестероном относятся регуляция маточно-плацентарного кровотока, увеличение синтеза плацентарных гормонов, снижение экспрессии рецепторов эстрогенов в эндометрии, активация ферментов метаболизма эстрогенов, уменьшение синтеза простагландинов и провоспалительных цитокинов в матке, увеличение количества лимфоцитов во влагалище (защита от инфекции), гипертрофия миометрии.

Докладчик представил хронологическую последовательность создания различных лекарственных форм прогестерона (масляный раствор, микронизированный прогестерон в капсулах для перорального и вагинального применения, в виде крема, геля для вагинального применения, микронизированный прогестерон в таблетках для вагинального применения, микронизированный прогестерон в таблетках для сублингвального применения). А.Г.Резников привел детальную сравнительную характеристику фармакодинамики и фармакокинетики сублингвальной и вагинальной таблетированной форм микронизированного прогестерона. Для сублингвальной формы микронизированного прогестерона характерно быстрое всасывание (15–30 мин), что обеспечивает быстрый эффект в экстренных ситуациях, отсутствие эффекта первичного прохождения через печень, быструю и высокую биодоступность, удобство введения. Для вагинальной таблетированной формы микронизированного прогестерона характерны высокая биодоступность, «адресная доставка» в матку, стабильная концентрация прогестерона в крови, отсутствие первичного прохождения через печень, возможность применения при патологии ПТ или при раннем гестозе.

Докладчик особо акцентировал внимание на том, что микронизированный прогестерон увеличивает шансы на беременность во время окна имплантации в программах ВРТ, обеспечивает улучшение плацентации, уменьшает риск выкидышей и преждевременных родов, снижает частоту осложнений беременности и перинатальных осложнений.

В докладе «**Рациональный взгляд на эндоскопические вмешательства при бесплодии**» Н.Г. Грищенко были представлены данные исследований о роли эндоскопических вмешательств в повышении эффективности ВРТ. Согласно данным доказательной медицины, рутинная гистероскопия перед ЭКО, по данным исследования с участием 750 женщин, не увеличивает частоту родов у бесплодных женщин с неизменной полостью матки по данным трансвагинального УЗИ. Хирургическое лечение синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) с 2013 года не рассматривается в принципе! Лапароскопический овариальный дриллинг является второй линией терапии только в случае резистентности к кломифена цитрату и хронической ановуляции. Проверка состояния маточных труб методом ультразвуковой сонографии может быть такой же эффективной, как стандартная гистеросальпингография, а оба метода имеют высокую специфичность и чувствительность, сравнимую с лапароскопией.

Докладчик отметил, что на сегодня есть только ограниченные данные, которые не предоставляют доказательств пользы или вреда операций на маточных трубах по сравнению с отсутствием лечения или применением альтернативных методов лечения. Также нет доказательств преимуществ или недостатков микрохирургических вмешательств по сравнению со стандартными методами, а лапароскопии – перед лапаротомией, использования СО<sub>2</sub>-лазера, электрокоагуляции – перед термокоагуляцией.

Отдельно докладчик остановился на взаимосвязи



миомы матки и фертильности, поскольку миома матки влияет на фертильность вследствие ряда факторов: анатомической деформации, патологической сократимости матки, недостаточного кровоснабжения эндометрия, местного воспаления/неблагоприятных условий в эндометрии (изменение экспрессии генов). В то же время есть данные, что миомы без деформации полости матки не влияют на эффективность ВРТ, а субсерозные узлы до 5 см не влияют на эффективность ЭКО. Сегодня не существует достаточных доказательств для оценки роли миомэктомии в улучшении фертильности. Докладчик привел данные двух РКИ о том, что не доказана существенная разница между лапароскопической и открытой хирургией в отношении влияния на фертильность, хотя и отметил, что эти данные следует рассматривать с осторожностью из-за небольшого количества исследований. Кроме того, Н.Г. Грищенко подчеркнул, что эмболизация маточных артерий, миолиз, терапия ультразвуком под контролем МРТ **не могут** быть рекомендованы для женщин с миомой, которые стремятся сохранить или улучшить свою фертильность.

При рассмотрении эндоскопических стратегий при эндометриозе и бесплодии у женщин со стадией эндометриоза AFS/ASRM I/II клиницисты, отметил докладчик, не должны ограничиваться только диагностической лапароскопией, а должны выполнять оперативную лапароскопию с иссечением или абляцией очагов эндометриоза, адгезиолизисом для увеличения показателя частоты наступления беременности. Было отмечено также, что у бесплодных женщин со стадией эндометриоза AFS/ASRM III/IV оперативная лапароскопия (а не тактика выжидания) может увеличить показатели спонтан-



В докладе проф. Е.Н. Носенко «**Этиопатогенез и современные подходы к лечению дисменореи**» были рассмотрены основные аспекты диагностики и лечения данной патологии. Нарушение менструального цикла, проявляющееся в болезненных менструациях, обозначается как «дисменорея», что в переводе с греческого языка означает «затрудненное менструальное истечение». На сегодня термины «альгодисменорея» или «альгоменорея» являются устаревшими. Докладчик подробно остановилась на классификации дисменореи (первичная (I) (спазматическая или функциональная); вторичная (II) (органическая), неуточненная) и определении первичной и вторичной дисменореи.

Первичная дисменорея – это боль во время менструации при отсутствии патологических изменений со стороны половых органов, возникает в первые 6 мес после менархе от начала менструаций, а также может развиваться у пациенток с ановуляцией без аномалий развития половых органов (IIIА). При вторичной дисменорее боль является следствием каких-либо заболеваний органов малого таза. Диагноз может быть установлен только при появлении симптомов на фоне предшествующих, нормально протекающих менструаций (IIIА).

Болевой синдром при дисменорее сопровождается развитием вегетативных и вегетативно-сосудистых реакций в виде тошноты, отрыжки, икоты, рвоты, озноба, ощущения жара, потливости, гипертермии, сухости во рту, головной боли, частых мочеиспусканий, вздутия живота, диареи, обморочных состояний, могут возникать эмоционально-психические нарушения (раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др.). Сильная боль способствует развитию астенического состояния, снижает память и работоспособность. Иногда основным симптомом может быть один из перечисленных выше, который больше беспокоит, чем менструальная боль.

Докладчик остановилась на современных теориях патогенеза дисменореи:

- Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и корково-подкорковых взаимоотношений.
- Нарушение синтеза нейротрансмиттеров и других биологически активных соединений (серотонин,  $\gamma$ -эндорфины и др.) лимбико-ретикулярной системы.
- Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, приводящее к гиперпродукции простагландинов  $PGE_2$  и  $PGF_{2\omega}$ , тромбксана  $A_2$  и лейкотриенов, что обуславливает спастические сокращения гладкомышечной ткани.

Избыточная продукция простагландинов и изменение соотношения их фракций приводит к сосудистому



ной беременности. Докладчик остановился также на вопросах консультирования пациенток и аспектах гормональной терапии эндометриоза. Так, рекомендуется, чтобы врачи консультировали женщин с эндометриозом в отношении рисков, связанных со снижением функции яичников после операции и возможной потерей яичника. При решении вопроса об оперативном лечении следует принимать во внимание наличие предыдущих оперативных вмешательств на яичниках. Женщинам с бесплодием и эндометриозом не рекомендуется назначать добавочную гормональную терапию перед и после хирургического вмешательства, чтобы улучшить вероятность спонтанной беременности, так как доказательства эффективности добавочной гормональной терапии отсутствуют.

спазму и локальной ишемии. В итоге возникает гипоксия клеток, накопление биологически активных веществ, медиаторов боли, стимулирующих С-тип болевых нейронов; сенсбилизация нервных окончаний к действию брадикининов и других медиаторов воспаления, что вызывает боль.

Синтез простагландинов зависит от уровней эстрадиола и прогестерона, а также от их соотношения. Экспериментально было установлено, что максимальный уровень секреции  $PGF_{2\alpha}$  наблюдается в присутствии эстрадиола в количестве 0,3 нг/мл и прогестерона – 10 нг/мл. Установлено также, что снижение синтеза прогестерона желтым телом приводит к разрушению лизосом эндометриальных клеток и высвобождению фосфолипазы  $A_2$ , которая конвертирует жирные кислоты в арахидоновую кислоту, одновременно являющуюся предшественницей простагландинов (синтез опосредован циклооксигеназой) и лейкотриенов (синтез опосредован 5-липоксигеназой).

Таким образом, адекватная концентрация прогестерона в нормальном менструальном цикле является одним из факторов, препятствующих гиперпродукции простагландинов и формированию дисменореи.

Курение, нездоровый образ жизни, пренебрежение физическими упражнениями повышают риск выраженной дисменореи. Часто появлению болезненных менструаций предшествуют повторные стрессовые ситуации, физическое и психическое перенапряжение, оперативные вмешательства, что, вероятно, приводит к срыву адаптационных механизмов на уровне центральной нервной системы и снижению порога болевой чувствительности.

Учитывая этиопатогенетические особенности дисменореи, лечение пациенток должно быть комплексным и персонализированным, подчеркнула докладчик, и представила характеристику эффективности и обоснование применения некоторых групп медикаментозных средств для терапии дисменореи.

Она отметила, что НПВС являются эффективным средством в терапии дисменореи (эффективность составляет 77–80%), однако пациентки должны быть осведомлены о существенном риске развития побочных эффектов. Механизм действия НПВС обусловлен угнетением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Препараты, относящиеся к группе спазмолитиков, являются одними из востребованных и назначаемых врачами различных специальностей, так как дисфункция гладкомышечных клеток внутренних органов и их избыточное сокращение лежит в основе как хронического, так и острого болевого синдрома.

Патогенетически оправданным вариантом лечения дисменореи также является гормонотерапия. С целью лечения дисменореи гормонотерапия применяется в двух видах: комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестагены. Преимущества КОК очевидны, если женщина преследует цель предохранения от беременности. Если такая цель не стоит, то препаратами выбора становятся производные прогестерона.

В заключение проф. Е.Н. Носенко отметила, что подбирая лечение конкретной пациентке с дисменореей, врач должен руководствоваться индивидуальными особенностями протекания менструального цикла, выраженностью и продолжительностью боли, наличием или отсутствием гинекологических заболеваний, психоэмоциональным состоянием пациентки, а лечение должно быть патогенетически обусловлено и направлено на улучшение качества жизни.

Профессор С.Р. Галич в докладе «Синдром задержки развития плода во II триместре: рациональное ведение; родоразрешение; профилактика перинатальных поражений ЦНС» акцентировала внимание слушателей на важности нейропротекции плода. Шансы на выживание недоношенных новорожденных возрастают со сроком беременности: >23 нед – 16%; > 24 нед – 44%; > 25 нед – 63%, причем с каждым днем гестации выживаемость увеличивается на 3%, однако выживание новорожденных не является самоцелью, чрезвычайно важен неврологический статус выживших детей.

На поставленный вопрос – какие мы имеем возможности по защите мозга, проф. С.Р. Галич охарактеризовала несколько стратегий.

Возможность № 1: более длительное пребывание *in utero*. Критерии родоразрешения: отсутствие роста фетометрических показателей плода за неделю, нарушение кровотока в средней мозговой артерии и др. Более продолжительное пребывание *in utero* уменьшает частоту и выраженность синдрома дыхательных расстройств новорожденных, потребность в применении ИВЛ и курасурфа, частоту жизнеугрожающих осложнений периода новорожденности.

Возможность № 2: срочная нейропротекция. Докладчик отметила, что в нескольких исследованиях было показано, что сульфат магния при введении женщинам с риском преждевременных родов достоверно снижает риск церебрального паралича у детей на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ – 0,54–0,87), приводит к статистически достоверному уменьшению частоты тяжелой моторной дисфункции у детей (ОР 0,61; 95% ДИ – 0,85).

Возможность № 3: длительная нейропротекция. Согласно мета-анализу Кокрейновской базы данных прием органических солей магния снижает ряд рисков и осложнений беременности: угрозы прерывания беременности на 62%; преждевременных родов на 27%; рождения детей с низкой массой тела на 33%.

Возможность № 4: нейропротекторное действие микронизированного прогестерона. По данным личных исследований докладчика, на фоне приема интравагинального прогестерона (Лютеина) наблюдалась нормализация психоэмоционального состояния пациенток.

Автором была предложена следующая стратегия ведения беременности и родоразрешения при СЗРП: более длительное пребывание *in utero* под контролем фетометрии и кровотока в средней мозговой артерии; применение метаболической терапии или принципа медикаментозного невмешательства, категорический отказ от инфузионных технологий, нейропротекция сульфатом магния перед родоразрешением.

В заключение докладчик отметила, что длительная нейропротекция препаратом магния улучшает неврологический статус детей с СЗРП, а при применении прогестерона (интравагинально или сублингвально) в сочетании с препаратами магния отмечается выраженный нейропротекторный эффект.

В докладе Е.П. Манжуры, А.Н. Ключова «Неинвазивное оперативное лечение АМК – миом матки и аденомиоза – HIFU-технология» были представлены возможности данной технологии.

Докладчик охарактеризовала существующие на сегодня методы лечения миомы тела матки, которые диагностируют у каждой 3–4-й женщины в репродуктивный период.

Медикаментозные препараты (ГнРГ, антиэстрогены, прогестины, антипрогестины, андрогены) воздействуют на различные звенья гипоталамо-гипофизарно-яичнико-



вой системы с различными эффектами и последствиями, а по данным доказательной медицины – медикаментозная терапия малоэффективна.

Хирургическим методом лечения является консервативная миомэктомия (лапаротомно, лапароскопически, гистероскопически).

Эмболизация маточных сосудов не позволяет избавиться от узлов, возможно лишь уменьшение их размеров на 40–60%. Докладчик отметила, что нужно помнить о том, что в первые месяцы после процедуры может быть усиление боли, повышение температуры тела, что связано с ишемией узла и матки в целом, а вопрос допустимости вынашивания беременности остается дискуссионным.

Перечисленные выше хирургические методы инвазивны и влекут за собой осложнения, а именно: спаечная болезнь, образование грубой рубцовой ткани, риск перфорации матки во время вынашивания беременности, воспалительные осложнения, которые составляют 7–28%. Это привело команду медиков, инженеров, физиков и биологов к поиску возможности неинвазивной хирургии и созданию аппарата HiFu (High Intensive Focused Ultrasound) для реализации эффективного локального и, самое главное, неинвазивного воздействия на опухолевые образования. Действие основано на влиянии ультразвуковой волны высокой мощности, которая генерируется линзой излучателя и проходит через биологические ткани пациента. Проводящей средой между телом пациента и линзой является дегазированная вода, что обеспечивает непрерывность ультразвуковой волны.

Уникальность метода неинвазивной хирургии – это технология будущего. Метод, позволяющий безопасно и эффективно девитализировать опухолевые клетки, признан эффективным и получил широкое распространение в мире. В отличие от способов, связанных с ионизирующим излучением, HiFu может использоваться неоднократно при отсутствии реальной опасности «перелечить» опухолевые ткани. Для метода описаны очень немногие осложнения, что позволяет применять HiFu с паллиативной целью при нерезектабельных опухолях с целью циторедукции, уменьшения клинической опухолевой симптоматики.

Докладчик остановилась не только на критериях отбора кандидатов: подтвержденный диагноз (миома тела матки, локальный аденомиоз) с УЗ-визуализацией миоматозного узла диаметром более 1 см; клиническая симптоматика (АМК, дисменорея, болевой синдром, вторичная анемия);

желание женщины сохранить матку и согласие пациентки на HiFu, но и на противопоказаниях для применения метода: субсерозный узел на тонкой ножке; шеечная миома; узел по задней стенке матки менее 3,5 см (опасность повреждения сакральных нервов); воспалительный процесс в малом тазу, ВМС, толщина подкожной жировой клетчатки более 4 см, келлоидный рубец передней брюшной стенки, подозрение на злокачественный процесс, перенесенная лучевая терапия в области малого таза больше 45 Грей.

Докладчик отметила, что основными показаниями для применения метода является сохранение фертильной функции, невынашивание беременности из-за подслизистого миоматозного узла. На сегодня выполнено 89 дистанционных ультразвуковых абляций миом матки у 82 пациенток в возраст-



те 21–49 лет на аппарате JC (производитель: Chongqing Haifu (HIFU) Technology Co., Ltd., Китай), при этом количество обработанных миоматозных узлов у одной пациентки варьировало от 1 до 4 с размерами от 1,0 до 10,0 см и у 8 пациенток с узловыми и диффузными формами аденомиоза. Всем пациенткам на предоперационном этапе проводили полное гинекологическое обследование для исключения онкопатологии, УЗИ и МРТ с контрастированием. Операцию выполняли под внутривенной седацией пропофолом, время операции составляло от 1 до 4 ч, средний койко-день – 1,06 дня.

Профессор Р.А. Ткаченко в своем докладе «Проблема антибиотикорезистентности в акушерской практике и пути ее решения» сосредоточил внимание на проблеме септических осложнений в акушерско-гинекологической практике.

Докладчик привел статистические данные о частоте тяжелого сепсиса и смерти, ассоциированной с сепсисом, в 1998–2008 гг. в США, отметив, что если частота сепсиса в период с 1998 по 2000 г. составляла 6,5 на 100 000 родов, то в период с 2007 по 2008 г. возросла до 13,8 на 100 000 родов.



Сепсис чаще всего имеет полимикробную этиологию, представленную смешанной аэробно-анаэробной флорой. При этом наиболее часто присутствуют грамположительные кокки (стрептококки, энтерококки и стафилококки), грамотрицательные аэробы (*E. coli*), грамотрицательные анаэробы (*B. bivius*), анаэробные кокки (пептококки и пептострептококки).

Особое внимание докладчик обратил на тот факт, что в 2013 г. зафиксирована резистентность стрептококков, кишечной палочки, выделенных от беременных, ко многим часто используемым антибактериальным препаратам.

Согласно данным литературы, ранняя адекватная антибиотикотерапия при сепсисе достоверно снижает летальность, неадекватная – увеличивает, а задержка с антибиотикотерапией у больных с сепсисом, перитонитом, менингитом и др. может значительно снизить вероятность благоприятного результата. Деэскалационный метод эмпирической антибиотикотерапии связан с более низкой летальностью и уменьшает риск развития резистентности у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Докладчик отметил, что на сегодняшний день антибиотикорезистентность *Staphylococcus aureus* продолжает возрастать.

Идентифицированы:

- MSSA – пенициллин-резистентный, метициллин-чувствительный *S. aureus*, пенициллин-резистентность связана с выработкой фермента пенициллиназы, подавляемой полусинтетическими пенициллинами (метициллином);
- MRSA – *S. aureus*, устойчивый к полусинтетическим ( $\beta$ -лактамам) пенициллинам, в том числе к метициллину, цефалоспорином, карбапенемам;
- VISA – *S. aureus*, гетерорезистентный к ванкомицину;
- VRSA – ванкомицин-резистентный *S. aureus*.

Проф. Р.А. Ткаченко отметил, что у беременных носительство MRSA наблюдается достаточно часто. Среди 5732 матерей, родивших 5804 детей, 22,9% были носителями  $\beta$ -гемолитического стрептококка и 14,5% – *Staphylococcus aureus*, при этом 24,3% из выделенных *Staphylococcus aureus* были MRSA (MRSA-колонизация отмечена у 3,5% матерей). Докладчик подчеркнул, что на сегодня применение линезолида как альтернатива ванкомицину является критически важным в лечении MRSA-инфекции. Данные литературы свидетельствуют, что эмпирическая терапия линезолидом связана с более низкой смертностью и более успешной микробиологической эрадикацией по сравнению с ванкомицином у больных с бактериемией.

На сегодня наиболее адекватной комбинацией антибиотикотерапии для лечения внутригоспитальных инфекций является комбинация аминогликозидов, карбапенемов и линезолида, а одной из оптимальных комбинаций для стартовой эмпирической антибактериальной терапии «тяжелых» инфекций в акушерстве является сочетание карбапенема (меропенем, дорипинем, имипенем) с клиндамицином и флуконазолом.

Особое внимание вызвал доклад проф. В.В. Поворознюка, Н.И. Дзерович «Саркопения у женщин постменопаузального периода». Саркопения – это состояние, которое характеризуется прогрессирующим и генерализованным снижением скелетной мышечной массы и ее силы с риском развития таких осложнений, как нарушение подвижности, снижение качества жизни и смерть (EWG-SOP, 2010). Ее распространенность в возрасте 60–70 лет составляет 5–13%, увеличиваясь после 80 лет до 11–50%.

Авторы представили обширную базу исследований, посвященных изменениям мышечной массы и снижению мышечной силы с возрастом. Так, мышечная масса уменьшается на 40% в возрасте от 20 до 70 лет (Rogers, Evans, 1993), от-

мечается 6% снижение мышечной массы каждые 10 лет в возрасте от 30 до 70 лет (Fleg, Lakatta, 1988), потеря 1,4–2,5% мышечной массы ежегодно после 60 лет (Frontera et al., 2000). В то же время мышечная сила увеличивается до возраста 30 лет, затем отмечается плато в возрасте 30–50 лет, и далее она уменьшается на 24–36% в возрасте 50–70 лет (Larsson, 1979). Отмечается 8% уменьшение мышечной силы каждые 10 лет после 45 лет (Brooks, 1995) и 15% ее уменьшение на протяжении 6-й и 7-й декад жизни, в дальнейшем данный показатель составляет 30% (Evans, 1997).

Докладчик Н.И. Дзерович представила критерии установления диагноза саркопении (EWGOP, 2010), который основывается на выявлении двух из трех критериев, при этом наличие первого критерия является обязательным: снижение мышечной массы, уменьшение мышечной силы, снижение мышечной функции.

Авторы представили принципы терапии саркопении, которая снижает качество жизни пожилых пациентов. Так, эффективность физических нагрузок превышает результаты других видов лечения саркопении, применявшихся без сочетания с физической нагрузкой (различные варианты заместительной гормональной терапии, коррекция питания и др.). Комплексная терапия, включающая прием витамина D и лечебную физкультуру в течение 12 мес, способствует достоверному улучшению ежедневной активности, качества жизни, статической балансировки, силы скелетных мышц и снижению частоты падений у женщин в постменопаузе. В исследовании WHI также было отмечено, что невзирая на потерю около 1% силы скелетных мышц ежегодно после наступления менопаузы, ЗГТ имеет относительно малый клинически значимый эффект.

Вопросы эволюции хирургии и результаты собственных исследований представили в своем докладе А.Ю. Иоффе, О.П. Степенко, М.Е. Яроцкий «**Однопортовые лапароскопические симультанные оперативные вмешательства у женщин при сочетании хирургической и гинекологической патологии**». Авторы доложили о результатах 37 симультанных операций при сочетании хирургической и гинекологической патологии (фибромиома матки, кисты обоих яичников, холецистэктомия) в период с мая 2012 по январь 2017 г. Докладчики отметили, что не было ни одного интраоперационного осложнения, в послеоперационный период не применялись наркотические анальгетики, среднее время симультанного оперативного вмешательства составило 95,47±8,72 мин.

Подводя итоги, авторы отметили, что использование единого трансумбиликального доступа имеет ряд преимуществ перед традиционными лапароскопическими вмешательствами: наличие одного рубца в области пупка обеспечивает удовлетворительный косметический эффект; надежное ушивание апоневроза препятствует формированию троакарной грыжи; обеспечивается возможность выполнения симультанной операции с одного доступа, высокий уровень снижения интенсивности послеоперационного болевого синдрома; сокращение времени нахождения пациента после операции в стационаре до одних суток.

К преимуществам однопортовых лапароскопических симультанных оперативных вмешательств относятся удобство эвакуации удаленного органа или части органа, косметический эффект, снижение болевых ощущений в ранний послеоперационный период, снижение риска раневой инфекции; сокращение срока пребывания в стационаре и сроков реабилитационного периода. Однако есть определенные ограничения – наличие специального инструментария, удлинение времени операции и необходимость полного взаимодействия хирурга и ассистента.



**Дружественный гала-ужин**

Проф. А.М. Юзько в своем докладе «**Что нового в диагностике и лечении синдрома поликистозных яичников?**» представил доказательную информацию по СПКЯ. Докладчик отметил, что СПКЯ – гетерогенное, системное хроническое расстройство, связанное с гиперандрогенией, нарушением менструального цикла и метаболическими осложнениями. Это «пожизненный комплекс» расстройств, которые динамично изменяются. К критериям диагностики СПКЯ принадлежат гиперандрогения (клиническая или биохимическая), дисфункция яичников (олигоменорея, ановуляция), наличие поликистозных яичников по данным УЗИ при исключении других андрогенных нарушений или сопутствующих заболеваний.

Проф. А.М. Юзько отметил, что наиболее часто в лечении СПКЯ используются КОК, рассматриваемые как первая линия терапии (Международное общество эндокринологов), хотя парадокс состоит в том, что у одного из КОК нет показаний «терапия СПКЯ». Докладчик остановился на рисках и позитивных эффектах применения КОК при СПКЯ. Существует вопрос, какому КОК следует отдать предпочтение при СПКЯ? Докладчик отметил, что в своей практике он отдает предпочтение КОК, в составе которого прогестагенный компонент представлен хлормадинона ацетатом, единственный прогестаген сегодня с доказанной безопасностью. Выбор основывается на доказанной тромбофилической безопасности, уменьшении опасности сердечно-сосудистых заболеваний, отсутствии влияния на метаболизм углеводов. Препарат показан для лечения тяжелых дерматопатий, выраженного гирсутизма, алопеции, тяжелой угревой сыпи, положительно влияет на настроение и психологическое состояние за счет модуляции активности рецепторов ГАМК и отсутствия противодействия β-эндорфинам.

Докладчик особо акцентировал внимание на том, что несмотря на разнообразие оперативных вмешательств, которые проводят отечественные гинекологи при СПКЯ, в мире признается только одна – дрелинг яичников. Он отметил, что согласно данным ряда исследований нет никакой достоверной разницы между лапароскопическим овариальным дрелингом (с или без стимуляции овуляции) в сравнении со стимуляцией овуляции гонадотропинами у женщин со СПКЯ и кломифен-резистентностью на частоту возникновения беременности и овуляции в течение 12 мес наблюдения, а электрокоагуляция яичников при СПКЯ должна применяться у отдельных пациенток с ановуляцией, особенно с нормальным ИМТ как альтернатива индукции овуляции.

Большое внимание привлек доклад проф. Дайвы Вайткене (Литва) «**ВПЧ и первичная профилактика рака шейки матки**». Докладчик отметила, что вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) включена в Национальные календари прививок 68 стран.

Предполагается, что после вакцинации против ВПЧ неинфицированного населения можно ожидать снижения частоты рака шейки матки на 90%, всех онкологических заболеваний, обусловленных ВПЧ (мужчины и женщины), – на 77%, развития тяжелых дисплазий шейки матки (> CIN2) – на 80%, генитальных кондилом (мужчины и женщины) – на 90%.

В своей практической деятельности врачи часто задаются вопросами «Являются ли вакцины действительно эффективными в реальной жизни? Являются ли вакцины действительно безопасными?»

Докладчик отметила, что вакцина имеет доказанную 100% эффективность в предотвращении CIN3 для Cervarix и Gardasil-9 и 96,9% для Gardasil/Silgard.

В отношении оценки безопасности вакцинации против ВПЧ докладчик привела следующие факты. GlaxoSmithKline получили в общей сложности пять отчетов о фатальных исходах у субъектов, у которых использовали вакцину HPV-16/18 в условиях после лицензирования в течение периода исследования, однако ни один из них не был оценен как причинно-связанный с вакцинацией. В 2009 году Слэйд и его коллеги исследовали 32 случая смерти, приписываемых Gardasil®, о которых сообщалось VAERS (Система оповещения о неблагоприятных событиях вакцины). Отмечено, что в отношении 12 случаев не было достаточной информации для выявления или проверки смерти, среди причин остальных 20 смертей 2 наступили вследствие диабетического кетоацидоза, 3 – вследствие легочной эмболии, 6 были связаны с сердечно-сосудистой патологией, 2 – с идиопатическими припадками, 1 связана с несовершеннолетним амиотрофическим боковым склерозом, в 1 случае смерть была связана со злоупотреблением лекарственными средствами, отпускаемыми по рецепту, еще в 1 – с менингоэнцефалитом, 4 случая смерти объяснены не были.

Докладчик отметила, что рекомендуется вакцинировать девочек, причем целевой возраст должен быть как можно раньше, начиная с 9 до 14 лет (уровень доказательности: высокий, сильная рекомендация). С другой стороны, органы общественного здравоохранения могут устанавливать верхний предел целевой группы населения старше 14 лет в зависимости от местной политики и ресурсов (уровень доказательности: низкий, сила рекомендации: умеренная). Для иммунокомпетентных девочек в возрасте от 9 до 14 лет рекомендуется двухдозовый режим (уровень доказательности: средний, сила рекомендации умеренная). Интервал между двумя дозами должен составлять не менее 6 мес и не более 12–15 мес (6 мес: качество доказательств высокое; сильная рекомендация; 12–15 мес: качество доказательств низкое, слабая рекомендация). Если возраст девочки во время инициации вакцинации более 15 лет, рекомендуется применение трех доз (качество доказательств: среднее, сила рекомендации: умеренная).

В отношении стратегии вакцинации для беременных докладчик отметила, что HPV-vaccination для них не рекомендуется.

*(Продолжение в следующем номере)*

# Микронизированный прогестерон и его роль в сохранении беременности и здоровья женщины при процедуре ЭКО

*Первый международный конгресс «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход к непрерывному профессиональному развитию врачей», проходивший 27–28 апреля в Киеве, собрал широкую аудиторию специалистов, посетивших десятки лекций в рамках пленарного заседания и тематических сессий. Свои доклады представили ведущие украинские и зарубежные специалисты в области акушерства, гинекологии, репродуктологии, фармакологии, гинекологической хирургии. Несколько докладов были посвящены возможностям применения микронизированного прогестерона при различных патологиях, в частности гиперплазии эндометрия, а также при ведении беременности.*

**Д**октор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», заслуженный деятель науки и техники Украины **З.М. Дубоссарская**



представила доклад на тему «Современная концепция тромбопрофилактики у пациенток с индуцированной беременностью». Начиная доклад, она напомнила, что в результате применения ВРТ (стимуляция овуляции) и лечения эндокринных форм женского бесплодия формируется состояние гиперкоагуляции. Важной задачей является профилактика венозной тромбоэмболии при назначении ХГЧ, в частности, с применением микронизированного прогестерона Лютеина. Известно, что в I триместре беременности прогестерон снижает порог возбудимости мышечных волокон, что способствует вынашиванию беременности. Во II и III триместрах высокий уровень прогестерона тормозит сократительную активность матки благодаря эффекту ингибирования бета-адренорецепторов, позволяя достичь эффекта поддержания беременности. Микронизированный прогестерон Лютеина спо-

собствует модификации ультраструктурной организации миометрия, благодаря чему он передает электрические импульсы и координирует сокращения матки. Говоря о профилактике тромбозов у пациенток в программах ЭКО, профессор Дубоссарская отметила использование низкомолекулярного гепарина, обладающего антикоагулянтным и противовоспалительным эффектом у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников в анамнезе, тромбофилией и многократными неудачами ЭКО. Важным профилактическим действием является выявление женщин с высокими факторами риска тромботических осложнений перед началом лечения бесплодия. К факторам риска относятся синдром поликистозных яичников, отягощенный семейный анамнез по артериальным тромбозам, курение, мигрень, наличие сахарного диабета и антифосфолипидного синдрома. С целью профилактики тромбофилии перед проведением ЭКО или цикла стимуляции овуляции рекомендовано проводить исследование системы гемостаза, введение ХГЧ проводить только при приемлемом уровне эстрадиола, а также рекомендуется применение микронизированного прогестерона Лютеина, а не введение ХГЧ в лютеиновую фазу. По словам профессора Дубоссарской, целесообразно проводить скрининг на выявление наличия генетических форм тромбофилии и приобретенного антифосфолипидного синдрома.

**О прогестероне и его роли в сохранении беременности** говорил доктор медицинских наук, профессор, академик НАМН Украины, заведующий отделом эндокринной репродукции и адаптации ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», заслуженный деятель науки и техники Украины **А.Г. Резников**. Он напомнил о роли прогестерона во множестве процессов в организме беременной женщины (нормализация иммунологического статуса беременной, сгущение цервикальной слизи, релаксация миометрия, токолитическое действие, антиандрогенный эффект, снижение воздействия стресса, натрийуретический эффект и многие другие). Говоря о токолитическом действии прогестерона, профессор Резников отметил, что, кроме прогестерона, нет ни одного другого гормона или его аналога, который обладает

таким многообразием действий. Он воздействует на центральную нервную систему, обладает седативным эффектом, снижает возбудимость матки и синтез простагландинов. К важным механизмам поддержания беременности прогестероном относятся регуляция маточно-плацентарного кровообращения, расширение сосудов за счет увеличения образования оксида азота, увеличение синтеза плацентарных гормонов. Спектр применяемых сегодня препаратов прогестерона, по словам профессора Резникова, чрезвычайно ши-





рок. В частности, теперь есть возможность назначать таблетки для вагинального применения и таблетки для сублингвального применения. В обоих случаях речь идет о микронизированном прогестероне Лютеина. Его сублингвальная форма обеспечивает высокую скорость всасывания, поэтому ее рекомендуется применять при необходимости оказания экстренной помощи. Форма предпочтительна в случаях, если у пациентки имеются проблемы с печенью, так как этап первичного прохождения препарата через печень

отсутствует. Как и при вагинальной форме, сублингвальная форма Лютеины обладает высокой биодоступностью, обеспечивает адресную доставку гормона в матку и его стабильный уровень на протяжении суток. Говоря об эффективности вагинального применения Лютеины, профессор Резников отметил повышение шансов на беременность во время окна имплантации в программах ЭКО, снижение риска выкидыша, частоты осложнений беременности и перинатальных осложнений.

**Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии В.А. Потапов представил в рамках секции «Репродуктивное здоровье: гинекология» доклад на тему «Неожиданные и ожидаемые результаты терапии гестагенами гиперплазии эндометрия: клиническое и иммуногистохимическое исследование».**



О гиперплазии эндометрия современной медицине точно известно только то, что она гормонозависима, и эстрогены запускают механизм деления клеток, приводящий к гипер-

пролиферации. Профессор Потапов напомнил, что для раковой клетки свойственна потеря рецепторов к гормонам, а гиперплазия близка к канцерогенезу по признаку снижения чувствительности рецепторов, в том числе к прогестерону. Профессор Потапов объяснил аудитории принцип анти-

пролиферативного действия гестагенов, так как этим вопросом на кафедре акушерства и гинекологии ДМА, по его словам, занимаются уже десятилетие. В частности, группе пациенток лечение гиперплазии без атипии проводили в течение шести месяцев микронизированным прогестероном Лютеина. По результатам морфологических исследований установлено, что у 13% пациенток через три месяца на фоне лечения была диагностирована гиперплазия с атипией, у 37% через три месяца лечения изменений зафиксировано не было, а у 48% состояние эндометрия было в пределах нормы. Среди выводов, представленных в докладе, шла речь о необходимости определения уровня прогестероновых рецепторов, и если он низкий, то назначение прогестерона было признано неоправданным. У женщин, поддавшихся лечению, уровень прогестероновых рецепторов был очень высоким. Соответствующее исследование дает возможность прогнозировать успех лечения гиперплазии эндометрия микронизированным прогестероном. В завершение доклада было сказано, что антипролиферативный эффект гестагенов на сегодня является доказанным.

# Аналіз випадків абдомінального розродження за гострої гіпоксії плода

Ю.П. Вдовиченко<sup>1</sup>, Н.П. Гончарук<sup>2</sup>, О.Ю. Гурженко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Київський міський пологовий будинок № 1

**Мета дослідження:** вивчення рівня абдомінального розродження, його структури за показаннями з боку плода, впливу частоти кесаревих розтинів на перинатальні втрати за гострої гіпоксії плода.

**Матеріали та методи.** Дослідження було проведено на базі Київського міського пологового будинку №1 за період з 2001 по 2011 р. Було вивчено та проаналізовано частоту кесаревих розтинів, встановлено відсоток ургентних та планових операцій, вивчено структуру кесаревих розтинів за показаннями з боку плода, встановлено частоту кесаревих розтинів за гострої гіпоксії плода, досліджено перинатальні втрати, проведено аналіз залежності перинатальних втрат від частоти кесаревих розтинів при дистресах плода. Під час аналізу використовували історії пологів роділь, які завершилися шляхом кесарева розтину.

**Результати.** Під час аналізу структури кесаревих розтинів за показаннями з боку плода встановлено наступні основні причини: гіпоксія плода, підтверджена об'єктивними методами, за відсутності умов для термінового розродження *per vias naturales*; тазове передлежання плода при масі більше 3700 г; запліднення *in vitro*; неправильне положення плода після вилиття навколоплідних вод.

**Заключення.** Відзначено підвищення частоти кесаревих розтинів. Привертає увагу позитивна тенденція зниження частоти ургентних кесаревих оперативних втручань. Очікуване зменшення числа перинатальних втрат при збільшенні рівня кесаревих розтинів через дистрес плода не було підтверджено.

**Ключові слова:** кесарів розтин, гостра гіпоксія плода, кардіотокографічний моніторинг.

Питання частоти кесаревих розтинів – одне з найактуальніших серед акушерських проблем, особливо за останній час. Рівень кесаревих розтинів зростає прямо пропорційно з розвитком медичної науки, удосконаленням технологій, амеліорацією методів знеболювання та періопераційної підтримки. І причин цього достатньо, зокрема, збільшується вік жінок, що народжують, зростає кількість жінок з екстрагенітальною патологією, багато жінок мають в анамнезі операції на матці, як лапаротомічні, так і лапароскопічні. Усе це у комплексі призводить до збільшення частоти абдомінального розродження. Сучасні жінки перебувають під постійним впливом стресових ситуацій, психологічного напруження, проблем кар'єри та сімейного життя. Дані фактори призводять до небажання жінки страждати ще й під час пологів, а хвилювання за подальше інтимне життя, зважаючи на травми промежини, перебільшає шалкі терезів у бік кесарева розтину [1–4].

Всесвітня Організація Охорони Здоров'я встановила максимально прийнятний рівень кесаревих розтинів – 5–15%. Можна відзначити, що цього рівня дотримуються економічно нерозвинені країни, де медична допомога знаходиться на рівні шаманів та повітух, і не у всіх жінок є можливість отримати кваліфіковану медичну допомогу за необхідності [5, 9, 13].

Отже, як не дивно це звучить, але підвищення рівня надання медичної допомоги негативно впливає на показники фізіологічної народжуваності [5, 13].

Тому одним з головних питань сучасного акушерства є зниження частоти кесаревих розтинів з мінімалізацією материнських та перинатальних втрат [1–5, 8–12].

Показник частоти кесаревих розтинів у світі становить 12–27%. В Україні даний показник становить у середньому 16,2%, проте в деяких регіонах частота кесаревих розтинів перевищує 40%, особливо у перинатальних центрах, розвиток яких набуває значних обертів останнім часом з метою забезпечення виживаності недоношених дітей [1–3, 7, 8].

Для України це гостра проблема, позаяк за відносно невисокої народжуваності підвищення рівня кесаревих розтинів загрожує зниженням акушерського професіоналізму, змінами якості потомства, народженого нефізіологічним шляхом [1, 2, 8].

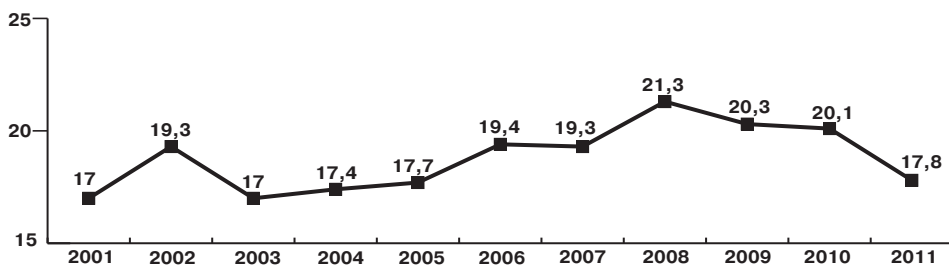
Зазвичай є абсолютні та відносні показання до проведення будь-якого оперативного лікування. Позаяк перед акушерською наукою стоїть питання збереження, як мінімум, двох життів, то показання до кесарева розтину діляться на такі з боку матері та показання з боку плода. І вже від професіонального рівня та кваліфікації акушерсько-анестезіологічної бригади (адже є стани вагітної, коли на прийняття рішення про ургентне оперативне розродження значною мірою впливає анестезіолог) залежить правильність встановлення діагнозу та обґрунтованість операції [2, 4, 6, 8, 12].

Особливу увагу привертають показання з боку плода, що є предметом багатьох світових досліджень. Найактуальнішою стала проблема гострих гіпоксій плода. Європейські вчені відзначають, що найвищий рівень кесаревих розтинів з приводу дистресу плода виявляють у перинатальних центрах. Парадоксальним є те, що перинатальні втрати при підвищенні частоти абдомінального розродження не зменшуються, як очікувалось. З цього висновок, що діагностика дистресу плода потребує більшої об'єктивізації використання сучасних технологій та можливостей [1, 3–9].

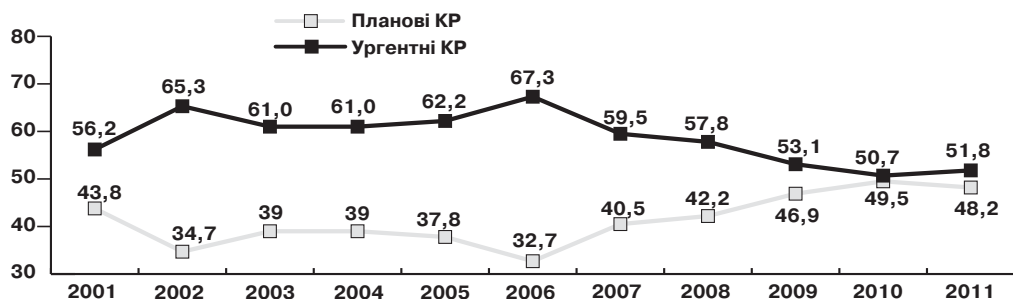
**Мета дослідження:** вивчення рівня абдомінального розродження, його структури за показаннями з боку плода, впливу частоти кесаревих розтинів на перинатальні втрати за гострої гіпоксії плода.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведено на базі Київського міського пологового будинку №1 за період з 2001 по 2011 р. Було вивчено та проаналізовано частоту кесаревих розтинів, встановлено відсоток ургентних та планових операцій, вивчено структуру кесаревих розтинів за показаннями з боку плода, встановлено частоту кесаревих розтинів за гострої гіпоксії плода, досліджено перинатальні втрати, проведено аналіз залежності перинатальних втрат від частоти кесаревих розтинів при дистресах плода. Під час аналізу використовували історії пологів роділь, які завершилися шляхом кесарева розтину.



Мал. 1. Рівень абдомінального розродження у Київському міському пологовому будинку № 1 з 2001 до 2011 р., %



Мал. 2. Частота планових та ургентних кесаревих розтинів (КР) у Київському міському пологовому будинку № 1 з 2001 до 2011 р., %

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Провівши аналіз даних, встановлено, що середній показник рівня кесаревих розтинів становив 18,8%, мінімальний рівень спостерігався у 2001 та 2003 рр – 17,0%, максимальний – 21,3% – у 2008 р. (мал. 1).

Установлено частоту планових та ургентних кесаревих розтинів (мал. 2).

Відзначено, що за чотирирічний термін на початку досліджуваного періоду рівень планових операцій був майже удвічі нижчий за рівень ургентних. У 2010 р. ці показники майже вирівнялись, а в наступний період зростала частота планових кесаревих розтинів. Даний факт пояснюється більш очікувальною та менш агресивною тактикою ведення пологів, адекватною підготовкою шийки матки, своєчасним та правильним застосуванням пологозбуджувальних та пологостимулювальних засобів. Хочеться сподіватися, що дана тенденція буде зберігатися і надалі.

На мал. 3 представлено частоту кесаревих розтинів за показаннями з боку плода.

За даними аналізу частоти кесаревих розтинів за показаннями з боку плода відзначено збільшення абдомінальних розроджень з мінімального – 34,4 у 2002 р. до максимуму – 49,1% у 2006 р. Надалі відзначається поступове плавне, проте стабільне зниження рівня кесаревих розтинів за показаннями з боку плода майже на 10% протягом п'яти років.

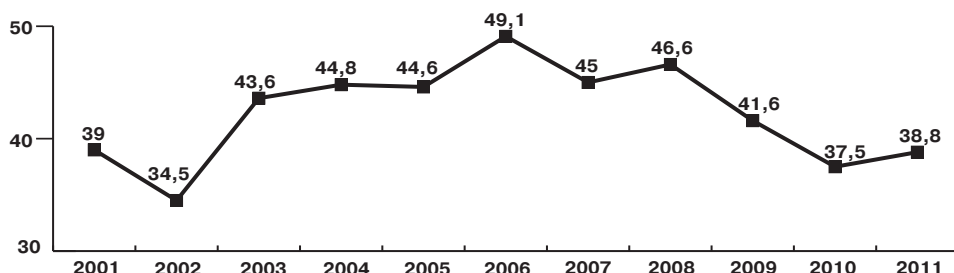
На мал. 4 представлений аналіз структури кесаревих розтинів за показаннями з боку плода.

Під час аналізу структури кесаревих розтинів за показання-

ми з боку плода встановлено наступні основні причини: гіпоксія плода, підтверджена об'єктивними методами, за відсутності умов для термінового розродження per vias naturales; тазове передлежання плода при масі більше 3700 г; запліднення in vitro; неправильне положення плода після вилиття навколоплідних вод.

Абсолютно чітко можна відзначити, що гостра гіпоксія плода посідає основне місце серед показань до кесарева розтину з боку плода. За період з 2001 до 2006 р. зафіксовано чітку тенденцію до зростання рівня абдомінального розродження. Так, частота кесарева розтину підвищилась майже на 15% – з 20,3% у 2001 р. до 34,8% – у 2006 р. Надалі констатували тенденцію до зниження даного показника. І до 2011 р. цей показник набув початкового рівня – 23,6%. Значення інших показань до кесарева розтину знаходилися приблизно на однаковому рівні без стрімких коливань – 1,8–5,8%. Лише значення показання при заплідненні in vitro збільшилось – з 1,7% у 2001 р. до 4,7% у 2009 р., що підтверджує світову тенденцію зростання використання додаткових репродуктивних технологій, їхніх різноманітних варіантів. І даний показник, якщо його не контролювати протокольно, буде весь час зростати, адже наразі збільшується кількість безплідних або нелікованих пар, яким недобрсовісні центри репродукції виконують екстракорпоральне запліднення без проведення лікування та навіть повного обстеження, керуючись матеріальною зацікавленістю, а не здоров'ям жінки, чоловіка та їхньої майбутньої дитини.

Проте це дослідження було присвячено питанню кесарева розтину за показаннями з боку плода – гіпоксії плода, підтверженої об'єктивними методами, за відсутності умов для термінового



Мал. 3. Частота кесаревих розтинів за показаннями з боку плода у Київському міському пологовому будинку № 1 з 2001 до 2011 р., %





Мал. 4. Структура кесаревих розтинів за показаннями з боку плода у Київському міському пологовому будинку № 1 з 2001 до 2011 р., %

розродження через природні пологові шляхи. Проблема розродження після застосування додаткових репродуктивних технологій – це окрема тема, якій буде присвячене інше дослідження.

Отже, частота кесаревих розтинів при дистресі плода становить майже третину від усіх показань до абдомінального розродження. Проаналізувавши початкову тенденцію до зростання частоти кесаревих розтинів, а потім до її зниження, можна зробити висновок, що діагностика гострої гіпоксії плода стала більш об'єктивізованою. Ця тенденція взяла старт від часу впровадження кардіотокографічного контролю за перебігом пологів. А найбільш об'єктивним показником є число. Отже, правильно оцінюючи дані кардіотокографії, можна з більш значною точністю встановити діагноз, спрогнозувати подальший перебіг пологів та перинатальний результат, більш коректно та адекватно прийняти рішення щодо вагінального чи абдомінального розродження. Проте, вивчивши статистику перинатальних втрат, був зроблений висновок, що об'єктивність даного методу дещо перебільшена або під час оцінювання кардіотокограми плода приймається дещо поспішне рішення. Тому необхідно проводити тренінги як з акушерками-гінекологами, так і з середнім медичним персоналом для найбільш адекватного оцінювання даних кардіотокографії.

На мал. 5 наведений рівень перинатальних втрат після кесарева розтину.

Середнє значення перинатальних втрат за досліджуваний період (2001–2011 рр.) за підвищення частоти кесаревих розтинів за умов гострої гіпоксії плода становило 6,2%. Проте такий самий рівень спостерігається і в подальшому при зниженні частоти кесаревих розтинів майже на 15% за того самого показання. Провівши аналіз перинатальних втрат і врахувавши підвищення рівня кесаревих розтинів за показанням гострої гіпоксії плода, можна зробити висновок, що немає ніякої залежності між підвищенням частоти абдомінального розродження та зменшенням перинатальних втрат. Загалом дане дослідження свідчить, що необхідно комплексно

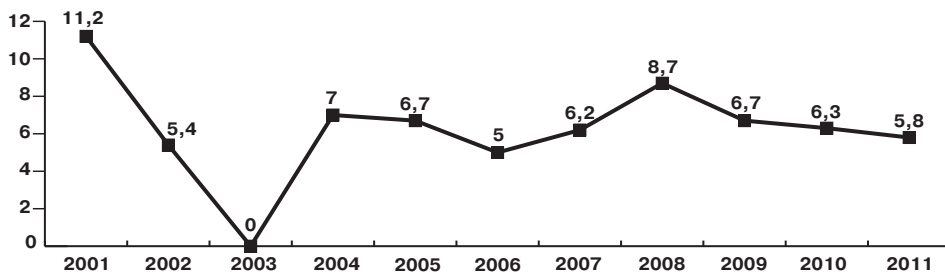
підходити до встановлення діагнозу дистресу плода. А кардіотокографічний моніторинг не є напанаєєю у встановленні даного діагнозу, адже це не стовідсотково об'єктивний метод контролю за станом плода. Тому необхідно проводити пошук нових методів оцінювання внутрішньоутробного стану плода під час пологів, як, наприклад, визначення лактату крові передлеглої частини плода, що на сьогодні не є загальнодоступним.

### ВИСНОВКИ

1. Відзначається загальносвітова тенденція щодо зниження рівня кесаревих розтинів. Середня частота кесаревих розтинів становить 18,8%. Нагальною необхідністю є розроблення та впровадження оптимальних шляхів зниження частоти абдомінального розродження.

2. Наразі відзначено позитивну тенденцію до підвищення частоти планових оперативних втручань, що перевищує частоту ургентних на 1,5%. Даний факт, на нашу думку, пояснюється більш очікувальною та менш агресивною тактикою ведення пологів, адекватною підготовкою шийки матки, своєчасним та правильним застосуванням пологозбуджувальних та пологостимулювальних засобів.

3. Найбільшу частку з усіх кесаревих розтинів за показаннями з боку плода становить гостра гіпоксія плода. Максимальний рівень визначений у 2006 р. – 34,8%. Але очікуване зменшення перинатальних втрат на тлі зростання частоти абдомінального розродження з приводу дистресу плода не було підтверджене. Так, частота кесаревих розтинів у 2011 р. становила 23,6% за рівня перинатальних втрат 5,8 проміле, а при збільшенні кількості кесаревих розтинів до 34,8% перинатальні втрати становили 5 проміле. Отже, існує проблема неадекватності встановлення діагнозу дистресу плода, що потребує, по-перше, комплексного підходу, а по-друге, пошуку нових методів об'єктивізації оцінювання стану плода під час пологів.



Мал. 5. Рівень перинатальних втрат після кесарева розтину у Київському міському пологовому будинку № 1 з 2001 до 2011 р., ‰

**Анализ случаев абдоминального родоразрешения при острой гипоксии плода**  
**Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук, Е.Ю. Гурженко**

**The analysis of cases of abdominal delivery acute fetal hypoxia**  
**Yu.P. Vdovichenko, N.P. Goncharuk, Ye.Yu. Gurzhenko**

**Цель исследования:** изучение уровня абдоминального родоразрешения, его структуры по показаниям со стороны плода, влияния частоты кесаревых сечений на перинатальные потери при острой гипоксии плода.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на базе Киевского городского роддома № 1 за период с 2001 по 2011 г. Была изучена и проанализирована частота кесаревых сечений, установлен процент urgentных и плановых операций, изучена структура кесаревых сечений по показаниям со стороны плода, установлена частота кесаревых сечений при острой гипоксии плода, исследованы перинатальные потери, проведен анализ зависимости перинатальных потерь от частоты кесаревых сечений при дистрессе плода. При анализе использовали истории родов рожениц, которые завершились путем кесарева сечения.

**Результаты.** При анализе структуры кесаревых сечений по показаниям со стороны плода установлены следующие основные причины: гипоксия плода, подтвержденная объективными методами, при отсутствии условий для срочного родоразрешения per vias naturales; тазовое предлежание плода при массе более 3700 г; оплодотворение in vitro; неправильное положение плода после излития околоплодных вод.

**Заключение.** Отмечено повышение частоты кесаревых сечений. Обращает на себя внимание положительная тенденция снижения частоты urgentных оперативных вмешательств. Ожидаемое уменьшение числа перинатальных потерь при увеличении уровня кесаревых сечений по причине дистресса плода не было подтверждено.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, острая гипоксия плода, кардиотокографический мониторинг.

**The objective:** was to study the level of abdominal delivery, its structure according to indications from the fetus, the effect of cesarean sections on perinatal losses in acute fetal hypoxia.

**Patients and methods.** The study was conducted on the basis of the Kyiv City Maternity Hospital №1 for the period from 2001 to 2011. The frequency of cesarean sections was studied and analyzed, the percentage of urgent and planned operations was established, the structure of cesarean sections according to the indications from the fetus was determined, the frequency of cesarean sections in acute hypoxia Fetus, perinatal losses were studied, an analysis of the dependence of perinatal losses on the frequency of cesarean sections during fetal distress was carried out. The analysis used the history of delivery of women giving birth, which culminated in cesarean section.

**Results.** In analyzing the structure of cesarean sections, the fetal indications are as follows: fetal hypoxia, confirmed by objective methods, in the absence of conditions for urgent delivery per vias naturales; Pelvic presentation of the fetus at a mass of more than 3700 g; in vitro fertilization; incorrect position of the fetus after the outflow of amniotic fluid.

**The conclusion.** An increase in the frequency of cesarean sections was noted. Attention is drawn to the positive trend of decreasing the frequency of urgent surgical interventions. The expected decrease in the number of perinatal losses with an increase in the level of caesarean sections due to fetal distress has not been confirmed.

**Key words:** cesarean section, acute fetal hypoxia, cardiotocographic monitoring.

**Сведения об авторах**

**Вдовиченко Юрий Петрович** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: [pror-first@nmapo.edu.ua](mailto:pror-first@nmapo.edu.ua)  
**Гончарук Наталья Петровна** – Киевский городской родильный дом № 1, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 286-52-09

**Гурженко Елена Юрьевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (050) 165-75-25

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ**

1. Ботоева Е.А., Иванова И.В., Дамбаева А.Р. и соавт. Кесарево сечение в современном акушерстве // Вестник Бурятского государственного университета. – 2009. – № 12. – С. 72–74.
2. Комиссарова JI.M. Кесарево сечение и его роль в снижении материнской и перинатальной смертности: Автореф. в виде научного доклада ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 82 с.
3. Логутова Л.С. Оптимизация кесарева сечения. Медицинские и социальные аспекты: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1996. – 48 с.
4. Пирогова В.И. Оперативное родоразрешение // Здоров'я України. – 2011. – № 1. – С. 18–20.
5. Прилепская В.Н. Хроника / Акуш. и гин. – 2007. – № 3. – С. 78–79.
6. Серов В.Н. Современное акушерство и кесарево сечение // Рус. мед. журнал. – 2004. – Т. 12, № 13. – С. 749–751.
7. Сухих Г.Т., Адамьян JI.B. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России / Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – 2007. – С. 5–19.
8. Чернуха Е.А. Какова оптимальная частота кесарева сечения в современном акушерстве? / Акуш. и гин. – 2005. – № 5. – С. 8–12.
9. Шилова С.Д. Перинатальная смертность при кесаревом сечении // Здравоохранение Белоруссии. – 2007. – № 10. – С. 27–30.
10. Report on Maternity 2000 and 2001. Ministry of Health. New Zeland Health Information Service, 2003. – P. 3.
11. Robson M.S. Can we reduce the caesarean section rate? // Best Practice a Research Clin. Obstet. Gynecol. – 2001. – № 151. – P. 234
12. The National Sentinel Section Caesarean Audit RCOG Clinical Effectiveness Unit, Royal College of Obstetricians and Gynecologists. – London, 2001. – P.

Статья поступила в редакцию 25.05.17

# Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів

**І.А. Анчева**

Одеський національний медичний університет

У статті розкрито поняття стресу, його детермінанти у вагітних, визначено можливі наслідки для дитини, яка під час внутрішньоутробного розвитку переживала стрес. Розглянуто класичні та наведено деякі новітні методи психопрофілактики, психокорекції стресових станів у жінок під час вагітності та пологів. Зазначено переваги і недоліки некласичних методів психопрофілактики та психокорекції стресу у жінок, які виношують дитину.

**Ключові слова:** стрес, вагітність, пологи, психокорекція, психопрофілактика.

Дослідження проблематики та психопрофілактики стресу здійснюється вже не один десяток років. Для визначення різноманітних психічних станів людини у важких умовах вчені (В.О. Бодров, Л.В. Бороздіна, Л.А. Китаєв-Смик, Р.С. Лазарус, Н.І. Наєнко, Ю.А. Олександровський, Г. Сельє, Ч.Д. Спілбергер, М. Франкенхойзер та ін.) використовують різні поняття: психічне напруження, емоційні переживання, емоційне збудження, нервово-психічне напруження, стрес, емоційне напруження, тривожність тощо. Однак найбільш поширеним поняттям останнім часом є «стрес», яке в наукових надбаннях висвітлюється в трьох основних значеннях.

По-перше, стрес – це будь-які зовнішні стимули або події, що зумовлюють у людини сильне напруження або збудження, які негативно відбиваються на її організмі. На сучасному етапі у цьому значенні використовують терміни «стресор» та «стрес-фактор».

По-друге, стрес – це суб'єктивна реакція, яка відбиває внутрішній психічний стан людини, що характеризується напруженням і збудженням.

По-третє, стрес – це фізична реакція організму на вимоги, що висувуються, або шкідливий вплив.

Тобто стрес – це неспецифічна риса фізіологічних і психологічних реакцій організму за сильних, екстремальних для нього впливів, що зумовлюють інтенсивні прояви адаптаційної активності. Ці реакції спрямовані на підтримку поведінкових дій і психічних процесів з подолання цих стресових ефектів. Одним із таких станів можна вважати вагітність, за якої постає необхідність вирішення різноманітних завдань, пов'язаних зі зміною соціальних ролей і афективно-смысловими перебудовами особистості (Авксентьева М.В., 1994; Воловик В.М., 1980; Безрукова О.М., 1998; Брутман В.І., Родіонова М.С., 2005; Філіппова Г.К., 2000; Ленд П., 2003; Палуд М., 2003), досягненням материнської ідентичності (Овчарова Р.В., 2003; Герасимова Н.Ю., Шнейдер Л.Б., 2003; Філіппова Г.Г., 2000). Вагітність спонукає жінку до особистісного самовизначення у цей період. Наведені фактори формують підґрунтя для психологічних передумов виникнення стресу, але існують і фізіологічні детермінанти виникнення стресу. Так, аналіз літературних джерел свідчить про досить велику кількість наукових досліджень з позиції висвітлення проблематики вагітності. Науковцями виділяються різні чинники, які детермінують ускладнення за виношування вагітності: екологічні, психологічні, генетичні, онтогенетичні, соціальні та ін. Серед особливостей психологічного стану вагітної, які впливають на розвиток дитини, відзначають: стреси, депресивні стани, психопатологічні особ-

ливості, їхнє виникнення і загострення в різні періоди вагітності [15, 20].

На тлі демографічної кризи особливо тривожним стає негативна проєкція феномена збільшення «серед жінок, які планують вагітність, і кількості вагітних жінок, які вживають психотропні препарати» [5, 13, 17]. При цьому основна маса сучасних досліджень присвячена медико-соціальним проблемам післяпологового періоду, у той час як зміни психіки жінки в період вагітності здебільшого не вивчені. Вважається, що рівень тяжких психічних розладів у період вагітності є таким самим або навіть нижчим у порівнянні з післяпологовим. Так, післяпологовий психоз виявляють з частотою 1–2 на 1000 пологів [3, 12].

Психічні розлади періоду вагітності є збіркою нозологічною групою. При цьому відзначається, що вагітність сама по собі не є причиною психозів, а може лише провокувати початок або загострення вже наявних психічних порушень. Стресогенні чинники, які тісно пов'язані з вагітністю, можуть зумовлювати появу різних психічних розладів як супровідні. При цьому велике значення мають психологічні труднощі (сімейна дисгармонія, самотність, смерть близьких тощо) [6].

Варто відзначити, що на «тяжкість» стресу під час вагітності впливає не сама подія, яка стала його причиною, а реакція вагітної на те, що сталося. Тривалі і бурхливі переживання впливають на багато життєво важливих систем організму, але в першу чергу страждає нервова система вагітної. Якщо жінка пережила сильний стрес під час вагітності, наслідки цієї події можуть виражатися в наступних станах: запаморочення; прискорене серцебиття; тремор кінцівок; підвищений артеріальний тиск; підвищена нервозність без жодних причин; знижена працездатність; поганий апетит; млявість; апатія; порушення сну тощо. На сьогодні не ставиться під сумнів той факт, що зазначені вище фактори впливають і на розвиток нервової системи дитини.

Останні дослідження засвідчили, що у дітей, матері яких переживали під час вагітності стрес, низькі показники за шкалою Апгар при народженні. У майбутньому вони зазнають труднощів з адаптацією в колективі, схильності до різних фобій і страхів, часто бувають гіперактивними [3, 9].

В особливо критичних ситуаціях дуже сильний стрес під час вагітності може призвести до гіпертонусу матки, а такий стан загрожує мимовільним перериванням вагітності (викиднем) або передчасними пологами.

Крім впливу на нервову систему організму, стрес також пригнічує і без того ослаблену імунну систему майбутньої матері. Уже давно помічено, що у вагітних, які постійно перебувають у напруженій психологічній обстановці, частіше діагностують простудні захворювання, ніж у інших вагітних. А у дітей таких матерів часто спостерігається алергічна або астматична реакція [8, 12].

Наслідки стресу під час вагітності відображаються і на гормональній системі жінки. Нервово напруження підвищує вироблення гормонів глюкокортикоїдів, які впливають на роботу печінки і формування плаценти. Також високий рівень цього гормону в крові збільшує ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи або цукрового діабету. Ці стани можуть призвести до народження недоношених малюків або новонароджених з низькою масою тіла. Уже давно встановлено, що поcutтя і емоції, які відчу-



ває вагітна, передаються дитині. Тому, коли жінка, що виношує малюка, перебуває у стресовому стані, цей стан відчуває і її дитина. У момент переживання майбутньою мамою нервового потрясіння відбувається спазм судин, і дитина в її животі відчуває кисневе голодування, а також брак поживних речовин. Часто повторювані, такі стани можуть призвести до гіпоксії плода.

Зважаючи на різноманітні соціальні, економічні, екологічні та політичні обставини в країні, сьогодні гостро постає питання про супровід жінки під час вагітності, особливо впровадження психопрофілактичної підготовки до пологів, який повинен включати комплекс психопрофілактичних, психотерапевтичних та фізичних заходів [8, 9]. Основними завданнями психофізичної підготовки вагітних до пологів є: вироблення у жінок свідомого ставлення до вагітності та сприйняття пологів як логічного фізіологічного процесу, створення сприятливого емоційного фону та упевненості у нормальному перебігу вагітності й майбутніх пологів, вироблення навиків з подолання страху перед пологами й можливим больовим відчуттям [11].

Лікарям слід рекомендувати під час консультації звертати увагу на характерологічні особливості жінки, її емоційні та вольові якості, ставлення до вагітності, характер взаємин у родині, наявність психічних травм, уточнювати уявлення вагітної про пологи, обґрунтованість страху перед ними, страх болю [10]. У випадках, коли у лікаря з'являються сумніви щодо психічного здоров'я вагітної чи під час консультування виявляються які-небудь психологічні проблеми, то при необхідності пацієнтку слід направляти на додаткову консультацію психолога або психотерапевта. Ставлення жінки до вагітності та пологів формується під впливом різних чинників, включаючи соціальні, морально-етичні, економічні та інші, й залежить від особливостей особи вагітної [1, 2, 14]. Так, до особистих чинників можна віднести: об'єктивно-особисті (вікові кризи, особливості) та суб'єктивно-особисті (особливості вищої нервової діяльності, темпераменту, наявність «минулого стресового досвіду», неадекватна самооцінка, підвищена особистісна тривожність, напруженість, агресивність, ригідність, мотиваційні особливості та ін.). Слід також враховувати чинники, що пов'язані з особливостями діяльності вагітної – учбовою, учбово-професійною та професійною [19]. Наприклад, порушення організації праці, інформаційні перевантаження та інше негативно впливають на психологічне самопочуття вагітної.

Отже, актуальність переживання психологічного стресу саме у вагітних зумовлюють багато різних чинників, серед них: соціальні – до даної групи чинників належать соціально-політична та соціально-економічна нестабільність у суспільстві, соціальні проблеми, у тому числі безробіття, соціальні конфлікти, проблеми молодих сімей [5, 18]; соціально-психологічні – тобто проблеми, пов'язані з соціальними та міжособистісними стосунками різного типу, позиційні та емоційні конфлікти, комунікативні проблеми, окремі несприятливі психологічні прояви малої групи [16].

У цілому під психопрофілактикою у медицині прийнято розуміти «систему заходів, направлених на вивчення психічних дій на людину, властивостей її психіки та можливостей запобігання психогенним і психосоматичним хворобам» [2, 16]. Розрізняють первинну, вторинну та третинну психопрофілактику [7, 15].

Первинна психопрофілактика «включає охорону здоров'я майбутніх поколінь, вивчення та прогнозування можливих спадкових захворювань, гігієну браку і зачаття, охорону матері від можливих шкідливих впливів на плід й організацію допомоги вагітним, раннє виявлення пороків розвитку у новонароджених, своєчасне застосування методів лікувально-педагогічної корекції на всіх етапах розвитку» [1, 3].

Вторинна психопрофілактика – це система «заходів, направлених на запобігання небезпечного для життя або несприятливої течії психічного, що почалося, або іншого захворювання» [8, 14]. Виділяють і визначають ще один вид – третинну профілактику.

«Третинна профілактика – система заходів, направлених на запобігання виникненню інвалідності при хронічних захво-

рюваннях. У цьому велику роль відіграє правильне використання лікарських та інших засобів, застосування лікувальної і психологічної корекції й систематичне використання заходів реадптації» [6, 8, 9, 14].

До загальних методів психопрофілактики, які застосовують під час вагітності, можна віднести індивідуальні бесіди та лекції, що спрямовані на: усунення негативних емоцій, пов'язаних з пологами і страхом перед ними; формування у жінки свідомого ставлення до вагітності; сприйняття пологів як фізіологічного процесу, а також створення позитивного емоційного фону і формування впевненості у сприятливому перебігу вагітності та завершенні пологів.

Правильно організована психопрофілактична підготовка жінки до пологів сприяє усуненню негативних емоцій, страху перед пологами і болем, а також дозволяє знизити кількість анальгетиків, які використовують протягом пологів. Однією з цілей психопрофілактики пологів є запобігання болю за допомогою дії на психіку і «позбавлення» від цього рефлексу, щоб з думкою про перейми було пов'язано уявлення не про біль, а про те, що справа рухається вперед [1]. Основна мета психопрофілактичної підготовки – навчити жінку не боятися пологів, слухатися вказівок лікаря під час пологів і переключати увагу з больових відчуттів на що-небудь інше, навчити різним способам дихання під час перейм і в момент народження голівки плода. Така підготовка дає можливість легше перенести пологи і є найбезпечнішим методом знеболювання пологів.

Останнім часом довели свою ефективність і такі психотерапевтичні методики, як індивідуальна раціональна психотерапія, психоаналітичне консультування, тілесно-орієнтована психотерапія; АРТ-терапія, психічна саморегуляція та сімейна психотерапія. Інколи, зважаючи на особливості організму і місцеві можливості, використовують ще й оригінальні методи, такі, як йога, гаптомія, софрологія, спів перед пологами, музикотерапія, або інші, ближчі до медичної практики, такі, як акупунктура або гомеопатія. Усі ці методи можуть принести велику користь. Але жоден з них, цікавий і корисний сам по собі, не дає достатньої підготовки і не замінює класичних методів.

Так, наприклад, заняття *йогою* повинні супроводжуватись класичною підготовкою до пологів, яку вони не можуть замінити. Ці заняття, призначені для вагітних, зазвичай веде лікар або акушер. Вони продовжуються в середньому близько години, проводяться один або двічі на тиждень. Можна також робити ці вправи вдома щодня по 15–20 хв. Йогою не можна займатися, не навчившись розслабитися, щоб володіти своїм тілом, диханням, різними відчуттями, наприклад відчуттям тепла тощо [2, 9].

*Гаптомія* не є власне методом підготовки до пологів. Вона розроблена у Нідерландах, пізніше упроваджена у Франції Ф. Вельдманом у 1978 р. Гаптомія (від грецьк. «дотик», потім – «закон») означає «зведення законів, які управляють серцем і відчуттями». Це – наука любові. Контакти з дитиною починаються задовго до її народження. У животі матері плід – уже жива істота, яка спілкується з іншими людьми. Сеанси проводять індивідуально. Зазвичай проводять один сеанс на самому початку вагітності, потім другий, коли з'являються перші рухи дитини, до четвертого або п'ятого місяця, потім по одному сеансу кожного місяця до кінця вагітності. Основний мінус цього методу – те, що він дає мало інформації про перебіг вагітності і пологів [8].

Хоча гаптомія і не є безпосередньо підготовкою до пологів, вона може чинити сприятливу дію і в цьому відношенні, оскільки учить інакше відноситися до болю. Жінку вчать концентруватися не на собі, а на дитині, вона «продовжує мати себе» в іншій людині, майже як сліпі вчать вважати свою тростину продовженням своєї руки. Після цього вона продовжуватиме себе в дитині під час пологів, у момент виходу, і цей зв'язок і сильна любов дозволять їй краще впоратися з болем. Гаптомія навчає давати переймам можливість змінити тіло і дозволити дитині народитися як можна спокійніше.

*Софрология* (від грецьк. «гармонія», «свідомість», «знання») не ставить за мету підготовку лише до пологів, але в більш широкому сенсі – до ролі батьків. Її метою є дати жінці можливість досягти фізичної і психологічної рівноваги, яка корисна і для розвитку вагітності, і для пологів, і для майбутніх стосунків батьків з дитиною. Метод розроблений в Іспанії на початку 60-х років ХХ століття, переважає розслаблення за допомогою гіпнозу. Софрологічна підготовка починається на п'ятому місяці та проводиться у групах. Вона вимагає досить значної особистої участі. Необхідно тренуватися близько двадцяти хвилин щодня [8, 16].

Для визначення ефективності проведеного циклу занять з психопрофілактики можна використовувати деякі психологічні тести, застосовуючи їх у вагітних на початку кожного заняття і після його закінчення або на початку першого заняття та після закінчення останнього. Психічну підготовку вагітних до пологів слід поєднувати з фізичними вправами. Систематичними заняттями гімнастикою за вагітності оптимізують функціональний стан життєво важливих органів і систем, підвищують захисні сили організму, адаптують його до фізичних навантажень у майбутніх пологах.

Підсумовуючи викладене вище, зазначимо, що проблема стресу останніми роками набуває своєї актуальності у світовій

### Психопрофілактика стресса во время беременности и родов

**И.А. Анчева**

В статье раскрыто понятие стресса, его детерминанты у беременных, определены возможные последствия для ребенка, который во время внутриутробного развития переживал стресс. Рассмотрены классические и приведены новейшие методы психопрофилактики, психокоррекции стрессовых состояний у женщин во время беременности и родов. Определены преимущества и недостатки неклассических методов психопрофилактики и психокоррекции стресса у женщин, вынашивающих ребенка.

**Ключевые слова:** стресс, беременность, роды, психокоррекция, психопрофилактика.

науці та практиці. Сьогодні, з одного боку, накопичена значна кількість багатопланових досліджень різних видів стресу – стрес життя, посттравматичний, професійний стрес тощо, з іншого – значна кількість авторів відзначають складність та багато у чому суперечність, недостатність концептуальної методологічної розробки даного феномену. Інтенсивний темп життя, надзвичайно насичене інформаційне середовище, високий рівень щоденної стресової дії, екологічне неблагополуччя – усе це негативно відбивається на психофізіологічному стані вагітних. Навіть практично здорові жінки протягом генеративного періоду знаходяться у стані біологічної та психологічної кризи. Супроводження та консультування вагітних з високим ризиком розвитку стресу мають бути комплексними у поєднанні з перинатальною психотерапією.

Під час вагітності і народження дитини мають бути активізовані багаторівневі психічні ресурси особистості жінки, укріплені такі психічні функції, як воля, самоконтроль, цільові установки і найважливіші життєві екзистенції. Досвід свідчить, що застосування психокорекційних та психотерапевтичних заходів необхідно для психокорекції психосоматичного стану жінок, а також для формування позитивної мотивації вагітності та формування домінанти пологів.

### Psycho-prevention of stress during pregnancy and childbirth

**Ancheva Irina**

The author reveals in the article the concept of stress of its determinant in women who are expecting a child, the possible consequences for a child who during the intrauterine development has been exposed to stress. Classic ones are considered and the newest methods of psycho-prevention, psycho-correction of stressful conditions in women during pregnancy and childbirth are presented. The advantages and disadvantages of nonclassical methods of psycho-prevention and psycho-correction of stress in women bearing a child are determined.

**Key words:** stress, pregnancy, childbearing, psycho-prevention, psycho-correction.

### Сведения об авторе

**Анчева Ирина Анатольевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамченко В.В. Перинатальная психология: теория, методология, опыт / В.В. Абрамченко, П.П. Коваленко // Петро-авардск: ИнтелТек, 2004. – 350 с.
2. Астахов В.М. Психологическое сопровождение беременных в современных условиях / В.М. Астахов, О.В. Бацилева, И.В. Пузь // Здоровье женщины. – 2014. – № 4 (90). – С. 58–61.
3. Вараксина Г.Н. Особенности течения беременности и развития симптомов угрожающего абортa у женщин под влиянием характерологических психосоциальных факторов: Автореф. дисс. ... канд. псих. наук / Вараксина Г.Н. – Казань, 2002. – 24 с.
4. Вознесенская Т.Г., Федотова А.В., Фокина Н.М. Персен-форте в лечении тревожных расстройств у больных психовегетативным синдромом // Лечение нервных болезней. – 2002. – № 3 (8). – С. 38–41.
5. Давыдкин Н.Ф. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении хронической плацентарной недостаточности / Н.Ф. Давыдкин, О.И. Денисова, Ю.А. Артюх // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 5. – С. 65–67.
6. Касьянова О.А. Социально-психологические факторы подготовки женщины к беременности, родам и материнству: Автореф. дисс. ... канд. псих. наук / Касьянова О.А. – Ярославль, 2005. – 22 с.
7. Кочарян А. Беременность как эмоционально трудная ситуация / А. Кочарян, В. Кузнецова // Психологічні перспективи. – 2009. – Вип. 13. – С. 230–236.
8. Нікогосян Л.Р. Принципи організації психопрофілактичних заходів у вагітних жінок / Л.Р. Нікогосян, К.В. Аймедов, О.В. Сазонов // 15-й міжн. мед. конгрес студентів та молодих вчених. – Тернопіль: ТДМА, 2011. – С. 181.
9. Піотрович Л.М. Стан репродуктивного здоров'я населення України / Л.М. Піотрович // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 2. – С. 82–86.
10. Подольський В.В. Стан імунітету у жінок фертильного віку з алкогольною інтоксикацією / В.В. Подольський, В.П. Чернишов, Л.А. Охріменко // Збірник наукових праць

11. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2009. – С. 471–480.
11. Приб Г.А. Медико-соціальна експертиза обмежень життєдіяльності у психічно хворих / Г.А. Приб // Всесвіт соціальної психіатрії, медичної психології та психосоматичної медицини. – 2009. – Т. 1, № 2 (2). – С. 15–20.
12. Психосоматические аспекты беременности / А.А. Северный, К.В. Соловьев, Р.И. Шалина, Т.А. Баландина // Социальная и клиническая психиатрия. – 1995. – № 4. – С. 17–22.
13. Русалов В.М. Индивидуально-психологические особенности женщин с осложненной беременностью / В.М. Русалов, Л.М. Рудина // Психологический журнал. – 2003. – Т. 24, № 6. – С. 16–26.
14. Степанова П.А. Влияние физиопсихопрофилактической подготовки на течение беременности и родов у первородящих женщин старше 30 лет / П.А. Степанова, Н.А. Икифоровский, Н.Г. Каткова // Акушерство и гинекология. 1976. – № 5. – С. 43–44.
15. Филиппова Г.Г. Психологическая готовность к материнству // Хрестоматия по перинатальной психологии: Психология беременности, родов и послеродового периода / Г.Г. Филиппова. – М.: УРАО, 2005. – 328 с.
16. Чернуха Е.А. Партнерство в родах / Е.А. Чернуха, И.А. Короткова // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 56–58.
17. Шелехов И.Л. Влияние типа акцентуации личности и структуры ценностей на формирование материнской функции беременных женщин: Автореф. дисс. ... канд. псих. наук / Шелехов И.Л. – Томск, 2006. – 20 с.
18. Davidson J.R.T. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatry. – 2001. – Vol. 62. – P. 46–50.
19. Li X. Unfolding the action of progesterone receptors / X. Li, B.W. O'Malley // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 41. – P. 39261–39264.
20. Sentker R. Stress in Kinderzimmer. Psychologie heute. – 2003. – P. 46–49.

Статья поступила в редакцию 18.06.17

# Гестоз з точки зору перинатальної психології

С.І. Жук, О.Д. Щуревська

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Преєклампсія є клінічним проявом дезадаптації організму вагітної на фізіологічному і психологічному рівнях.

**Мета дослідження:** визначення особливостей психо-емоційного статусу вагітних з преєклампсією за результатами психологічного тестування за допомогою анкет визначення рівня тривожності за методикою Спілбергера–Ханіна та дослідження психологічного компонента гестаційної домінан-ти за методикою І.В. Добрякова [3].

**Матеріали та методи.** Предметом даного дослідження стали результати клініко-лабораторного і психологічного тестування 90 жінок у III триместрі вагітності. У 50 жінок діагностували преєклампсію помірного і важкого ступеня, і вони були включені до основної групи, а 40 жінок, які мали фізіологічний перебіг вагітності, були включені до групи контролю.

**Результати.** Виявлено патологічні підтипи психологічного компонента гестаційної домінанти за методикою В.І. Добрякова і підвищення рівня тривожності за методикою Спілбергера–Ханіна. Високий рівень тривожності, відсутність сформованої домінанти вагітності або наявність її патологічних підтипів у разі гестозу є одночасно як відображенням дезадаптації всього організму, так і неготовності самої жінки до трансформації своїх стереотипів поведінки відповідно до потреб нового стану – вагітності і майбутніх пологів, що надалі буде мати віддалені наслідки навіть у нащадків [5].

**Заключення.** Доведено необхідність проведення психологічного консультування вагітних і корекції виявлених порушень періоду гестації.

**Ключові слова:** вагітність, пологи, преєклампсія, перинатальна психологія, тривожність, гестаційна домінанта.

Актуальність вивчення психосоматичного статусу вагітних анабуває все більшого значення у сучасному акушерстві, оскільки незаперечним є факт, що абсолютно для всіх жінок вагітність є не тільки просто медико-біологічним процесом дозрівання плода із заплідненої яйцеклітини, а й новим психофізіологічним феноменом, який пов'язаний зі змінами в її психіці. Ці зміни, на думку різних авторів [1, 2], часто відбуваються на межі з патологією і зумовлені балансом чи дисбалансом між екстрагенітальними (соматична патологія, індивідуально-психологічні особливості самої жінки) і генітальними (фізіологічні особливості жіночої статевої сфери, наявність гінекологічної і акушерської патології) факторами. Цей психосоматичний підхід доводить, що як психологічний стан жінки може мати вплив на перебіг вагітності, так і ускладнений перебіг вагітності може стати додатковим психотравмуючим агентом для її емоційної сфери. Тому у багатьох зарубіжних країнах є обов'язковим моніторинг психологічного статусу вагітних з метою прогнозування і корекції можливих ускладнень.

Одним з найсерйозніших ускладнень вагітності є преєклампсія, частота якої становить близько 10% [6]. Ця патологія є клінічним проявом дезадаптації материнського організму, в тому числі і на психологічному рівні.

**Мета дослідження:** визначення особливостей психо-емоційного статусу вагітних з преєклампсією за результатами психологічного тестування за допомогою анкет визначення рівня тривожності за методикою Спілбергера–Ханіна та дослідження психологічного компонента гестаційної домінанти (ПКГД) за методикою І.В. Добрякова [3].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Предметом даного дослідження стали результати клініко-лабораторного і психологічного тестування 90 жінок у III триместрі вагітності. У 50 жінок діагностували преєклампсію помірного і важкого ступеня, і вони були включені до основної групи, а 40 жінок, які мали фізіологічний перебіг вагітності, були включені до групи контролю.

Хоча статистично достовірної різниці у віці між групами не було: середній вік основної групи становив  $27,8 \pm 7,2$  року, контрольної –  $24,8 \pm 5,3$  року, привертає увагу дещо вищий середній вік в основній групі. Оскільки паритет може мати вплив на результати дослідження психологічного статусу, критерієм включення до даного дослідження була наявність першої вагітності.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Психосоматичні порушення в акушерстві не спричинюють органічного пошкодження того чи іншого органу, але наявність супутньої екстрагенітальної чи гінекологічної патології може бути фоном для їхнього розвитку. Зокрема, у вагітних обстежуваних груп під час аналізу даних анамнезу зафіксовано, що в основній групі майже в 1,5 разу частіше виявляли хронічну екстрагенітальну патологію (щитоподібної залози, нирок, травного тракту, вегетативну дисфункцію та ін.), а також гінекологічну патологію (порушення оваріально-менструального циклу, патологію шийки матки, безплідність та ін.), що є характерним «багажем» для такої вікової категорії і базисом для трансформації в ускладнення вагітності.

Під час гестації під впливом зовнішніх і внутрішніх впливів відбувається комплексна психо-нейроендокринна перебудова всього організму, спрямована на формування материнської домінанти. Вона повинна забезпечити нормальний перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, гальмуючи для цього роботу інших центрів, що їй заважають. Домінанта складається з фізіологічного і психологічного компонентів, і тому наявність супутньої патології може призвести до несвоєчасного, неповноцінного або патологічного її формування. Низка психологічних тестів дозволяє дослідити нервово-психічний статус вагітної, її соматичний статус, відношення до вагітності, майбутніх пологів і післяпологового періоду, але найбільшого поширення набув тест відношення до вагітності І.В. Добрякова, за допомогою якого можна визначити тип ПКГД – сукупність механізмів психічної саморегуляції, що включаються у жінки за настання вагітності. Вони спрямовані на збереження гестації та створення умов для розвитку майбутньої дитини, формують ставлення жінки до своєї вагітності, її поведінкові стереотипи.

Визначають п'ять типів ПКГД, а саме: оптимальний, гіпогестогностичний, ейфорійний, тривожний та депресивний.

Як правило, досить рідко фіксують «чисті» типи ПКГД, частіше виявляють їхнє поєднання з переважаючим того чи іншого типу. Під час трактування результатів до так званої безпечної групи відносять оптимальний підтип чи оптимально-ейфорійний підтип ПКГД (з незначними показниками ейфорійного типу – 1–2 бали). До групи мінімального ризику відносять оптимально-гіпогестогностичний чи оптимально-тривожний підтипи (з незначними показниками гіпогестогностичного типу – 1–2 бали). Решта підтипів вважаються такими, що вимагають уваги і проведення психопрофілактичної роботи.



Кількісне оцінювання отриманих результатів виявило певну закономірність: при наростанні ступеня преєклампсії у жінок визначається переважання тривожного і депресивного типів ПКГД і відсутність оптимального і ейфорійного типів (мал. 1). Але 60% вагітних з преєклампсією і навіть 10% з фізіологічним перебігом вагітності мали підтипи, які вимагали консультації і подальшої з ними роботи психологів. Під час якісного оцінювання переживань вагітних у жінок з преєклампсією, особливо з преєклампсією тяжкого і середнього ступенів, на перший план вийшли переживання стосовно майбутнього розродження: «Я постійно думаю про майбутні пологи і боюсь їх» або «Коли я замислююся про майбутні пологи, мій настрій погіршується, оскільки я не сумніваюся у їхньому поганому завершенні» і стосовно стану новонародженого: «Я часто думаю про те, що дитина, яку я виношую, буде неповноцінною, і дуже цього боюсь» або «Я постійно тривожусь про стан дитини, яку виношую, і намагаюсь її відчутти». У жінок з фізіологічним перебігом вагітності частіше переважали переживання щодо майбутніх пологів.

Наявність патологічних підтипів може бути зумовлена багатьма моментами: для вагітної лише один факт госпіталізації і знаходження у стаціонарі, а тим більше у відділенні інтенсивної терапії, є серйозним психотравмуючим фактором. До цього додаються застосування численних лікарських препаратів, проведеного обстежень, питання про дострокове розродження і відповідно можливий сумнівний прогноз стосовно внутрішньоутробного стану плода і новонародженого. Тривожність є абсолютно обгрунтованою і може посилювати її переживання аж до депресії, посилювати соматичний компонент, оскільки жінка при цьому не отримує відповідного оцінювання і допомоги.

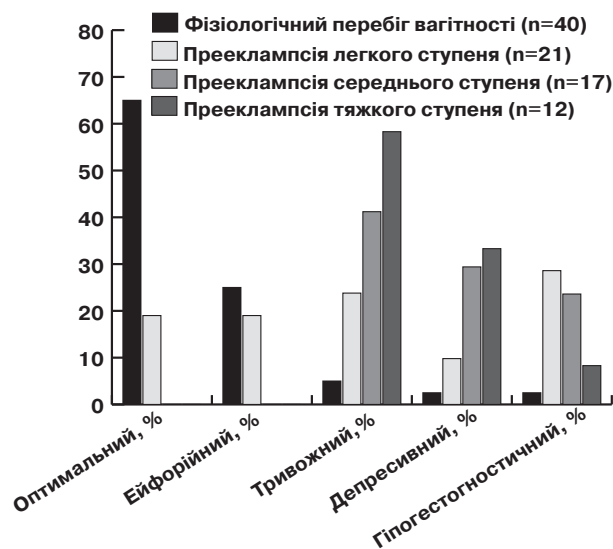
Депресивний підтип ПКГД проявляється різко зниженим настроєм, позаяк жінка, яка мріяла про дитину, починає говорити, що тепер вже не хоче цієї вагітності, не вірить у здатність народити здорову дитину і боїться своєї смерті. У деяких випадках нерозуміння її стану медичним персоналом і близькими родичами може ще більше погіршити ситуацію.

Тобто, гестоз для вагітної є додатковою кризою, що вимагає специфічної допомоги. Як зазначає Н.В. Боровикова: «Синдром вагітності переживається на несвідомому рівні і має певні часові рамки» [4]. У випадку гестозу, можливо, несформованість домінанти вагітності може бути пов'язана саме з часовим фактором, оскільки маніфестація даного ускладнення розвивається значно раніше періоду доношеної гестації. Отже, моніторинг психологічного статусу і його корекція повинні проводитися, починаючи з ранніх термінів вагітності.

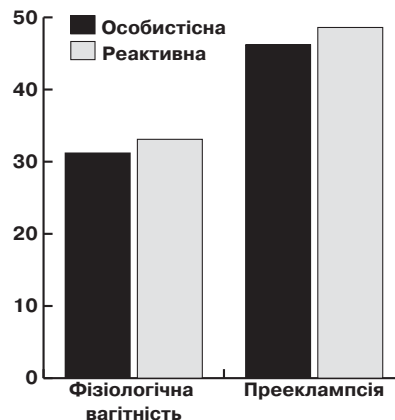
Емоційні переживання вагітних за тієї чи іншої патології, як і при неускладненому перебігу вагітності, можуть не відповідати реальній картині і характеризуватися різним рівнем тривожності (набута поведінкова диспозиція, що спонукає людину сприймати широке коло об'єктивно безпечних подій як загрозу, тобто її інтенсивність не відповідає справжній величині небезпеки). Рівень тривожності корелює з рівнем захворюваності. Дослідження тривожності за методикою Спілбергера–Ханіна дозволяє оцінити ступінь особистісного прийняття тієї чи іншої патології (мал. 2).

Відповідно до отриманих результатів дослідження рівня тривожності у жінок з фізіологічним перебігом вагітності переважає середній рівень особистісної і реактивної тривожності, а у жінок з преєклампсією – високий.

Реактивна тривожність відображає рівень тривожності в даний момент як реакція на стрес чи акушерську патологію (у даному випадку – гестоз). Високий її рівень характеризується напруженням, неспокоєм, нервозністю, пригніченим настроєм, аж до депресії (наростає зі ступенем тяжкості гестозу відповідно до визначення підтипів ПКГД). Тривожність як стійка особистісно-типологічна характеристика людини оцінюється за шкалою особистісної тривожності Спілбергера–Ханіна.



Мал. 1. Розподіл типів ПКГД у жінок обстежуваних груп



Мал. 2. Рівень особистісної і реактивної тривожності у вагітних обстежуваних груп

Висока особистісна тривожність у вагітних з преєклампсією корелює з наявністю невротичного конфлікту, емоційними розладами і психосоматичними захворюваннями, що може бути зумовлено високою частотою екстрагенітальної патології у даних жінок. Такі жінки характеризуються як емоційно невірноважені, невпевнені в своїх силах, вразливі і тривожні особистості, схильні сприймати все «аж занадто», фіксуючись на негативі, що надалі трансформується в ускладнений перебіг пологів і післяпологового періоду.

Середній рівень тривожності у жінок з фізіологічним перебігом вагітності характеризує їх як більш врівноважених, впевнених в собі і власних силах, особливо щодо питання майбутніх пологів і післяпологового періоду, що узгоджується з результатами дослідження гестаційної домінанти. Переважання оптимального типу ПКГД навіть у випадку стресових ситуацій і підвищення рівня тривожності забезпечує розумний контроль особистості свого стану, завдяки чому вони здатні без допомоги психолога подолати труднощі, відновити рівновагу, не фіксуючись на невдачах. Такі пацієнтки краще розуміють свій стан, самопочуття, мають більш довірливі відносини з медичним персоналом.

У дослідженнях дитячих психоаналітиків Мелоні Кляйн і Анни Фрейд ще у 1927–1932 рр. було встановлено, що відношення матері до своїх обов'язків, включаючи вагітність і перші роки виховання дитини, впливає на все її життя, і невирішені проблеми цього періоду призводять до аналогічних хибних сте-

реотипів щодо власних дітей (трансгенераційний вплив). Отже, ця закономірність може набувати прогресивного характеру.

Високий рівень тривожності, відсутність сформованої доміанти вагітності або наявність її патологічних підтипів у разі гестозу є одночасно як відображенням дезадаптації всього організму, так і неготовності самої жінки до трансформації своїх стереотипів поведінки відповідно до потреб нового стану – вагітності і майбутніх пологів, що надалі буде мати віддалені наслідки навіть у нащадків [5].

Ретроспективне когортне дослідження 778 дорослих у Гельсінкі, що народились протягом 1934–1944 рр. від матерів з преєклампсією, доводить наявність підвищеного ризику порушень адаптивного функціонування та психічного здоров'я у нащадків протягом наступних семи десятиліть у формі підвищення частоти депресивних, соматичних та психотичних розладів і проблем у встановленні партнерських стосунків [7].

Підвищена тривожність корелює зі зростанням рівня стресових гормонів, зокрема кортизолу, який має негативний вплив

на вагітність і стан плода/новонародженого, що надалі реалізується у метаболічному програмуванні дорослої патології.

## ВИСНОВКИ

Отже, наявність ускладненого перебігу вагітності не можна розглядати і коригувати виключно за алгоритмами акушерської роботи. Він може бути результатом глибинних особистісних переживань, пов'язаних з наявною соматичною патологією чи травматичними подіями, які відбувались ще задовго до настання даної вагітності. У свою чергу ускладнення гестації також негативно впливають на емоційний стан майбутньої матері і її дитини, створюючи нерозривне «хвибне коло». Тобто будь-яка вагітність, навіть на етапі підготовки до зачаття, вимагає уваги не тільки акушера, а й психолога.

Оскільки етапи формування батьківської сфери включають внутрішньоутробний період розвитку індивіда, нащадки жінок, які перенесли преєклампсію, також повинні бути віднесені до групи ризику і контролюватись психологами.

## Гестоз с точки зрения перинатальной психологии С.И. Жук, О.Д. Щуревская

Преэклампсия является клиническим проявлением дезадаптации организма беременной на физиологическом и психологическом уровнях. **Цель исследования:** определение особенностей психоэмоционального статуса беременных с преэклампсией по результатам психологического тестирования с помощью анкет определения уровня тревожности по методике Спилбергер-Ханина и исследования психологического компонента гестационной доминанты по методике И.В. Добрякова [3].

**Материалы и методы.** Предметом данного исследования стали результаты клинико-лабораторного и психологического тестирования 90 женщин в III триместре беременности. У 50 женщин диагностировали преэклампсию умеренной и тяжелой степени, и они были включены в основную группу, а 40 женщин с физиологическим течением беременности были включены в группу контроля.

**Результаты.** Выявлены патологические подтипы психологического компонента гестационной доминанты по методике И.В. Добрякова и повышение уровня тревожности по методике Спилбергер-Ханина. Высокий уровень тревожности, отсутствие сформированной доминанты беременности или наличие ее патологических подтипов в случае гестоза является одновременно как отражением дезадаптации всего организма, так и неготовности самой женщины к трансформации своих стереотипов поведения в соответствии с потребностями нового состояния – беременности и предстоящих родов, что в дальнейшем будет иметь отдаленные последствия даже у потомков [5].

**Заключение.** Доказана необходимость проведения психологического консультирования беременных и коррекции выявленных нарушений периода гестации.

**Ключевые слова:** беременность, роды, преэклампсия, перинатальная психология, тревожность, гестационная доминанта.

## Gestosis from a view of perinatal psychology S.I. Zhuk, O.D. Shchurevskaya

Preeclampsia is a clinical manifestation of the physiological and psychological maladaptation in the pregnant woman.

**The objective:** to determine the characteristics of the psychoemotional status of pregnant women with pre-eclampsia based on the results of psychological testing using questionnaires using the Spielberger-Khanin technique and studying the psychological component of the gestational dominant (PCGD) Dobryakov [3].

**Materials and methods.** The subject of this study was the results of clinical-laboratory and psychological testing of 90 women in the III trimester of pregnancy. In 50 women, moderate and severe preeclampsia was diagnosed and they were included in the main group, and 40 women with a physiological pregnancy were included in the control group.

**Results.** Pathological subtypes of the psychological component of the gestational dominant are revealed by the method of I.V. Dobryakova and an increase in anxiety level by the Spielberger-Khanin technique. The high level of anxiety, the absence of a dominant pregnancy or the presence of its pathological subtypes in the case of gestosis is both a reflection of the maladaptation of the whole organism and the woman's unwillingness to transform her stereotypes of behavior in accordance with the needs of a new condition-pregnancy and forthcoming births. Have long-term consequences even from offspring [5].

**The conclusion.** The necessity of psychological counseling of pregnant women and correction of the revealed violations of the period of gestation is proved.

**Key words:** pregnancy, delivery, preeclampsia, perinatal psychology, anxiety, gestational dominant.

## Сведения об авторах

**Жук Светлана Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

**Щуревская Оксана Дмитриевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: oksanaschurevskaya@ukr.net

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко Н.П. Психопрофилактика и психокоррекция женщин в период беременности и родов: перинатальная психология, медико-социальные проблемы / Н.П. Коваленко. – СПб: Ювента, 2002. – 318 с.
2. Костенко И.В. Личностные особенности у беременных с различной степенью тяжести гестоза / И.В. Костенко // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 317–320.
3. Добряков И.В. Перинатальная психология / И.В. Добряков, О.В. Заширинская. – СПб: Питер, 2010. – 272 с.
4. Боровикова Н.В. Хрестоматия по перинатальной психологии: психология беременности, родов и послеродового периода / Н.В. Боровикова. – М.: УРАО, 2005. – 328 с.

5. Змановская Е.В. Современный психоанализ: теория и практика / Е.В. Змановская. – СПб: Питер, 2011. – 500 с.
6. Nasr E. Psychological Consequences of Hypertensive Disorders among Pregnant Women [Электронный ресурс] / E. Nasr, H. Hassan, E. Sheha // Scientific Research Journal (SCRJ). – 2016. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.scrij.org/papers-0916/scrij-P0916352.pdf>.
7. Maternal hypertensive disorders during pregnancy: adaptive functioning and psychiatric and psychological problems of the older offspring / [S. Tuovinen, T. Aalto-Viljakainen, J.G. Eriksson та ін.]. // BJOG. – 2014. – № 12. – P. 1482–1491.

Статья поступила в редакцию 19.06.17

# Ефективний шлях відновлення антиоксидантного потенціалу

«Здоров'я України», №2, червень 2017 р.

На базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за підтримки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», ГО «Асоціація акушерів та гінекологів України», Асоціації педіатрів України та Української асоціації медичних освітніх симуляційних технологій 11–12 травня 2017 р. відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки». У рамках цього масштабного заходу свої доповіді представили провідні вітчизняні науковці, а також гості з Польщі та Білорусі, одночасно працювали кілька секцій з гінекології, акушерства та педіатрії, було проведено унікальні симуляційні тренінги. Учасники конференції мали можливість ознайомитись із цікавими стендовими доповідями, взяти участь у наукових дискусіях стосовно основних шляхів поліпшення репродуктивного здоров'я жінки.

На стан жіночої репродуктивної системи впливає багато різних факторів, однак її репродуктивне здоров'я залежить передусім від низки внутрішньоклітинних біохімічних процесів, зокрема від стану антиоксидантної системи. Так, актуальність проблеми зміщення рівноваги між активними формами кисню та вільними радикалами мотивує науковців до пошуку шляхів відновлення внутрішньоклітинного молекулярного гомеостазу. Незважаючи на той факт, що оксидативний стрес є обов'язковим компонентом неспецифічного імунітету, зокрема фагоцитозу, постійне переважання процесів вільнорадикального окиснення може спровокувати пошкодження найбільш вразливих і чутливих клітин жіночої репродуктивної системи. Саме тому одним із нагальних питань у збереженні, підтриманні та відновленні жіночого репродуктивного потенціалу є вибір високоефективного та безпечного методу профілактики та лікування такого серйозного порушення внутрішньоклітинного молекулярного гомеостазу.

Одним із найбільш оптимальних методів корекції цього патологічного стану є призначення антиоксидантних препаратів, зокрема токоферолу (вітамін Е). Його важливе значення розглянула у своїй доповіді **завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького доктор медичних наук, професор Віра Іванівна Пирогова.**

Згідно із загальнозживаним визначенням, оксидативний стрес – це стан організму, за якого спостерігається порушення в біологічній системі антиоксидантів та оксидантів зі зміщенням концентраційної рівноваги у бік останніх. Дисбаланс між синтезованими та детоксифікованими активними формами кисню та вільними радикалами спричиняє дія стрес-факторів, походження яких не завжди вдається встановити. З одного боку, оксидативний стрес – це відображення захисної реакції організму на вплив негативного фактора, а з іншого – патогенетична ланка багатьох захворювань. Цей процес відіграє головну роль у розпізнаванні та посиленні стрес-сигналів, унаслідок чого запускається програмована загибель клітини. Саме на цій властивості вільних радикалів ґрунтується їхнє ототожнення із «гормонами» чи «регуляторами» стресу.

Біохімічним еквівалентом дистресу є інтенсифікація процесів окиснення та утворення пероксидів ліпідів. За ра-

хунок наявності в молекулі вільного радикалу одного чи двох неспарених електронів ці сполуки вступають у хімічну реакцію з нейтральними клітинами, що призводить до їхнього пошкодження чи руйнування.

Дисбаланс в антиоксидантній та оксидантній системах здебільшого стає причиною розвитку серйозної патології репродуктивної системи жінки (полікістоз яєчників, ендометріоз, безплідність), а також станів, асоційованих із порушенням перебігу вагітності (пreekлампсія, невиношування вагітності, дисфункція плаценти). Слід наголосити, що радикально-окиснювальні реакції впливають на процеси клітинної проліферації, пухлинної трансформації та апоптоз. Сприятливими факторами розвитку оксидативного стресу є погана екологічна обстановка, наявність шкідливих звичок та ожиріння, нераціональне харчування, вживання деяких лікарських препаратів.

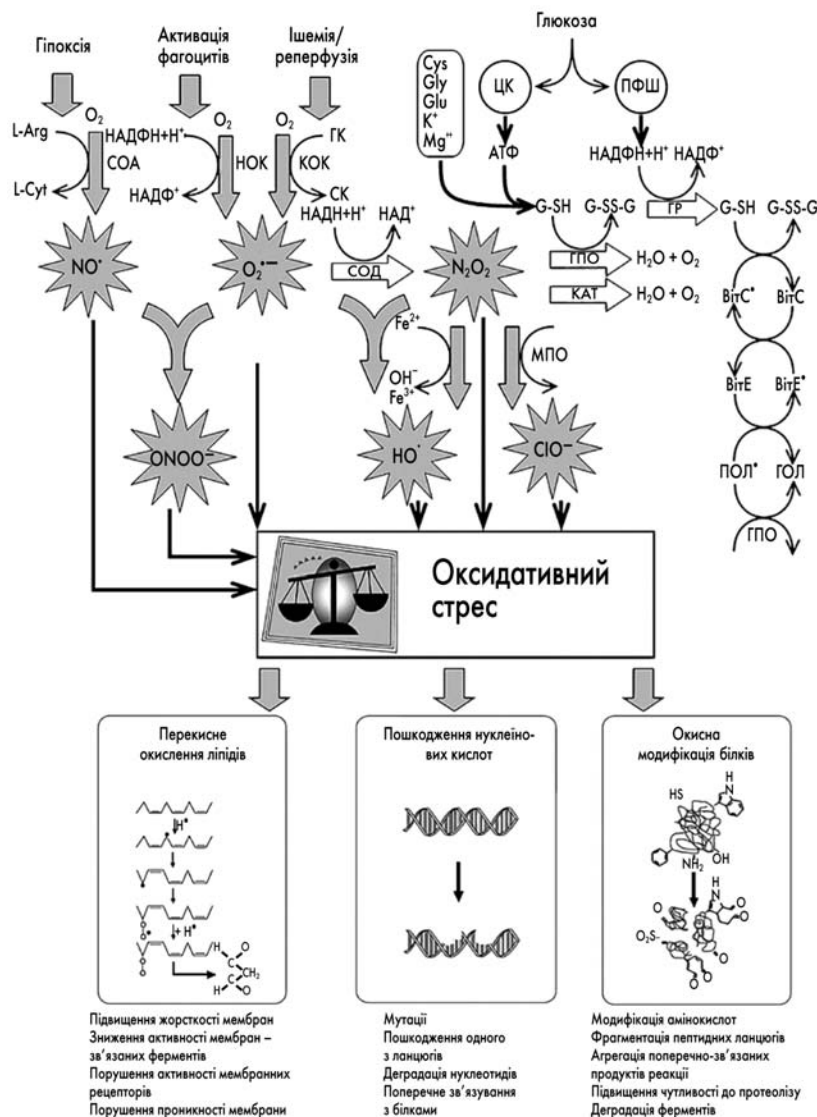
Запальні захворювання органів репродуктивної системи супроводжуються розвитком гіпоксії та ішемії в тканинах, що провокує активацію реакції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), у результаті якої утворюються простагландини та їхні похідні – тромбокساني і простагландини. Кінцевим продуктом ПОЛ є малонової діальдегід – інгібітор простаглантину. Накопичення останнього метаболіту зумовлює агрегацію тромбоцитів та порушення мікроциркуляції, внаслідок чого запускається атероматозний процес. За умов зниженого антиоксидантного потенціалу клітини ПОЛ призводить до нерегульованої окиснювальної модифікації білків і втрати їхньої біологічної активності, появи нових антигенів і запуску автоімунних процесів. Отже, ці біохімічні реакції утворюють «зачароване коло», яке необхідно розімкнути шляхом впливу на його основний компонент – оксидативний стрес (мал. 1).

Ураховуючи етіопатогенетичні механізми розвитку оксидативного стресу, основним завданням лікарів у таких випадках є відновлення рівноваги між вільнорадикальними процесами та антиоксидантною системою за допомогою специфічних біоокиснювачів (антиоксидантів) – речовин, які за відносно низької концентрації пригнічують або повністю припиняють окиснення субстрату.

У сучасній клінічній практиці як біоокиснювач широко застосовують жиророзчинний мембранопротектор – токоферол (вітамін Е). Він стимулює підвищення рівня природних ліпідних антиоксидантів шляхом його взаємодії з гідроксильним радикалом, інактивації супероксидних та інгібування ліпідних радикалів. Токоферол сприяє збереженню активності мембраноз'язаних ферментів клітинних мембран, захищає клітини від токсичної дії озону. Для досягнення цільового ефекту при призначенні цього антиоксиданту необхідно враховувати деякі його особливості.

«Вітамін Е» – це загальна назва речовин-представників групи токоферолів і токотріенолів. Альфа-токоферол – це синтетична сполука, яка належить до істинних антиоксидантів, так званих пасток вільних радикалів, вона локалізується у ліпопротеїдних комплексах клітинних мембран. До складу натурального вітаміну Е входять  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - та  $\delta$ -токоферолі, кожен з яких має різні антиоксидантні властивості. Згідно з даними досліджень, застосування ізольованої  $\alpha$ -одиночки збільшує потребу організму в інших ізомерах цієї сполуки. Ураховуючи це, під час вибору медикаментоз-





**Мал. 1. Активация вільнорадикального метаболізму та його наслідки за критичного стану.**

Примітки: Cys – цистеїн; Glu – глютамінова кислота; Gly – гліцин; G-SH, G-SS-G – відновлена та окислена форми глутатіону; L-Arg – L-аргінін; L-Cyt – L-цитирулін; АТФ – аденозинтрифосфат; ВітЕ – токоферол; ВітС – аскорбінова кислота; ГК – гіпоксантин; ГОЛ – гідропероксид ліпиду; ГПО – глутатіонпероксидаза; ГР – глутатіонредуктаза; КАТ – каталаза; КОК – ксантинооксидаза; МПО – мієлопероксидаза; НОК – НАДФН-оксидаза; ПОЛ – пероксид ліпиду; ПФШ – пентозофосфатний шунт; СК – сечова кислота; СОА – синтетаза оксиду азоту; СОД – супероксиддисмутаза; ЦК – цикл Кребса

ної терапії з метою корекції балансу в оксидантній та антиоксидантній системах необхідно розрізняти синтетичний (маркування DL) і натуральний (маркування D) вітамін E, надаючи перевагу останньому.

Особливу увагу слід приділити якісному представнику засобів натурального вітаміну E – препарату **Енат 400** (Mega Lifesciences Ltd.), до складу якого входить 400 МО D-альфа-токоферолу ацетату. Цей антиоксидант не синтезується в людському організмі, єдиним джерелом його надходження є продукти харчування, споживаючи які людина не завжди отримує необхідну кількість мікронутрієнту (добова потреба вітаміну E для дорослої людини коливається у межах від 30 до 400 МО). Лікувальні дози є значно вищими і становлять від 600 до 1600 МО. Основним компонентом препарату є соєва олія, яка містить одиничні унікальні стереоізомери D-альфа-токоферолу. Синтетичні препарати вітаміну E отримують шляхом специфічної хімічної реакції, у результаті якої синтезують 8 стереоізомерів, серед яких лише 12,5% –

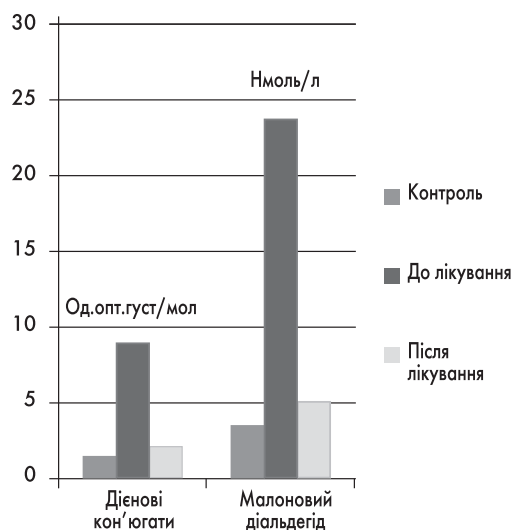
це D-форма α-токоферолу. Решта ізомерів мають різну біологічну активність, яка становить від 21% до 90%.

Лікарський засіб **Енат 400** значно довше утримується в тканинах організму, а його реальна біодоступність – удвічі вища порівняно із синтетичними аналогами.

Застосування природного вітаміну E виправдане для корекції запальних захворювань органів репродуктивної системи та лікування безплідності.

На молекулярному рівні α-токоферол є основним мембранним антиоксидантом, який забезпечує оптимальні умови для функціонування рецепторів зовнішньої клітинної оболонки, ферментних структур і реалізації міжклітинного транспорту.

Вагітність – це особливий стан жіночого організму, за якого підвищується потреба в антиоксидантах для ефективною протидії оксидативному стресу. Надмірні радикально-окиснювальні реакції провокують пошкодження та апоптоз клітин. Недостатня антиоксидантна здатність матері та пло-

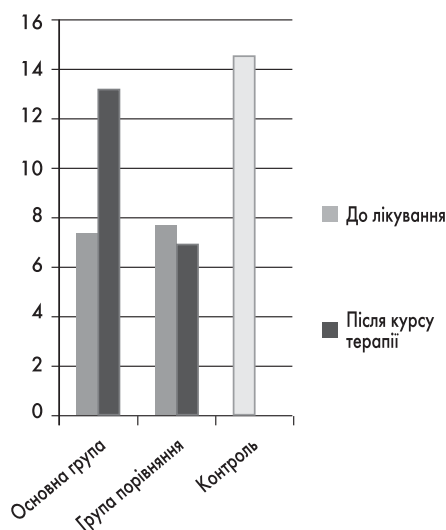


**Мал. 2. Рівень основних продуктів вільнорадикального каскаду**

да може стати причиною передчасного розриву навколоплідних оболонок, розвитку плацентарної дисфункції, синдрому затримки розвитку плода, передчасних пологів, народження дитини із вродженими вадами розвитку. Цей дефіцитний стан становить велику загрозу для нормального розвитку плода, підвищуючи ризики розвитку ускладнень неонатального періоду: бронхолегеневої дисплазії, ретинопатії недоношених, некротичного ентероколіту, перивентрикулярної лейкомаляції.

До груп високого ризику розвитку оксидативного стресу під час вагітності належать жінки з хронічним ендометритом, урогенітальними інфекціями, запальними захворюваннями сечовидільної системи та екстрагенітальною патологією. Окрім цього, препарат **Енат 400** під час вагітності необхідно призначати при загрозі викидня та передчасних пологів, наявності ретрохоріальної гематоми, бактеріального вагінозу, плацентарної дисфункції, інфекції сечовидільних шляхів та як засіб профілактики прееклампсії.

З метою вивчення ефективності природного вітаміну Е наша робоча група (кафедра акушерства, гінекології та перинатології) з Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького провела дослідження за участі 170 жінок із високим ризиком розвитку оксидативного стресу та пацієток із патогенетично обґрунтованою необхідністю призначення антиоксидантної терапії. Основна група (n=100) отримувала комплексне лікування з призначенням препарату **Енат 400** по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 14 днів та мікронізованого прогестерону по 100 мг вагінально 2 рази на добу. Група порівняння (n=45) отримувала класичну терапію (відповідно до сучасних нормативних документів) без використання препаратів  $\alpha$ -токоферолу. У



**Мал. 3. Активність антиоксидантної системи за рівнем глутатіонредуктази крові, мкмоль/л**

контрольну групу було включено 25 здорових жінок без соматичної та гінекологічної патології.

Як продемонстровано на мал. 2 та 3, у результаті проведеного лікування, за даними лабораторного дослідження, у пацієток основної групи встановлено достовірне зниження продуктів вільнорадикального каскаду (дієнових кон'югатів та малоного діальдегіду) та підвищення активності антиоксидантної системи (оцінювання здійснювалося за рівнем глутатіонредуктази еритроцитів і плазми крові). При цьому схема терапії з включенням препарату **Енат 400** дозволила досягнути пролонгації вагітності до 37–38 тиж у 82% жінок, на 26% зменшити кількість випадків анемії, на 41% знизити ризик розвитку плацентарної дисфункції та на 39% – прееклампсії.

Отже, оксидативний стрес – це важлива етіопатогенетична ланка у процесі порушення нормальної функції репродуктивної системи жінки та фізіологічного перебігу вагітності. Відновлення оксидативного потенціалу клітин організму дозволяє створити сприятливі умови для виношування плода, знизити ризик розвитку ускладнень під час вагітності та в неонатальний період.

**Препарат натурального вітаміну Е Енат 400 – це високо-ефективний лікарський засіб у протидії оксидативному стресу у вагітних, що підтверджують результати зарубіжних та вітчизняних досліджень. Застосування цього препарату у комплексному лікуванні гінекологічної та акушерської патології сприяє нормалізації біохімічних показників крові, зниженню ризиків розвитку захворювань репродуктивної системи жінки та покращує подальші прогнози вагітності та здоров'я майбутньої дитини.**

*Підготувала Ілона Цюпа*

# ЄНАТ 400

натуральний\* вітамін Є 400 МО

Натуральне-  
завжди більш  
бажане!



РП №9439/01/01 від 18.03.2014

\* Під словом "натуральний" мається на увазі- D-альфа-токоферил ацетат



# Вплив медичних та соціально-психологічних факторів на зміни психологічного статусу у пацієнток після проведених симультанних оперативних втручань

**В.Л. Дронова, О.М. Мокрик, Р.С. Теслюк**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У статті наведені дані впливу медичних та соціально-психологічних факторів на зміни психологічного статусу у пацієнток, яким були виконані симультанні хірургічні втручання.

**Мета дослідження:** визначення особливостей психологічного статусу та показників якості життя у післяопераційний період у жінок, яким були виконані симультанні хірургічні втручання.

**Матеріали та методи.** Для вирішення поставлених завдань було комплексно обстежено 110 пацієнток, яким надавалась хірургічна допомога у відділенні оперативної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України». Вони були розподілені на дві групи. У I групу увійшли пацієнтки з ізольованою гінекологічною патологією (n=83), у II групу – з симультанною патологією (n=27). У дослідження були залучені пацієнтки з ізольованою хірургічною патологією (n=26), яким надавалась хірургічна допомога у хірургічному відділенні Міської клінічної лікарні № 10 м. Києва. Вони увійшли до III групи.

**Результати.** Згідно з отриманими даними, переважна більшість пацієнток відчувала вплив на свій психологічний стан одних і тих самих медичних та соціально-психологічних чинників, але частота та рівень впливу були різні. Жінки з II групи, прооперовані з приводу симультанної патології, були набагато чутливіші до дії соціально-психологічних факторів порівняно з пацієнтками I та III груп з ізольованими гінекологічними та хірургічними захворюваннями відповідно, у яких виявлено переважно негативний вплив медичних і соціально-психологічних факторів.

**Заключення.** Результати дослідження доводять, що порушення психологічного стану (зокрема тривожні і депресивні стани) пацієнток груп дослідження, яким були проведені оперативні втручання, у високому відсотку випадків залежать не тільки від медичних, а здебільшого від соціально-психологічних факторів. Це надалі буде потребувати обов'язкового врахування при розробленні заходів психологічної корекції у даного контингенту пацієнтів.

**Ключові слова:** симультанні операції, психологічний стан, медичні та соціально-психологічні фактори ризику.

Сьогодні не викликає сумнівів перспективність використання симультанних операцій у хворих з поєднаною гінекологічною та екстрагенітальною хірургічною патологією. В останні роки відзначено тенденцію до збільшення кількості хворих з гінекологічною патологією, що мають екстрагенітальні хірургічні захворювання, частота їх виникнення коливається від 2,8% до 63,0% [1, 2].

Для раціонального впровадження та застосування симультанних операцій потрібно спиратись та брати за основу

критерії оцінювання ефективності цих різновидів оперативних втручань, які в літературі висвітлені поодинокі та не систематизовано. Серед цих критеріїв – тривалість операції та післяопераційного періоду, особливості психологічного стану, психічного навантаження, гормонального гомеостазу, безумовно вагомий інтегральний показник ефективності хірургічного лікування – якість життя пацієнток у віддалений післяопераційний період.

Усе більше уваги приділяється особливостям психофізіологічних показників у хворих, яким плануються чи виконані симультанні оперативні втручання. Основний етап лікування хірургічного хворого – це оперативне втручання, яке є багатоконпонентним стресом. Факторами, які визначають його розвиток, є психоемоційне напруження, біль, патологічні рефлекси невольового характеру, крововтрата, ураження тканин та анестезія. При цьому провідна роль відводиться психоемоційному фактору. На тлі незаперечних досягнень сучасної науки у хірургічній практиці до сьогодні зберігають свою актуальність питання, пов'язані з тим, що відчуває пацієнт у зв'язку з виконанням оперативного втручання і які негативні психогенні наслідки при цьому розвиваються. Значний внесок у це роблять особливості особистості хворого і специфіка умов, в яких надається хірургічна допомога. Саме тому психологічний фактор – важлива і далеко не завжди адекватно врахована хірургами та анестезіологами умова, що визначає розвиток стресу, асоційованого з операцією [3, 4].

Потрібно зазначити, що стрес зумовлює виражену дезорганізацію функцій основних життєво важливих органів та систем. Ці зміни у поєднанні з наявністю в анамнезі захворювань серцево-судинної системи, функціональних астеносенситивних порушень, менопаузою можуть позначитись на етапах хірургічного втручання та лікування.

В останні роки у літературі з'явилися публікації, присвячені психологічній діагностиці психоемоційного напруження у зв'язку з виконанням оперативного втручання у різних галузях хірургії. Для оцінювання психологічного напруження як у до-, так і в післяопераційний період пропонують використовувати методику ММРІ, шкалу тривожності Тейлора, Спілберґера–Ханіна, шкалу депресії Бека, Зунґе, шкалу стресу Рахе–Холмса. Привертає увагу відсутність результатів наукових праць щодо визначення за допомогою цих методик змін психоемоційного стану пацієнток, яким виконані симультанні операції [5–7].

**Мета дослідження:** визначення особливостей психофізіологічних показників у жінок, що перенесли симультанні хірургічні втручання та вивчення психологічного статусу та якості життя даних пацієнток у післяопераційний період.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань було комплексно обстежено 110 пацієнок, яким надавалась хірургічна допомога у відділенні оперативної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України». Вони були розподілені на дві групи. У I групу увійшли пацієнтки з ізольованою гінекологічною патологією (n=83), у II групу – пацієнтки з симультанною патологією (n=27). До дослідження були залучені пацієнтки з ізольованою хірургічною патологією (n=26), яким надавалась хірургічна допомога у хірургічному відділенні Міської клінічної лікарні № 10 м. Києва, вони увійшли у III групу.

Критеріями включення пацієнок у дослідження були: добровільна згода пацієнтки на участь у психологічному дослідженні. Критеріями виключення: тяжкі психічні захворювання в анамнезі, виконання оперативних втручань з приводу злоякісних новоутворень, відмова пацієнтки від участі у дослідженні.

Проведений аналіз отриманих результатів із використанням сучасної статистичної системи оброблення даних за допомогою пакета програм Microsoft Access 2000 for Windows.

У дослідження були включені скарги пацієнок, анамнез хвороби (з акцентом на становлення та характер порушень репродуктивної функції), анамнез життя, результати даних об'єктивного та лабораторно-інструментальних методів обстеження, проведене оперативне лікування.

Для оцінювання психологічного статусу досліджували ситуаційну та особистісну тривожність за шкалою Спілберга–Ханіна, рівні депресії за шкалою Бека методом анкетування.

Обстеження жінок проводили безпосередньо перед операцією та на першу і третю добу після операції. Пацієнтки всіх трьох досліджуваних груп були рандомізовані за рівнем освіти.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна характеристика психологічного стану, в тому числі і емоційні реакції хворих, пов'язані зі зміною фізичного стану, багато в чому визначають перебіг захворювання, ефективність і результат його лікування. На сучасному етапі розвитку медицини очевидно, що науково обгрунтоване проведення пацієнтам ефективної психопрофілактики та психокорекції в до- та післяопераційний періоди можливе лише з урахуванням знання внутрішніх психологічних закономірностей змін психіки хворих в умовах захворювання, особливостей формування змін психіки. У зв'язку з цим особливо вагомим постає потреба у дослідженні особливостей психологічної сфери хворих хірургічного профілю [8].

Радикальне хірургічне лікування захворювань матки супроводжується у більшості пацієнок розвитком синдрому постгістеректомії, що характеризується психоемоційними, нейровегетативними, сексуальними, уrogenітальними і метаболічними порушеннями [6, 10].

Низка авторів відзначають появу нейровегетативних та психоемоційних порушень, підвищення рівня тривожності у пізній післяопераційний період у результаті гістеректомії. Після оперативних втручань на матці поширеність психічних розладів та психологічних проблем у жінок становить 50–80% [6, 10].

Думки багатьох вчених співпадають, що в цілому втрата фертильності багатьма жінками усвідомлюється як втрата ними жіночої сутності. Це у багатьох випадках стає для них довгостроковою психоемоційною депресивною ситуацією і призводить до розвитку станів психічної дезадаптації, які зумовлені негативною психологічною реакцією жінки на видалення матки. Ступінь напруження, який визначає раженість різних проявів захисту, діє як єдиний потужний механізм, що охороняє психіку від травматичних переживань [6, 8].

Для попередження цих порушень у пацієнок виникає необхідність своєчасного виявлення та визначення основних факторів, які зумовлюють дестабілізацію психологічного стану після хірургічного втручання.

Виділяють основні групи факторів, що впливають на психологічний стан хворих у післяопераційний період:

**а. Медичні фактори:**

1) знеболювання та анестезіологічне забезпечення під час та після операції;

2) дезорієнтація після операції;

3) порушення функцій травного тракту у післяопераційний період;

4) післяопераційний синдром травматичного стресу;

5) хворобливість і біль;

6) вимушене положення у ліжку, постільний режим.

**б. Соціально-психологічні фактори:**

1) особистісні характеристики хворого;

2) схильність хворого до словесного вираження переживань страху і занепокоєння, своїх побоювань;

3) відносини хворого з оточуючими людьми;

4) сприятливі чи несприятливі умови життя, сімейна обстановка, на яких не відбивається факт проведення хворому операції;

5) здатність хворого легко пристосовуватися до нових обставин;

6) страх наявності онкологічного захворювання;

7) побоювання втрати органа і, як наслідок, відчуття неповноцінності.

Необхідно зазначити, що крім ймовірно керованих медичних факторів, які можуть вплинути на психоемоційну сферу пацієнта у перед- та післяопераційний періоди, значна роль відводиться особистісним характеристикам пацієнта та його здатності адаптуватися до нових обставин. У таких ситуаціях доцільно проводити індивідуальне психологічне оцінювання особистості кожного хворого для своєчасного виявлення психопатологічних симптомів та схильності до неадекватного реагування на обставини і вчасної корекції цих станів [9].

Згідно з отриманими даними, переважна більшість пацієнок відчувала вплив на свій психологічний стан одних і тих самих медичних та соціально-психологічних чинників, але частота та рівень впливу були різні (таблиця). Жінки II групи, прооперовані з приводу симультанної патології, були набагато чутливіші щодо дії соціально-психологічних факторів порівняно з пацієнтками I та III груп з ізольованими гінекологічними та хірургічними захворюваннями відповідно, у яких виявлено переважно негативний вплив медичних і соціально-психологічних факторів.

Основними медичними факторами, що негативно впливали на психологічний стан пацієнок II групи, були:

– знеболювання та анестезіологічне забезпечення під час та після операції – у 81,5% випадків; тривалість перебування у стаціонарі – у 59,3% випадків.

Із переліку соціально-психологічних факторів на стан здоров'я пацієнок II групи найбільш вагомий негативний вплив чинили:

– особистісні характеристики хворої – у 63% випадків; порушення сексуальних стосунків – у 44% випадків.

Серед медичних факторів, що негативно впливали на психологічний стан пацієнок I групи, найбільш часто фіксували:

– знеболювання та анестезіологічне забезпечення під час та після операції – у 72,3% випадків;

– післяопераційний синдром травматичного стресу – у 39,8% випадків;

– хворобливість і біль – у 43,4% випадків; тривалість перебування у стаціонарі – у 50,6% випадків.

Характеризуючи частоту впливу соціально-психологічних факторів у I групі пацієнок, слід відзначити до-

Частота впливу медичних та соціально-психологічних факторів на порушення психологічного стану у жінок груп дослідження після проведених оперативних втручань

| Показник   | I група, n=83, абс. число (%) | II група, n=27, абс. число (%) | III група, n=26, абс. число (%) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <i>Медичні фактори:</i>  |                               |                                |                                 |
| а) знеболювання та анестезіологічне забезпечення під час та після операції | 60 (72,3)                     | 22 (81,5)                      | 19 (73,1)                       |
| б) дезорієнтація після операції  | 15 (18,1)                     | 7 (25,9)                       | 6 (23,1)                        |
| в) порушення функцій травного тракту у післяопераційний період             | 15 (18,1)                     | 8 (29,6)                       | 12 (46,2)                       |
| г) післяопераційний синдром травматичного стресу                           | 33 (39,8)                     | 9 (33,3)                       | 8 (30,8)                        |
| д) хворобливість і біль  | 36 (43,4)                     | 10 (37)                        | 11 (42,3)                       |
| ж) вимушене положення у ліжку, постільний режим                            | 27 (32,5)                     | 9 (33,3)                       | 7 (29,6)                        |
| з) тривалість перебування у стаціонарі                                     | 42 (50,6)                     | 16 (59,3)                      | 12 (46,2)                       |
| <i>Соціально-психологічні фактори:</i>                                     |                               |                                |                                 |
| а) особистісні характеристики хворого                                      | 46 (55,4)                     | 17 (63)                        | 10 (38,5)                       |
| б) відносини хворого з оточуючими людьми                                   | 12 (14,5)                     | 6 (22,2)                       | 4 (15,4)                        |
| в) сприятливі чи несприятливі умови життя, сімейна обстановка              | 34 (41)                       | 5 (18,5)                       | 4 (15,4)                        |
| г) страх наявності онкологічного захворювання                              | 40 (48,2)                     | 8 (29,6)                       | 2 (7,8)                         |
| д) втрата органа і, як наслідок, відчуття неповноцінності                  | 40 (48,2)                     | 10 (37)                        | 4 (15,4)                        |
| ж) порушення сексуальних стосунків   | 43 (51,8)                     | 12 (44,4)                      | 4 (15,4)                        |

сильно високий відсоток (48,2%) впливу такого фактора, як страх наявності онкологічного захворювання. У пацієнок цієї групи часто виявляли наступні чинники, які зумовлювали порушення психологічного стану:

- а) особистісні характеристики хворої (55,4%);
- б) сприятливі чи несприятливі умови життя;
- в) сімейна обстановка (41%);
- г) втрата органа і, як наслідок, відчуття неповноцінності (48,2%);
- д) порушення сексуальних стосунків (51,8%).

У пацієнок з хірургічними захворюваннями (III група) визначено превалювання таких факторів, як:

- знеболювання та анестезіологічне забезпечення під час та після операції – у 73,1% випадків;
- порушення функцій травного тракту у післяопераційний період – у 46,2% випадків;
- хворобливість і біль – у 42,3% випадків.

Результати дослідження доводять, що порушення психологічного стану (зокрема тривожні і депресивні стани) пацієнок груп дослідження, яким були проведені опера-

тивні втручання, у високому відсотку випадків залежать не тільки від медичних, а здебільшого від соціально-психологічних факторів впливу. Це надалі буде потребувати обов'язкового врахування під час розроблення заходів психологічної корекції у даного контингенту пацієнтів.

### ВИСНОВКИ

1. Згідно з отриманими даними, переважна більшість пацієнок відчувала вплив на свій психологічний стан одних і тих самих медичних та соціально-психологічних чинників, але частота та рівень впливу були різні.

2. Жінки II групи, прооперовані з приводу симультованої патології, були набагато чутливіші щодо дії соціально-психологічних факторів порівняно з пацієнтками I та III груп з ізольованими гінекологічними та хірургічними захворюваннями відповідно.

3. Пацієнтки з вищим рівнем освіти були більш сприйнятливі до впливу як медичних, так і соціально-психологічних факторів та змін психологічного статусу у всіх трьох досліджуваних групах.

### Влияние медицинских и социально-психологических факторов на изменения психологического статуса у пациенток после проведенных симультованных оперативных вмешательств В.Л. Дронова, А.Н. Мокрик, Р.С. Теслюк

В статье приведены данные о влиянии медицинских и социально-психологических факторов на изменения психологического статуса у пациенток, которым были выполнены симультованные хирургические вмешательства.

**Цель исследования:** определение особенностей психологического статуса и показателей качества жизни в послеоперационный период у женщин, которым были выполнены симультованные хирургические вмешательства.

**Материалы и методы.** Для решения поставленных задач было комплексно обследовано 110 пациенток, которым оказывалась хирургическая помощь в отделении оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Они были разделены на две группы. В I группу вошли пациентки с изолированной гинекологической патологией (n=83), во II группу – с симультованной патологией (n=27). В исследование были включены пациентки с изолированной хирургической патологией (n=26), которым оказывалась хи-

рургическая помощь в хирургическом отделении Городской клинической больницы № 10 г. Киева. Они вошли в III группу.

**Результаты.** Согласно полученным данным, большинство пациенток подверглись влиянию на свое психологическое состояние одних и тех же медицинских и социально-психологических факторов, но частота и уровень влияния были разными. Женщины из II группы, прооперированные по поводу симультованной патологии, были намного чувствительней к действию социально-психологических факторов по сравнению с пациентками I и III групп с изолированной гинекологической и хирургической патологией соответственно, у которых выявлено преимущественно отрицательное влияние медицинских и социально-психологических факторов.

**Заключение.** Результаты исследования доказывают, что нарушения психологического статуса (в частности тревожные и депрессивные состояния) у пациенток групп исследования, которым были проведены оперативные вмешательства, в большом проценте случаев зависят не только от медицинских, а в основном от социально-психологических факторов влияния. Это в дальнейшем будет обязательно нужно учитывать при разработке мероприятий по психологической коррекции у данного контингента пациентов.

**Ключевые слова:** симультованные операции, психологическое состояние, медицинские и социально-психологические факторы риска.



## Influence of medical and socio-psychological factors on changes in psychological status in patients after simultaneous surgical operations

V.L. Dronova, A.N. Mokryk, R.S. Teslyuk

The article presents data on the influence of medical and socio-psychological factors on changes in the psychological status of patients who underwent simultaneous surgical interventions.

**The objective:** to determine the features of the psychological status and quality of life in the postoperative period in women who underwent simultaneous surgical interventions.

**Patients and methods.** To solve the tasks, 110 patients were surgically assisted in the department of operative gynecology of the State Institution «IPAH of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». They were divided into two groups. The first group consisted of patients with isolated gynecological pathology (n=83), the second group consisted of simultaneous pathology (n=27). Patients with isolated surgical pathology (n=26) were included in the study, surgical care was provided in the surgical

department of the City Clinical Hospital No. 10 in Kiev. They made up the third group.

**Results.** According to the data received, the majority of patients underwent psychological and psychological influences on their psychological state, but the frequency and level of influence were different. Women (group II) operated on the simultaneous pathology were much more sensitive to the effect of socio-psychological factors, in relation to patients of groups I and III with isolated gynecological and surgical pathology, respectively, in whom the negative influence of medical and socio-psychological factors was revealed.

**Conclusion.** The results of the research prove that the violations of the psychological status (in particular, anxious and depressive conditions) in the patients of the study groups who underwent operative interventions in a large percentage of cases depend not only on medical, but mainly on the socio-psychological factors of influence, which in the future will be necessarily taken into account when developing measures for psychological correction in this patient population.

**Key words:** simultaneous operations, psychological state, medical and socio-psychological risk factors.

### Сведения об авторах

**Дронова Виктория Леонидовна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. E-mail: oog\_ipag@ukr.net

**Мокрик Александра Николаевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. E-mail: oog\_ipag@ukr.net

**Теслюк Роман Святославович** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. E-mail: oog\_ipag@ukr.net

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дронова В.Л. Симультанні операції в хірургічній гінекології / Дронов О.І., Крючина Є.А., Теслюк Р. С., Бурміч К.С., Насташенко М.І., Луценко О.В. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – С. 119–124.
2. Дронова В.Л. Хирургический стресс у женщин с сочетанной гинекологической и экстрагенитальной патологией / Дронова В.Л., Теслюк Р.С., Луценко О.В., Насташенко М.І. // Здоровье женщины. – 2014. – № 6 (92). – С. 132–136.
3. Федоров А.В. Одномоментные операции. Терминология (обзор литературы и собственное предложение) / А.В. Федоров, А.Г. Кригер, А.В. Колыгин, А.В. Кочатков // Хирургия. – 2011. – № 7. – С. 72–76.
4. Лебедева Е.А. Симультанние лапароскопические холецистэктомии и гинекологические операции при сочетанной патологии желчного пузыря и органов малого таза: Дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17/ Лебедева Екатерина Андреевна. – М., 2010. – 123 с.
5. Брехов Е.И. Опыт проведения симультаннных лапароскопической холецистэктомии и гинекологических операций / Е.И. Брехов, Е.Б. Савинова, Е.А. Лебедева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 12. – С. 23–26.
6. Науменко Г.М. Индивидуально-психологичні характеристики стану жінок після перенесених оперативних втручань з приводу лейоміоми матки / Чабан О.С. // Медицина транспорту України. – 2013. – № 1. – С. 9–14.
7. Бек А. Когнитивная терапия депрессии / А. Бек, А. Раш, Б. Шо, Г. Эмери. – СПб.: Питер, 2003. – 304 с. – (Серия «Золотой фонд психотерапии»).
8. Верейна Л.В. Психокоррекция эмоционального стану жінок, хворих на рак статевих органів. / Г.Т. Гардашнікова, О.Л. Шишкіна // Проблеми сучасної психології. Зб. наук. праць КПУ. – 2012. – Вип. 18. – С. 96–106.
9. Свірідова В.В. Порівняльна характеристика психоемоційного стану жінок, які перенесли оперативні втручання на внутрішніх статевих органах // Медицинская психология. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 88–88.
10. Roseske N.C. Hysterectomy and other gynecological surgeries: a psychological view // Women's place in medical and psychological interfaces. – 2007. – Vol. 1. – P. 172–180.

Статья поступила в редакцию 09.06.17

# Показники уратно-оксалатного обміну в осіб з цукровим діабетом, що зазнали малоінвазивного лікування з приводу уретеролітіазу

А.Ю. Гурженко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення стану уратно-оксалатного обміну в осіб із уретеролітіазом та супутнім цукровим діабетом (ЦД), яким було проведено хірургічне видалення сечових каменів малоінвазивними методами.

**Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 204 особи, з яких чоловіків було 130 (63,7%), жінок – 74 (36,3%). Вікова розбіжність становила 19–53 роки, у середньому – 34,6±5,5 року. Середній вік жінок – 30,1±2,9 року, чоловіків – 37,6±3,1 року. Пацієнтів було розподілено на шість клінічних груп: I група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили ТУКЛ і терапію цитратними сумішами (ЦС) per os (n=57); II група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили ТУКЛ без терапії ЦС (n=44); III група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили ЕУХЛ без терапії ЦС (n=32); IV група – особи з СКХ без ЦД, яким проводили ТУКЛ без терапії ЦС (n=41); у V групу (контроль 1) увійшли особи з ЦД, у яких відбулося самостійне відходження каменів із сечоводу (n=18); у VI групу (контроль 2) – здорові добровольці без ознак патології (n=12).

Діагноз сечокам'яної хвороби було верифіковано за допомогою клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з протоколами МОЗ України до та після дезінтеграції каменів методом трансуретеральної контактної літотрипсії (ТУКЛ) та ЕУХЛ.

**Результати.** Аналіз зазначених вище даних встановив, що за наявності уретеролітіазу в осіб із ЦД відбувалися суттєві зміни добових показників рН у формі монотонності кривої показників з вірогідно високим зсувом у бік закислення. Стійке порушення рН сечі є важливим маркером ексреторної функції нирок за умов наявності УУ, ЦД та ДН. Стійко кисла сеча відображає особливості перебігу уратного уролітіазу за умов ДН, свідчить на відсутність ізольованого порушення з боку ГКО та окреслює даний стан як двобічний. Гіпоцитратурію було встановлено в усіх випадках СКХ, але у сечі осіб з ЦД показники екскреції цитрату виявлялися максимально низькими.

**Заключення.** У хворих на цукровий діабет та супутній уретеролітіаз спостерігаються значні розлади обміну сечової кислоти та оксалату з можливістю корекції у разі швидко-го та повного відновлення уродинаміки малоінвазивними методами (ТУКЛ).

**Ключові слова:** уретеролітіаз, цукровий діабет, урати, оксалати, малоінвазивні методи літотрипсії.

Одним з найбільш поширених захворювань в урології традиційно вважають сечокам'яну хворобу (СКХ), яка є наслідком поєднання різних медичних, соціальних, географічних та демографічних факторів [1, 2]. За реаліями сьогодення обтяження перебігу цукрового діабету (ЦД) розвитком уролітіазу визначається усе частіше, як в Україні, так і у світі.

За результатами досліджень було встановлено, що ЦД здатен спричинити формування стійких зсувів колоїдно-крис-

лоїдної рівноваги у бік кристалізації [3]. На думку вчених, формування стійкого залуження або закислення сечі у хворих на ЦД є одним з головних кристалоутворювальних чинників, що швидко реалізуються за наявності мікроангіопатії в нирках [4].

Велике значення у виникненні агресивного літогенезу на тлі ЦД має метаболічний синдром (МС), за наявності якого відзначають гіперурикемію та гіперурикурію [5]. Наведене порушення обміну пуринів є стійким і здатним самостійно призводити до розладів внутрішньониркового кровообігу з венозним стазом, частими форнікальними кровотечами та утворенням папілярних сольових інкрустацій [6]. Частіше за все зміни пуринового обміну відбуваються на тлі вже існуючої гепатопатії та індукованих порушень оксалатного обміну [7].

Через високий відсоток оксалатних сполук у складі сечових конкрементів останні у літературі вважають за провідний промотор літогенезу [8–10]. Різні автори свідчать [11–14], що порушення оксалатного обміну є генетично детермінованими, в той час як інші джерела свідчать про індукцію порушень оксалатного обміну через розвиток дистрофічних змін у печінці та нирках.

Отже, при формуванні ДН порушення оксалатного та пуринового обміну як проявлення дистрофічних процесів спричиняють високий ризик розвитку СКХ с відходженням конкрементів [15, 16]. До процесів каменеутворення швидко приєднується мікробна флора, яку практично всі наукові джерела вважають найголовнішим чинником літогенезу [17]. Слід зазначити, що зміна мікробного пейзажу сечі за ЦД відбувається в умовах так званої солодкої сечі, що також є фактором ризику розвитку СКХ [18]. Феномен наявності рецидивної «патогенної піурії» за ЦД вважається одним з патогномічних факторів діабетичного ураження сечовидільної системи (СВС) [19].

**Мета дослідження:** визначення стану уратно-оксалатного обміну в осіб із уретеролітіазом та супутнім ЦД, яким було проведено хірургічне видалення сечових каменів малоінвазивними методами.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 204 особи, з яких чоловіків було 130 (63,7%), жінок – 74 (36,3%). Вікова розбіжність у дослідженні становила 19–53 роки, у середньому – 34,6±5,5 року. Середній вік жінок – 30,1±2,9 року, чоловіків – 37,6±3,1 року. Пацієнтів було розподілено на шість клінічних груп:

– I група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили трансуретеральну контактну літотрипсію (ТУКЛ) і терапію центральними сумішами (ЦС) per os (n=57);

– II група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили ТУКЛ без терапії ЦС (n=44);

– III група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію (ЕУХЛ) без терапії ЦС (n=32);

– IV група – особи із СКХ без ЦД, яким проводили ТУКЛ без терапії ЦС (n=41);

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за характером літогенезу, n

| Група     | Оксалатно-уратні асоціації | Уратний уролітіаз | Оксалатний уролітіаз | Фосфорнокислі камені |
|-----------|----------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|
| I, n=57   | 23                         | 12                | 1                    | 2                    |
| II, n=44  | 18                         | 6                 | 1                    | 3                    |
| III, n=32 | 33                         | 15                | 3                    | 2                    |
| IV, n=41  | 36                         | 16                | 2                    | 3                    |
| V, n=18   | 10                         | 2                 | 1                    | 3                    |
| VI, n=12  | -                          | -                 | -                    | -                    |
| Усього    | 120                        | 51                | 8                    | 13                   |

Таблиця 2

Розподіл за хімічною структурою сечових конкрементів

| Хімічна структура                                   | Кількість | %     |
|---|-----------|-------|
| Сечова кислота $C_5H_4N_4O_3$                       | 20        | 10,40 |
| Дигідрат сечової кислоти $C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$ | 16        | 8,33  |
| Дигідрат урату амонію $C_5H_2N_5O_3$                | 5         | 2,60  |
| Моногідрат урату амонію $NaC_5H_3N_4O_3 \cdot H_2O$ | 10        | 5,20  |
| Оксалатно-уратні асоціації                          | 135       | 70,3  |
| Струвїтні камені (фосфати)                          | 13        | 6,77  |

Таблиця 3

Показник рН сечі у хворих СКХ

| Група хворих                       | рН-Метрія сечі |                          |                          |
|------------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|
|                                    | Ранкова        | Добова (міхурова порція) | Добова (з боку ураження) |
| Уратний уролітіаз, n=51            | 5,32±0,05      | 5,21±0,10                | 5,05±0,11                |
| Уратно-оксалатний уролітіаз, n=128 | 6,33±0,07      | 6,55±0,10                | 6,10±0,09                |
| Фосфатний уролітіаз, n=13          | 7,72±0,09      | 7,90±0,12                | 8,00±0,13                |
| Контроль, n=12                     | 7,23±0,12      | 7,21±0,20                | -                        |

– V група (контроль 1) – особи з ЦД, у яких відбулося самостійне відходження каменів із сечоводу (n=18);

– VI група (контроль 2) – здорові добровольці без ознак патології (n=12).

Під час дослідження 187 (97,3%) осіб знаходилися у працездатному віці, питома вага сільських мешканців була аналогічною до показників у городян. Пріоритетним у відборі осіб та виборі методики лікування було розташування конкрементів у сечоводі. У 192 осіб уролітіаз був встановлений у 100%, з них у понад 2/3 (n=144, 75%) камінь знаходився у середній третині сечоводу. В інших випадках спостерігалися камені верхньої (n=17, 8,8%) та нижньої третини сечоводу (n=31, 16,1%).

Діагноз СКХ було верифіковано за допомогою клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з протоколами МОЗ України, які включали визначення морфологічного стану сечових шляхів та стану вираженості симптомів ЦД класичними методами. Дослідження проводили до та після дезінтеграції каменів методами ТУКЛ та ЕУХЛ.

Вивчення транспорту солей у дослідженні полягало у визначенні кліренсу сечової кислоти (СК), щавлевої кислоти (ЩК) та кальцію у добовій сечі та плазмі крові хворих. Уміст СК у сироватці та добовій сечі визначали за методикою Мюллера–Зейферта при колориметрії в умовах відновлення фосфорнокислого вольфраму під дією СК. Концентрацію СК (у ммоль/л) у цих середовищах визначали за калібрувальними градієнтами. ЩК сечі визначали методом утворення нерозчинного оксалату кальцію та його взаємодії з хлоридом кальцію. Кількісний вміст ЩК встановлювали шляхом тит-

рування проби з розчином  $KMnO_4$  у кислому розчині. Рівень  $Ca^{2+}$  у плазмі, сечі та його кліренс встановлювали перманганометричним методом. Усім хворим виконано рН-метрію ранкової порції міхурової сечі, а за наявності нефростоми – добову роздільну рН-метрію сечі, що отримана з ГКО та зі «здорової» нирки (міхурова сеча) з тригодинним інтервалом.

Протягом дослідження усі показники було обчислено за допомогою комп'ютерних статистичних програм Startgraf із обов'язковим визначенням ступеня відмінностей числових характеристик сукупностей, що порівнювалися за критеріями Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом доопераційного періоду в умовах стаціонару було встановлено, що зі 192 осіб у 179 (93,2%) виявлено оксалатно-уратні асоціації, а в інших 6,7% випадків – фосфати (табл. 1). Отже, хоча метафілактичну терапію проводили в усіх випадках, оцінку впливу факторів ризику та динаміку колоїдно-кристалічної константи визначали лише у разі уратурії або оксалатно-уратних асоціацій у сечі. В останніх випадках метафілактика полягала у застосуванні офіційних цитратних сумішей.

Розподіл за хімічним складом сечових каменів виявив значний відсоток уратних асоціацій конкрементів з максимальним показником 70,3% уратно-оксалатних асоціацій (табл. 2).

Визначення рН в роздільних фракціях сечі проводили після усунення ниркової колики за допомогою пункційної нефростомиї. Результати рН-метрії сечі, отриманої з нефростоми фракційно протягом доби, порівнювали із міхуровою сечею, яку вважали за сечу з контралатеральної нирки (табл. 3). Так, до по-



Визначення добових показників рН у групах до лікування

| Група     |   | Години доби |          |          |          |          |          |          |          |          | X±m      | P      |
|-----------|---|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--------|
|           |   | 9.00        | 12.00    | 15.00    | 18.00    | 21.00    | 24.00    | 3.00     | 6.00     | 9.00     |          |        |
| I, n=38   | 1 | 4,6±0,15    | 4,7±0,17 | 4,9±0,17 | 5,0±0,18 | 5,1±0,19 | 4,9±0,20 | 4,7±0,17 | 4,6±0,18 | 4,9±0,14 | 4,8±0,15 | <0,001 |
|           | 2 | 4,9±0,18    | 4,9±0,18 | 5,3±0,19 | 5,4±0,17 | 5,3±0,20 | 5,2±0,19 | 4,9±0,19 | 4,9±0,18 | 5,2±0,19 | 5,1±0,18 | <0,001 |
| II, n=29  | 1 | 4,7±0,15    | 4,8±0,17 | 4,8±0,19 | 5,0±0,16 | 5,0±0,19 | 5,0±0,17 | 4,6±0,21 | 4,8±0,17 | 5,0±0,14 | 4,7±0,15 | <0,001 |
|           | 2 | 4,8±0,17    | 4,9±0,18 | 5,1±0,18 | 5,3±0,19 | 5,2±0,20 | 5,3±0,15 | 5,0±0,22 | 5,2±0,18 | 5,4±0,16 | 5,1±0,18 | <0,001 |
| III, n=26 | 1 | 4,8±0,17    | 4,6±0,16 | 4,7±0,17 | 5,0±0,19 | 5,0±0,18 | 4,9±0,19 | 4,9±0,17 | 4,8±0,17 | 4,9±0,18 | 4,8±0,16 | <0,001 |
|           | 2 | 5,1±0,18    | 5,0±0,15 | 5,0±0,16 | 5,0±0,15 | 5,3±0,17 | 5,3±0,20 | 5,2±0,16 | 5,0±0,18 | 5,5±0,19 | 5,2±0,18 | <0,001 |
| IV, n=23  | 1 | 5,0±0,20    | 4,8±0,19 | 5,0±0,15 | 5,2±0,18 | 5,2±0,15 | 5,0±0,21 | 5,0±0,18 | 5,0±0,18 | 5,1±0,15 | 5,0±0,15 | <0,001 |
|           | 2 | 5,7±0,15    | 5,8±0,17 | 6,0±0,18 | 6,1±0,16 | 5,9±0,17 | 5,8±0,17 | 5,8±0,18 | 5,7±0,18 | 6,0±0,18 | 5,9±0,16 | <0,001 |
| V, n=6    | 1 | 4,6±0,187   | 4,9±0,19 | 5,0±0,21 | 5,1±0,18 | 5,0±0,16 | 5,0±0,18 | 4,7±0,18 | 5,1±0,16 | 5,0±0,22 | 4,9±0,17 | <0,001 |
|           | 2 | 4,8±0,18    | 4,9±0,18 | 5,1±0,19 | 5,3±0,17 | 5,4±0,15 | 5,5±0,19 | 5,0±0,15 | 5,2±0,15 | 5,4±0,18 | 5,2±0,18 | <0,001 |
| VI, n=7   | 2 | 6,9±0,18    | 7,0±0,21 | 6,8±0,19 | 7,0±0,21 | 6,9±0,20 | 6,3±0,21 | 7,4±0,19 | 6,3±0,20 | 6,7±0,19 | 6,8±0,21 | <0,001 |

Примітка: 1 – сеча з нефростоми; 2 – сеча із сечового міхура.

чатку лікування було встановлено, що рН в осіб із УУ був стійко кислий зі стабільними даними протягом доби, з максимальними цифрами у сечі з нефростоми. Група із ФКН характеризувалася стабільно лужною сечею з максимумом рН в сечі з ураженого боку та високими показниками у міхуровій сечі. У найбільш численній популяції осіб з УУ+ЩКН рН був помірно кислим з максимумом показника у сечі з нефростоми. Отже, вплив ГКО на ниркову тканину встановлювали, аналізуючи зразки сечі з нефростоми та порівнюючи їх зі зразками міхурової сечі.

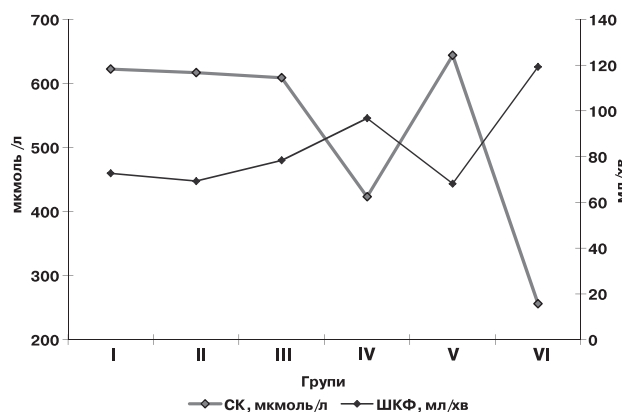
Показники в осіб I, II та III груп були практично однаковими та характеризувалися незначними добовими коливаннями, як у добових пробах, так і у порціях сечі з нефростоми і сечового міхура. Інші дані отримано у IV групі, де при стійко кислих пробах (середній показник  $5,0\pm 0,05$  при  $p < 0,001$ ) з боку ГКО рН міхурової сечі був на порядок менший (у середньому  $5,9\pm 0,03$  при  $p < 0,001$ ), що свідчило про відсутність негативного впливу певного чинника – ЦД (табл. 4). В осіб V групи показники відповідали таким у I–III групах і визначалися як суттєво змінені при порівнянні із даними у VI групі, що становили норму.

Протягом перших двох днів в усіх хворих визначали базові рівні СК в плазмі крові та сечі, а отримані результати зіставляли із показниками депураційної функції нирок (сечовина, креатинін та ін.).

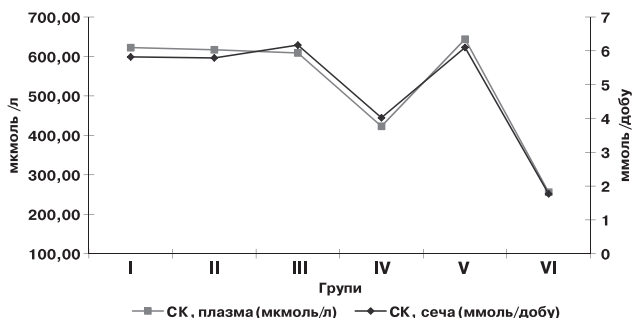
В осіб I групи рівень СК був значно підвищений, що корелювало зі станом наявної гіперазотемії (мал. 1). Середній показник СК становив  $622,5\pm 4,12$  мкмоль/л, що було у 1,5 разу вище за норму ( $p < 0,001$ ). У II групі, де стан ниркових функцій був порушений аналогічно, середні рівні СК були також високими –  $617,0\pm 4,12$  мкмоль/л, що також у 1,5 разу вище за норму ( $p < 0,001$ ).

Уміст СК у плазмі крові осіб III та V груп був вищий за норму, становлячи у середньому  $609,3\pm 3,80$  мкмоль/л та  $644,0\pm 5,33$  мкмоль/л відповідно ( $p < 0,001$ ). В осіб IV групи рівень СК дорівнював нормі (у середньому –  $423,1\pm 3,0$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ), як і в VI групі, де середній показник становив  $256,0\pm 5,10$  мкмоль/л. Отже, у випадках ГКО на тлі ускладнень ЦД було виявлено ознаки гіперурикемії, в той час як перебіг ГКО за відсутності ЦД такими розладами не характеризувався.

Цей факт підтверджує характерне порушення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у різних групах. Так, розвиток ГКО за наявності ДН в осіб із ЦД завжди супроводжувався більш значним порушенням показника ШКФ, що мало пряму позитивну кореляцію із підвищеним вмістом СК у плазмі крові (див. мал. 1).



Мал. 1. Плазмові рівні СК у групах дослідження до операції та у контролі



Мал. 2. Кліренс СК у групах дослідження до операції та у контролі

Визначення вмісту СК у добовій сечі на початку дослідження встановило досить різномірні дані, але у більшості випадків відзначено гіперурикемію різного рівня (стан дієти визначено як загальний, тому за норму СК було взято  $1,48-4,43$  ммоль/добу).

Установлено, що у I, II та III групах показники СК у сечі були підвищеними у 1,4–1,6 разу і між собою практично не відрізнялися, становлячи у середньому  $5,82\pm 0,4$  ммоль/добу,  $5,50\pm 0,6$  ммоль/добу та  $6,17\pm 0,5$  ммоль/добу відповідно ( $p < 0,001$ ). В осіб IV групи рівень СК у сечі дорівнював нормі (у середньому  $4,02\pm 0,23$  ммоль/добу), а в V групі – був підвищений у 1,5 разу (у середньому  $6,49\pm 0,42$  ммоль/добу);

Показники екскреції цитрату сечі в осіб груп дослідження, ммоль/добу

| Група                        | Початкова екскреція цитрату сечі |               |
|------------------------------|----------------------------------|---------------|
|                              | Нефростома                       | Міхурова сеча |
| I, n=21                      | 1,82±0,09                        | 1,81±0,13*    |
| II, n=17                     | 1,87±0,12*                       | 1,94±0,14*    |
| III, n=16                    | 1,81±0,10*                       | 1,92±0,09*    |
| IV, n=15                     | 2,08±0,10**                      | 2,15±0,12**   |
| V, n=15                      | 1,85±0,11*                       | 1,93±0,16*    |
| VI, n=5                      | -                                | 2,7±0,12*     |
| Фізіологічний показник норми | >2,4 ммоль/добу                  |               |

Примітки: \* – при  $p < 0,001$ ; \*\* – статистично вірогідний показник по відношенню до контрольної групи.

$p < 0,001$ ), що при нормі у VI групі (в середньому  $1,77 \pm 0,35$  ммоль/добу) свідчило про низьку каналцеву реабсорбцію СК на тлі ЦД. Графічне зображення останнього на мал. 2 відображає кореляційний зв'язок зниження кліренсу СК в осіб із ГКО з наявним ЦД, що вимагає швидкої ліквідації обструкції верхніх сечових шляхів (ВСШ).

Отримані дані свідчать, що за умов однобічного порушення відтоку сечі через уретеролітіаз на тлі ЦД показники рН міхурової сечі можуть відповідати таким з контралатеральної нирки. Незначні розбіжності у різних порціях протягом доби свідчать про суттєвий вплив сформованої ДН як результату ЦД, що підтверджується гіперглікемією, гіперазотемією, глюкозурією, високим вмістом УМА в сечі та порушенням кліренсу СК.

Отже, стійке порушення рН сечі є важливим маркером екскреторної функції нирок за умов наявності УУ, ЦД та ДН. Стійко кисла сеча відображає особливості перебігу уратного уролітіазу за умов ДН, свідчить про відсутність ізольованого порушення з боку ГКО та окреслює даний стан як двобічний.

Як відомо, важливу роль у формуванні уратних конкрементів та уратно-оксалатних асоціацій відіграє зниження екскреції цитратів, що значно погіршується при обструкції ВСШ. При визначенні рівнів цитрату було встановлено, що особи з ознаками ГКО на тлі ЦД мали практично однаково низькі його показники в сечі.

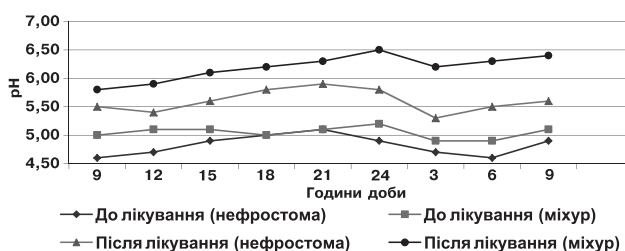
До ліквідації ГКО середній рівень екскреції цитрату в осіб I, II, III та V груп становив  $1,82 \pm 0,19$  ммоль/добу з інтервалом коливань від 1,33 до 2,05 ммоль/д ( $p < 0,05$ ). Особи IV групи мали середній показник –  $08 \pm 0,15$  ммоль/добу; у VI групі показник екскреції цитрату дорівнював  $2,7 \pm 0,14$  ммоль/добу з інтервалом коливань від 2,49 до 3,08 ммоль/добу ( $p < 0,05$ ).

Гіпоцитратурію, таким чином, було встановлено в усіх випадках СКХ, але у сечі осіб з ЦД показники екскреції цитрату виявилися максимально низькими (табл. 5).

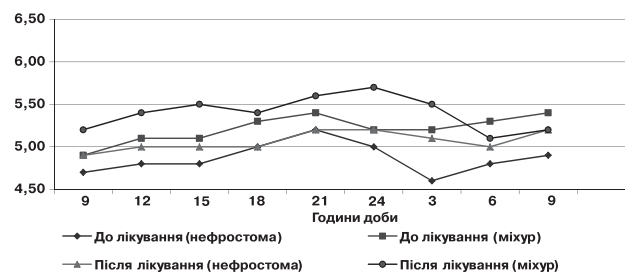
Отже, дослідження сечі з ГКО на тлі проявів ДН встановило наявність прогресування каменеутворення в ураженій та контралатеральній нирках осіб, хворих на ЦД.

Проведення відповідної терапії або спостереження у різних групах в динаміці дало можливість оцінити перспективність загальної та специфічної (ЦТ) терапії при ЦД.

Так, в осіб I групи добовий показник рН сечі становив у середньому  $4,8 \pm 0,32$  (ниркова сеча) та  $4,9 \pm 0,20$  у.о. (міхурова сеча) до лікування, а за умов останнього (на 30-у добу) вірогідно змінювався у бік залуження, складаючи відповідно  $5,6 \pm 0,30$  та  $5,9 \pm 0,30$  у.о. ( $p < 0,05$ ). Як видно з мал. 3, добові показники рН, які до лікування були стійко монотонними (особливо з боку ГКО), на 14-у добу покращувалися ( $p < 0,01$ ). Остання особливо чітко визначалася на «здоровому» боці, а на 30-у добу виявляли вірогідне залуження сечі зі збільшенням показників добових коливань рН на тлі ЦТ з обох боків.



Мал. 3. Динаміка добових коливань рН сечі до та на 30-у добу від проведення ТУКЛ в осіб I групи



Мал. 4. Динаміка добових коливань рН сечі до та на 30-у добу від проведення ТУКЛ в осіб II групи

Добові показники рН сечі у II групі, які до операції були аналогічними таким у I групі ( $4,8 \pm 0,20$  та  $4,9 \pm 0,25$  з нефростоми та сечового міхура відповідно;  $p < 0,05$ ), протягом лікування мали тенденцію до покращання. Так, на 14-у добу показники рН були незмінними, а на 30-у – значення рН сечі становили  $5,0 \pm 0,25$  та  $5,2 \pm 0,25$  відповідно ( $p < 0,05$ ), що у порівнянні з даними I групи вважали слабкою динамікою з певним ризиком рецидивного калькульозу за відсутності специфічної терапії (мал. 4).

Спостереження у III групі, де до початку лікування результати були такі самі, як і у перших двох групах, добовий показник рН сечі становив  $4,8 \pm 0,21$  (нефростома) та  $4,8 \pm 0,30$  (міхурова сеча).

Контрольні тести на 30-у добу лікування свідчили про несуттєві зміни рН протягом доби (мал. 5), як у нирковій ( $4,8 \pm 0,25$ ), так і в міхуровій сечі ( $4,9 \pm 0,22$ ;  $p < 0,05$ ), що характеризувало застосований вид терапії (ЕУХЛ) як малоефективний з високим ризиком подальшого виникнення епізодів ГКО та рецидивів каменеутворення.

Показовими характеризувалися результати IV групи, де за відсутності ЦД та через швидке усунення ГКО добові показники рН швидко відновлювалися. На 30-у добу середній показник рН сечі з нефростоми становив  $5,75 \pm 0,3$ , з міхура –  $6,3 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), що було найкращим результатом у дослідженні. Малоінвазивна методика, відсутність значних структурно-функціональних розладів, швидка ліквідація

ГКО та інші фактори зумовлювали сприятливі умови до відновлення роботи заблокованої нирки (мал. 6).

В осіб V групи, стан яких характеризувався перманентною ГКО з ураженого боку та без лікування, добові коливання рН сечі були монотонними, з різким зсувом у кислий бік. Середній показник сечі з нефростоми на початку обстеження становив  $4,9 \pm 0,3$ , міхурової сечі –  $5,1 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ). Обстеження на 30-у добу свідчили про відсутність позитивних змін при добовій рН-метрії сечі. Так, показники сечі з нефростоми становили  $5,0 \pm 0,25$ , міхурової сечі –  $5,1 \pm 0,32$  ( $p < 0,05$ ) з великою вірогідністю подальшого поглиблення гострозапального процесу (мал. 7).

Значні індивідуальні коливання добового показника рН сечі в осіб VI групи, які було визначено на початку дослідження, знаходилися у межах норми. На 30-у добу наведені показники мали практично ті самі значення без особливих змін, що видно з мал. 8 ( $p < 0,05 - 0,001$ ).

Не менш важливим тестом, який визначав темпи відновлення уродинаміки ВСШ, була СК, дані якої зіставляли з іншими показниками. Контрольні тести отримували тричі – на 14, 30-у та 90-у добу.

Плазмовий рівень СК у I групі на 14-у добу зменшувався відповідно до азотистих речовин, становлячи у середньому  $561,5 \pm 3,02$  мкмоль/л. Вимірювання рівнів СК у плазмі на 30-у та 90-у добу встановило помірне їхнє зменшення до  $506,2 \pm 3,82$  та  $478,4 \pm 3,19$  мкмоль/л відповідно ( $p < 0,001$ ).

У II групі, де дані до лікування були подібними, відзначено менш позитивну динаміку: у наведені терміни вміст СК становив  $594,1 \pm 4,22$ ,  $591,7 \pm 3,90$  та  $612,5 \pm 3,72$  мкмоль/л відповідно.

У III групі, де було застосовано ЕУХЛ, рівень СК у плазмі був навіть вищий за такий до лікування:  $622,0 \pm 4,12$  мкмоль/л  $618,0 \pm 4,08$  мкмоль/л та  $623,5 \pm 3,92$  мкмоль/л у відповідні терміни ( $p < 0,05$ ).

Такі самі результати було отримано в осіб V групи ( $657,0 \pm 3,77$  мкмоль/л,  $650,2 \pm 4,10$  мкмоль/л та  $658,3 \pm 4,06$  мкмоль/л відповідно), що відображає перебіг порушень за відсутності лікування.

У IV групі рівень СК у контрольні терміни становив  $420,0 \pm 3,28$  мкмоль/л,  $412,0 \pm 3,44$  мкмоль/л та  $407,0 \pm 3,23$  мкмоль/л, що відповідало нормі ( $p < 0,001$ ).

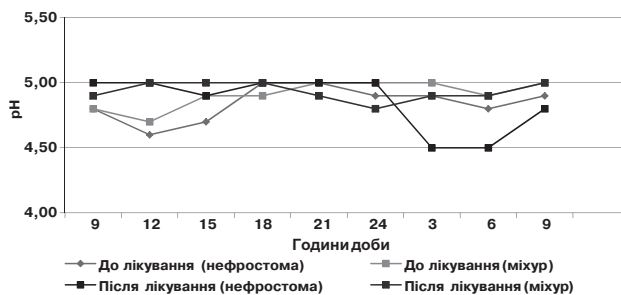
Рівні СК у VI групі у зазначені терміни відповідали нормі:  $278,1 \pm 3,19$  мкмоль/л,  $255,2 \pm 3,44$  мкмоль/л та  $265,5 \pm 3,30$  мкмоль/л.

Наведені вище дані свідчать про позитивний вплив ліквідації ГКО на глобальні ниркові функції за наявності ІЦД і без нього (мал. 9). Наочним є відсутність динаміки в осіб III групи, де через триваючу ГКО рівень цього основного літогенного чинника вірогідно збільшувався ( $p < 0,05$ ). Найбільш позитивна динаміка спостерігалася у I групі, де рівень СК зменшувався до верхніх показників норми на 90-у добу, що, на відміну від даних II групи, було досить показовим ( $p < 0,05$ ).

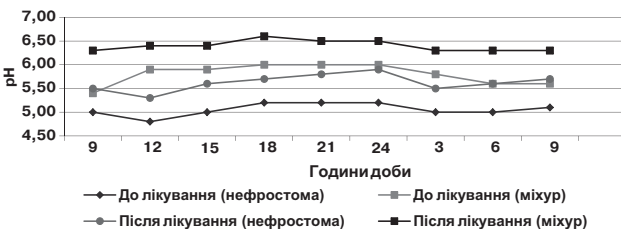
Пряма позитивна кореляція між покращанням показника ШКФ та зменшенням рівнів гіперурикемії свідчить про існування паритету між ними (табл. 6). Наочні зміни ШКФ у I групі, де позитивна динаміка, на відміну від II, III та V груп, була результатом комплексного лікування, можна зіставити із контрольними даними в IV групі. Найгіршими були показники II групи, де покращання ШКФ відбувалося лише на 90-у добу, що корелювало із повільним зниженням гіперурикемії.

Різде уповільнення зниження рівнів гіперурикемії при ліквідації ГКО виникає через системні порушення ниркових функцій за наявності ІЦД. При порівнянні показника ШКФ до та після лікування відзначено вірогідну сильну депресію його відновлення, що є ознакою нашарування неспецифічних судинних розладів нефроангіотрофіки (калькульозний, запальний та інші фактори).

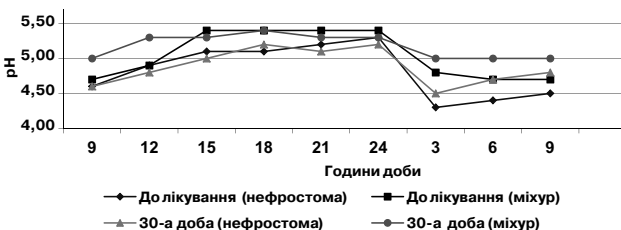
Результати, отримані протягом спостереження, свідчать як про позитивний вплив ліквідації ГКО, так і про існування



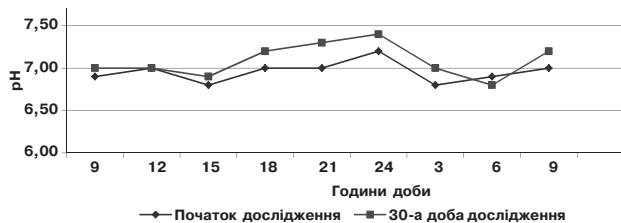
Мал. 5. Динаміка добових коливань рН сечі до та на 30-у добу від проведення ЕУХЛ в осіб III групи



Мал. 6. Динаміка добових коливань рН сечі до та на 30-у добу від проведення ТУКЛ в осіб IV групи



Мал. 7. Динаміка добових коливань рН сечі до та на 30-у добу від початку спостереження в осіб V групи



Мал. 8. Динаміка добових коливань рН сечі до та на 30-у добу від початку дослідження в осіб VI групи

негативного впливу ангіонефропатії з погіршенням відновлення ниркової гемодинаміки (див. мал. 9).

Супутне визначення урикурії у добовій сечі встановило вірогідну тенденцію до підвищення її рівнів у разі відновлення уродинаміки у ВСШ. Визначення кліренсу СК на 90-у добу зафіксувало підвищену екскрецію останньої в усіх групах, де застосовували лікування. Розбіжності у показниках між I та II групами, де за однакових стартових умов, але різному лікуванні терапія ІЦС сприяла зменшенню вмісту СК у плазмі та сечі ( $p < 0,05$ ). Результати у III групі відображали напруження літогенних процесів у ВСШ, коли помірна гіперурикемія на тлі значної гіперурикемії була спричинена ГКО. Прояви гіперурикемії у IV групі як закономірна реакція відновлення уродинаміки супроводжувалися зменшенням плазмового вмісту СК в усіх досліджуваних термінах (мал. 10).



Динаміка показника ШКФ в осіб груп дослідження протягом спостереження

| Група     | ШКФ          |             |             |             |
|-----------|--------------|-------------|-------------|-------------|
|           | До лікування | 14-а доба   | 30-а доба   | 90-а доба   |
| I, n=32   | 72,7±1,60*   | 76,2±1,60*  | 79,8±1,60*  | 82,0±1,60*  |
| II, n=30  | 69,3±1,29*   | 72,6±1,44*  | 75,3±1,29*  | 78,3±1,29*  |
| III, n=24 | 73,8±1,67*   | 67,4±1,87*  | 70,4±1,67*  | 75,4±1,67*  |
| IV, n=27  | 96,8±1,50*   | 99,0±1,75*  | 103,4±1,82* | 106,8±1,50* |
| V, n=12   | 68,2±1,39*   | 67,0±1,67*  | 68,0±1,57*  | 67,0±1,43*  |
| VI, n=10  | 119,3±4,23*  | 120,5±3,13* | 117,0±4,00* | 120,4±4,44* |

Примітка. \* – p<0,05.

Діабетичні порушення відображають стан добової екскреції СК, коли через низькі ШКФ та КР спостерігаються зсуви в утворенні та виділенні даної сполуки у бік збільшення. Отже, за ГКО на тлі ЦД рееструють відповідну кореляцію між різними за хімічним складом, але тісно пов'язаними між собою складовими загального гомеостазу (креатинін, глюкоза, СК, цитрат плазми крові). Результати наведені на мал. 11, де графічне зображення відображає тісний кореляційний зв'язок плазмових та сечових рівнів СК, що свідчить про провідну роль останньої у патогенезі УУ.

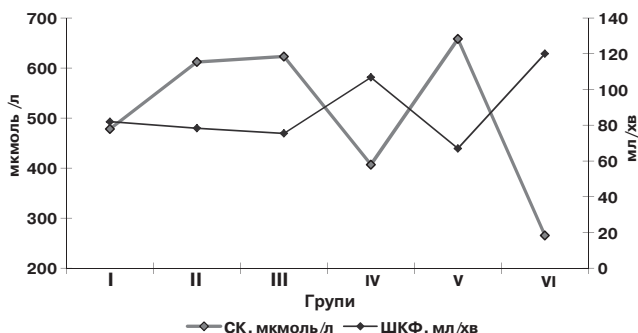
Стійко низькі рівні цитрату у сечі через інфекційно-запальні умови ГКО на тлі ЦД характеризували стан прогресування рецидивної СКХ у ВСШ.

Провідна роль цитрату у корекції колоїдно-кристалічних порушень при СКХ полягає в утворенні розчинних сполук, у тому числі із кальцієм, який вважається головним метафлактинним орієнтиром у клінічній практиці. Звісно, що відновлення належного вмісту цитрату у сечі може відбуватися самостійно, але за існування наведених патологічних станів це є малоімовірним.

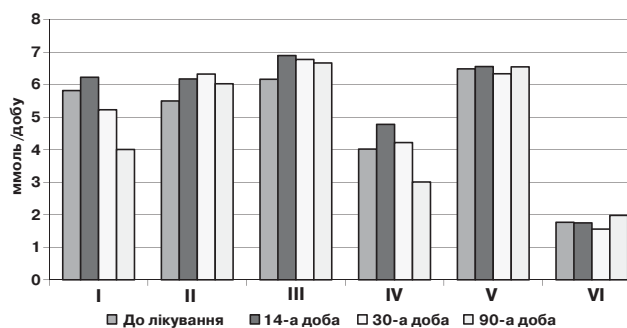
Зміна хімізму уратно-оксалатних асоціацій сечі під впливом лікування сприяла збільшенню вмісту цитрату у сечі в осіб I групи. Підвищення показників екскреції цитрату у більшості осіб відбувалося у перші дні з отриманням вірогідних даних лише на 10–14-у добу. Так, на тлі вживання цитрату відзначено його повільне збільшення у сечі з нефростоми на 14-у добу в 1,14, а на 30-у – в 1,28 разу від попереднього рівня. На 90-у добу за відсутності нефростоми даний тест не проводили. Повна відповідність таким даним спостерігалася і в результатах міхурової сечі, де визначено збільшення вмісту цитрату в 1,07, 1,22 та 1,3 рази відповідно (табл. 7). На відміну від наведеного вище в осіб без застосування ЦС (II група) було встановлено негативні тенденції щодо даного показника. Так, у сечі з нефростоми та з міхура рівні цитрату не відновлювалися, а навпаки, мали невірогідну тенденцію до зниження (p>0,05). Більш показовими стали дані в осіб III групи, де у сечі з нефростоми на 14-у добу встановлено дефіцит показника на 22%, який згодом зменшувався (30-а доба) до 6%, але не досягав вихідних даних (p<0,05). У такі самі терміни встановлено зменшення рівня цитрату у міхуровій сечі під впливом процедури ЕУХЛ: 10%, 3% та 4% відповідно (див. табл. 7), без ознак відновлення.

Показники V групи характеризувалися дефіцитом цитрату у міхуровій сечі, що в зазначені терміни був змінений на 5%, 48%, 10% (p>0,05). Це корелювало зі змінами інших показників сечі та контролем (p<0,05–0,001). Рівні цитрату у IV групі, як видно з табл. 7, були сталими, без тенденцій до зниження.

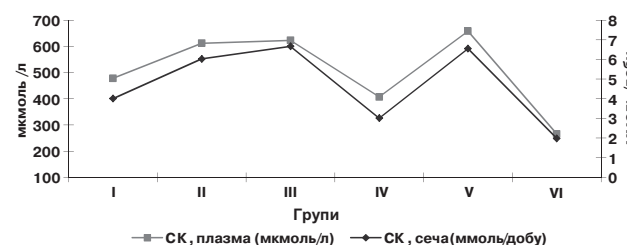
Гіпоцитратурія, таким чином, є 100% ознакою порушень сольового гомеостазу у нирках за УУ, що супроводжується різким закисленням сечі через підвищений вміст не тільки СК, а й інших сполук. Поглиблення зазначених процесів при ГКО за ДН характеризується сумациєю факторів судинних, каналцевих і колоїдно-кристалічних розладів (гіпоцит-



Мал. 9. Плазмові рівні СК та показник ШКФ на 90-у добу дослідження



Мал. 10. Динаміка змінення вмісту СК у сечі протягом дослідження



Мал. 11. Кліренс СК у групах дослідження на 90-у добу спостереження

ратурія, гіперацидурия, гіперуридурия та гіперурикемія) загального гомеостазу і завжди є двобічним.

Динамічне збільшення цитрату в сечі, встановлене у I групі, демонструвало вірогідну кореляцію зі зменшенням вмісту інших літогенних чинників та свідчило про необхідність даного виду терапії при СКХ. Останнє відбувалося як за рахунок ліквідації ГКО, так і через вплив фармакологічної дії ЦС на сечові літогенні профілі.

Отже, було встановлено роль діабетичної ангіопатії та

Динамика экскреции цитрата в моче в течение лечения

| Группа    | Показник, ммоль/добу |               |             |               |             |               |            |               |
|-----------|----------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|------------|---------------|
|           | До лечения           |               | 14-я доба   |               | 30-я доба   |               | 90-я доба  |               |
|           | Нефростома           | Михурова сеча | Нефростома  | Михурова сеча | Нефростома  | Михурова сеча | Нефростома | Михурова сеча |
| I, n=21   | 1,91±0,14*           | 2,01±0,13*    | 2,19±0,11*  | 2,16±0,13*    | 2,45±0,1*   | 2,47±0,13*    | -          | 2,61±0,13*    |
| II, n=17  | 1,87±0,12*           | 1,94±0,14*    | 1,75±0,11*  | 1,86±0,13*    | 1,81±0,11*  | 1,90±0,14*    | -          | 1,93±0,10*    |
| III, n=16 | 1,89±0,10*           | 1,92±0,09*    | 1,67±0,10*  | 1,73±0,11*    | 1,79±0,10*  | 1,88±0,09*    | -          | 1,86±0,09*    |
| IV, n=15  | 2,08±0,12**          | 2,15±0,12**   | 2,10±0,09** | 2,17±0,10**   | 2,11±0,11** | 2,19±0,11**   | -          | 2,21±0,11**   |
| V, n=15   | 1,85±0,11*           | 1,93±0,16*    | -           | 1,84±0,15*    | -           | 1,72±0,16*    | -          | 1,75±0,14*    |
| VI, n=5   | 2,7±0,12*            | -             | 2,6±0,2*    | -             | 2,5±0,1*    | -             | 2,7±0,1*   | -             |

Примечания: \* –  $p < 0,001$ ; \*\* – статистически достоверный показатель по отношению к контрольной группе.

ГКО у углубленном обмене СК та оксалату з можливістю корекції у разі швидкого та повного відновлення уродинаміки у хворих з ДН та СКХ.

### ВИСНОВКИ

1. Аналіз результатів даного дослідження встановив, що за наявності уретеролітіазу в осіб із цукровим діабетом (ЦД) відбувалися суттєві зміни добових показників рН у формі монотонності кривої показників з вірогідно високою зсувом у бік закислення.

2. Сстійке порушення рН сечі є важливим маркером ек-

скреторної функції нирок за умов наявності УУ, ЦД та ДН. Сстійко кисла сеча відображає особливості перебігу уратного уролітіазу за умов ДН, свідчить про відсутність ізольованого порушення з боку ГКО та окреслює даний стан як двобічний.

3. Гіпоцитратурію було встановлено в усіх випадках СКХ, але у сечі осіб з ЦД показники екскреції цитрату виявлялися максимально низькими.

4. У хворих на ЦД та супутній уретеролітіаз спостерігаються значні розлади обміну сечової кислоти та оксалату з можливістю корекції у разі швидкого та повного відновлення уродинаміки малоінвазивними методами (ТУКЛ).

### Показатели уратно-оксалатного обмена у лиц с сахарным диабетом, подвергшихся малоинвазивному лечению по поводу уретеролитиаза А.Ю. Гурженко

**Цель исследования:** изучение состояния уратно-оксалатного обмена у лиц с уретеролитиазом и сопутствующим сахарным диабетом (СД), которым было проведено хирургическое удаление мочевых камней малоинвазивными методами.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 204 человека, из которых мужчин было 130 (63,7%), женщин – 74 (36,3%). Средний возраст составил 34,6±5,5 года. Пациенты были разделены на шесть клинических групп: I группа – лица с СД и МКБ, которым проводили ТУКЛ и терапию цитратными смесями (ЦС) per os (n=57); II группа – лица с СД и МКБ, которым проводили ТУКЛ без терапии ЦС (n=44); III группа – лица с СД и МКБ, которым проводили ЕУХЛ без терапии ЦС (n=32); IV группа – лица с МКБ без СД, которым проводили ТУКЛ без терапии ЦС (n=41); в V группу (контроль 1) вошли лица с СД, у которых произошло самостоятельное отхождение камней из мочеточника (n=18); в VI группу (контроль 2) – здоровые добровольцы без признаков патологии (n=12).

Диагноз мочекаменной болезни было верифицировано с помощью клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных методов исследования согласно протоколам МЗ Украины до и после дезинтеграции камней методом трансуретеральной контактной литотрипсии (ТУКЛ) и ЕУХЛ.

**Результаты.** Анализ указанных выше данных установил, что при наличии уретеролитиаза при СД имелись существенные изменения суточных показателей рН в форме монотонности кривой показателей с достоверно высоким сдвигом в сторону закисления. Устойчиво кислая моча отражает особенности течения уратного уролітіаза в условиях ДН, указывает на отсутствие изолированного нарушения со стороны ГКО и определяет данное состояние как двусторонний процесс. Гипоцитратурію было установлено во всех случаях МКБ, но в моче лиц с СД показатели экскреции цитрата оказывались максимально низкими.

**Заключение.** У больных сахарным диабетом и с сопутствующим уретеролитиазом наблюдаются значительные нарушения обмена мочевой кислоты и оксалата с возможностью коррекции и полного восстановления уродинамики с помощью процедуры ТУКЛ.

**Ключевые слова:** уретеролитиаз, сахарный диабет, ураты, оксалаты, малоинвазивные методы литотрипсии.

### Parameters of urate oxalate metabolism in people with diabetes mellitus who underwent minimally invasive treatment for ureterolithiasis A. Yu. Gurzhenko

**The aim of the study:** was to study the state of urate oxalate metabolism in patients with ureterolithiasis and concomitant diabetes mellitus, who underwent various methods of minimally invasive surgical treatment of urinary stones.

**Materials and methods.** The study involved 204 people, of which men were 130 (63,7%), women – 74 (36,3%), the average age was 34,6±5,5 years. The study groups were divided into VI clinical groups: I – individuals with diabetes and ureterolithiasis, who underwent TUCL and citrate per os (n=57); II – persons with DM and ureterolithiasis, who were TUCL (n=44); III – persons with DM and , who were administered by the ESWL (n=32); IV – persons with ureterolithiasis without DM, who underwent TUCL (n=41); V (control 1) – of the person with diabetes, who had an independent passage of stones from the ureter (n=18); VI (control 2) – healthy volunteers, with no signs of pathology (n=12).

The diagnosis of the ureterolithiasis was verified using clinico-anamnestic, laboratory and instrumental research methods according to the metabolic homeostasis protocols, before and after the disintegration of the stones by the method of transurethral contact lithotripsy (TUCL) and ESWL.

**Results.** Analysis of the above data showed that, in the presence of ureterolithiasis, there were significant changes in diurnal pH values in the form of monotony of the curve of indicators, with a significantly high shift towards acidification. Persistently acidic urine reflects the peculiarities of the urate urolythiasis in conditions of NAM, indicates the absence of an isolated violation by acute calculous obstruction and defines this state as a bilateral process. Hypocitraturia was established in all cases of ureterolithiasis, but in the urine of people with diabetes excretion rates of citrate were as low as possible.

**The conclusion.** In patients with diabetes mellitus and concomitant ureterolithiasis there are significant disruptions in the exchange of uric acid and oxalate, with the possibility of correction and complete restoration of urodynamics with the help of the TUCL procedure.

**Key words:** ureterolithiasis, diabetes mellitus, urates, oxalates, minimally invasive methods of lithotripsy.

## Сведения об авторе

Гурженко Андрей Юрьевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: andrey.gurzenko@gmail.com

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пасечников С.П., Сайдакова Н.О., Дмитришин С.П. Динамика эффективности та рівня організації спец. допомоги пацієнтам із сечокам'яною хворобою в Україні // Здоров'я чоловіки. – 2009. – № 1. – С. 164–171.
2. Habbig S., Beck B., Hope B. Nephrocalcinosis and urolithiasis children B // Kidney Int. – 2011. – Vol. 80 (12). – P. 1278–1291.
3. Бова Ф.С. Уролитаз та сахарний діабет. Особенності діагностики та лікування: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.23 – Урологія; 14.01.02 – Ендокринологія // Ф.С. Бова – М., 2010. – 21 с.
4. Дзярук В.С., Гайсенюк Ф.З. Патогенез, класифікація та лікування коралоподібного нефролітазу // Клініч. хірургія. – 1999. – № 1. – С. 48–49.
5. Ngo T.C., Assimos D.G. Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions // Rev. Urol. – 2007. – V. 9 (1). – P. 17–27.
6. Griffin M.D., Bergstralhn E.J., Larson T.S. Renal papillary necrosis – a sixteen-year clinical experience // J. Amer. Soc. Nephrol. – 1995. – V. 6. – P. 248–56.
7. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный нефролитаз. – М.: Медицина, 1995. – С. 36.
8. Переверзев А.С., Россихин В.В., Илюхин Ю.А., Ярославский В.Л. Камни почек и мочеочника. – Харьков, 2004. – 240 с.
9. Тиктинский О.Л., Калинина С.М. Пиелонефриты. – СПб.: Питер, 1996. – 238 с.
10. Штільвасер Л.М. Шляхи підвищення ефективності ранньої метафлактини з метою зниження частоти рецидивного каменеутворення у хворих на сечокам'яну хворобу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 – Урологія // Л.М. Штільвасер. – К., 2004. – 22 с.
11. Авдошин В.П., Андришин М.И., Исрафилов М.Н. и соавт. Лечение и метафилактика уратного и смешанного уролитиаза // Урология. – 2012. – № 3. – С. 7–10.
12. Кабак Ю.А. Профилактика рецидивного кальций-оксалатного уролитиазу с учетом состояния метаболизма щавлевой кислоты та антиоксидантної системи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 – Урологія. – К., 2011. – 20 с.
13. Asplin J.R., Coe F.L. Hyperoxaluria in Kidney Stone Formers Treated With Modern Bariatric Surgery // J.Urol. – 2007. – № 1. – P. 565–569.
14. Monico C.G., Milliner D.S. Genetic determinants of urolithiasis // Nat. Rev. Nephrol. – 2011. – Vol. 8 (3). – P. 151–162.
15. Дедов И.И., Курбатов Д.Г. и соавт. Урологические и андрологические заболевания при сахарном диабете // Урология. – 2009. – № 4. – С. 74–79.
16. Довлатян А.А., Касабов А.В. Острый пиелонефрит при сахарном диабете // Урология. – 2003. – № 6. – С. 20–24.
17. Sobel J.D. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses // Infect. Clin. North. Amer. – 1997. – V. 11. – P. 531–49.
18. Ooi S.T., Frazee L.A., Gardner W.G. Management of asymptomatic bacteriuria in patient with diabetes mellitus // Ann. Pharmacother. – 2004. – V. 38. – P. 490–493.
19. Stapleton A. Urinary tract infections in patient with diabetes // Amer. J. Med. – 1997. – V. 113 (Suppl. 1A). – P. 72–75.

## ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

*Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця*

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID - це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їхньої дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID id».

У реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password2 (Пароль)», «Confirm password».

У перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. **Персональна** електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Не можна створювати нового профілю з тією самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong», приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до

персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме – новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ідентифікатора ORCID знаходиться у лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.



# Клінічні прояви порушень репродуктивного здоров'я і якість життя у жінок фертильного віку в умовах коморбідності при субклінічному гіпотиреозі

Л.М. Варченко

Київський міський клінічний ендокринологічний центр

**Мета дослідження:** оцінювання клінічних проявів порушень репродуктивного здоров'я та рівня якості життя (ЯЖ) у жінок репродуктивного віку при високій коморбідності на тлі субклінічного гіпотиреозу (СГТ) і маніфестного гіпотиреозу (МГТ).

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 113 випадків СГТ (1-а група) і 65 випадків МГТ (2-а група) у жінок репродуктивного віку. Діагноз гіпотиреозу встановлено на підставі даних анамнезу, фізикального обстеження, УЗД щитоподібної залози та визначення у крові рівнів тиреотропного гормону і вільного тироксину методом електролюмінесценції.

**Результати.** Оцінювання ЯЖ за допомогою опитувальника MOS SF-36 проведена у жінок репродуктивного віку з СГТ на тлі високого (61,9%) рівня порушень менструального циклу, гінекологічних (74,3%) та екстрагенітальних (82,3%) захворювань, що свідчить про високу коморбідність. Виявлено переважно середні показники ЯЖ майже за всіма шкалами, окрім емоційного функціонування.

У жінок з МГТ при вкрай високій коморбідності (у 100% випадків) показники ЯЖ виявились зниженими і тільки за шкалою «біль» – у межах середнього рівня.

**Заключення.** Отримані дані дають можливість рекомендувати визначення показників якості життя у жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом у практиці гінеколога як інтегральну характеристику здоров'я.

**Ключові слова:** субклінічний гіпотиреоз, порушення менструального циклу, коморбідні стани, якість життя, опитувальник MOS SF-36, інтегральні показники здоров'я.

Установлено, що дисбаланс тиреоїдних гормонів, навіть незначний при субклінічному гіпотиреозі (СГТ), призводить до розвитку і прогресування серйозних метаболічних і структурно-функціональних порушень у всіх без винятку тканинах, органах і системах організму [8, 12]. Клінічно це проявляється як екстрагенітальними, так і гінекологічними захворюваннями, у тому числі порушеннями менструального циклу (МЦ), що мають як безпосередні, так і опосередковані спільні патогенетичні ланки вже при СГТ і, особливо, при маніфестному гіпотиреозі (МГТ). Така взаємозалежність у сучасній літературі означена як коморбідність [4, 5], а в англійській літературі застосовують термін «мультиморбідність» [6, 7].

В аспекті коморбідності актуалізується потреба у поглибленому вивченні СГТ, частота якого на популяційному рівні постійно підвищується [3, 11], а число порушень МЦ на тлі посилення гормонального дисбалансу у жінок репродуктивного віку з означеним патологічним станом досягає 22–25%, значно зростаючи при МГТ – до 35–40% [9]. Разом з оцінюванням клінічних, лабораторних та інструментальних характеристик у жінок репродуктивного віку усе більшої актуальності набуває і оцінка їхньої якості життя

(ЯЖ) як інтегрального показника фізичного, психологічного і соціального компонентів здоров'я [14].

**Мета дослідження:** оцінювання клінічних проявів порушень репродуктивного здоров'я та рівня ЯЖ у жінок репродуктивного віку при високій коморбідності на тлі СГТ і МГТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано 113 випадків СГТ (1-а група) і 65 випадків МГТ (2-а група) у жінок репродуктивного віку. Діагноз гіпотиреозу встановлено на підставі даних анамнезу, фізикального обстеження, УЗД щитоподібної залози (ЩЗ) на апараті Philips HD-11 XE та визначення у крові рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) і вільного тироксину ( $T_4$ ) методом електролюмінесценції на апараті Cobas c 411 Roche Diagnostics GmCH (Німеччина). Діагноз СГТ встановлювали за рівнів ТТГ у крові у межах 2,5–4,0 мкМО/мл [10], нормальних показників рівнів  $T_4$  і відсутності структурних змін ЩЗ.

Для оцінювання ЯЖ використовували універсальний опитувальник Medical Outcomes Study Short Form-36 (MOS SF-36) [13] у зв'язку з можливістю його застосування у пацієнтів з різними нозологічними проявами, що особливо важливо при коморбідних станах [1, 2]. Водночас він характеризується високою чутливістю, є досить ефективним, коротким, доступним і зручним у використанні. Опитувальник складається з 11 розділів, результати відображаються у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами:

- фізичне функціонування (PF);
- рольове функціонування (RF);
- біль (BP);
- загальне здоров'я (GH);
- життєспроможність (VT);
- соціальне функціонування (SF);
- емоційне функціонування (RE);
- психологічне здоров'я (MH).

Чим вища оцінка у балах, тим краща ЯЖ. Окрім того, усі шкали опитувальника мають два показники: фізичний компонент здоров'я (ФК) і психічний компонент (ПК).

Оцінка 0–20 балів розцінюється як низький показник, 21–40 балів – знижений, 41–60 балів – середній, 61–80 – підвищений, а 81–100 балів – високий показник ЯЖ.

Статистичне оброблення результатів виконано за допомогою додатку MF Excel 2003 і статистичного пакета MedStat (версія 1.20). Достовірність даних для незалежних вибірок обчислювали з використанням t-критерію Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок 1-ї групи становив  $27,93 \pm 0,96$  року, 2-ї групи –  $28,61 \pm 1,02$  року ( $p > 0,05$ ). Тривалість гіпотиреозу з моменту його виявлення у жінок 1-ї групи –  $4,1 \pm 0,8$  року, 2-ї групи –  $5,9 \pm 1,3$  року ( $p > 0,05$ ).

Рівень ТТГ у крові жінок 2-ї групи більше ніж у 8 разів

перевищував показник у жінок 1-ї групи (відповідно  $25,02 \pm 4,6$  мМО/мл і  $2,98 \pm 0,32$  мМО/мл;  $p < 0,001$ ). Уміст  $T_4$  навпаки, у 1-й групі майже у 2,5 разу вищий ( $1,12 \pm 0,21$  нг/мл;  $p < 0,001$ ), ніж у жінок 2-ї групи ( $0,46 \pm 0,18$  нг/мл;  $p < 0,001$ ).

УЗД ШЗ у жінок 1-ї групи тільки у 8 випадках (7,8%) виявило зміни у формі зниженої ехогенності та ехогенної неоднорідності. Водночас у всіх жінок 2-ї групи разом з наведеними вище ознаками виявлено вогнищеві та дифузні зміни і кістозні утворення у залозі.

Аналіз частоти порушень МЦ засвідчив, що у 70 жінок (61,9%) з СГТ виявляли: опсоменорею (21 пацієнтка – 18,6%), олігоменорею (19 пацієнток – 16,8%), аменорею (10 пацієнток – 8,8%), дисменорею (13 пацієнток – 11,5%), мено- і метрорагію (7 пацієнток – 6,2%). Натомість частота порушень у жінок з МГТ (2-а група) становила 96,9% (63 жінки). Підвищення стосувалось усіх без винятку форм порушень.

Якщо у 84 жінок (74,3%) 1-ї групи разом з функціональними порушеннями МЦ виявляли і органічні гінекологічні захворювання, то у жінок 2-ї групи цей показник становив 64 жінки (98,5%). У 28 жінок (24,8%) 1-ї групи виявлено поєднання декількох проявів патологічних станів репродуктивної системи, а при МГТ (2-а група) такі поєднання виявлено у 48 жінок (73,8%).

Частота безплідності у жінок 1-ї групи становила 9,7% (11 пацієнток), а у 2-ї групі – 20,0% (13 пацієнток). Вивчення рівня екстрагенітальної, позатиреоїдної патології виявило, що у 93 жінок (82,3%) 1-ї групи і в усіх 65 жінок (100%) 2-ї групи були діагностовані захворювання серцево-судинної, нервової, сечовидільної систем, психоемоційні порушення та порушення інших органів і систем (травного тракту, печінки, підшлункової залози, очей).

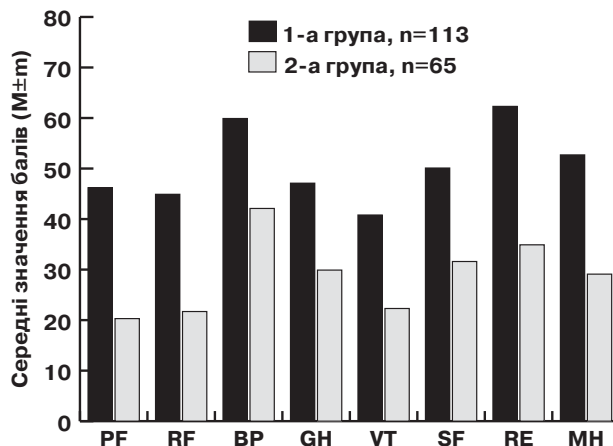
Висока коморбідність у жінок з СГТ та вкрай висока – у жінок з МГТ спонукала оцінити ЯЖ у пацієнток обох груп як інтегрального показника стану їхнього здоров'я.

Результати тесту MOS IF-36 у жінок з СГТ (1-а група) і МГТ (2-а група) відображені на гістограмі (мал. 1).

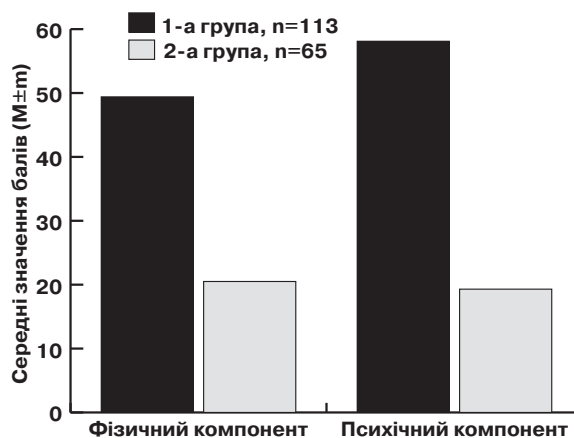
У групі жінок з СГТ спостерігалися середні показники ЯЖ за 7 шкалами, і тільки за шкалою емоційного функціонування – підвищений показник. З поглибленням коморбідних проявів у жінок з МГТ показники ЯЖ достовірно знижувалися, а за шкалою «біль» знаходилися у межах середнього рівня. Значення загальних показників фізичного і психічного компонентів здоров'я наведені на гістограмі (мал. 2).

У жінок з МГТ виявлено знижений рівень фізичного і низький – психічного компонентів здоров'я, натомість у жінок з СГТ обидва компоненти ЯЖ знаходилися у межах середніх значень. Щодо фізичного компонента здоров'я – у жінок обох груп відзначено обмеження у виконанні повсякденних фізичних навантажень, що вимагало додаткових зусиль та часу для здійснення звичної роботи. Усі ці зміни у більшості випадків спричинили зниження самооцінки жінок щодо власного здоров'я, в тому числі і порівняно зі своїми знайомими.

Показники ЯЖ у жінок з МГТ достовірно знизилися у порівнянні з жінками із СГТ внаслідок поглиблення негативної самооцінки за досліджуваними показниками. Схожі погіршення відзначали жінки обох груп і в показниках психічного компонента ЯЖ. Так, жінки з СГТ рідко почували себе бадьорими, часто сильно нервували, почувалися невдоволеними, рідко – спокійними, повними сил і енергії. Усе це більшою або меншою мірою створювало перешкоди для спілкування з оточуючими. Жінки часто були засмученими, втомленими і рідко щасливими. Що стосується емоційного функціонування, то жінки з СГТ зазначали необхідність скорочення часу на виконання звичної роботи, виконували її в менших об'ємах, ніж планували, та з меншою акуратністю.



Мал. 1. Показники ЯЖ у жінок репродуктивного віку з різною вираженістю гіпотиреозу



Мал. 2. Рівень фізичного і психічного компонентів здоров'я у жінок репродуктивного віку з різною вираженістю гіпотиреозу

Український високий рівень коморбідності у жінок з МГТ супроводжувався достовірним зниженням усіх показників ЯЖ.

## ВИСНОВКИ

Субклінічний гіпотиреоз (СГТ) у жінок репродуктивного віку в 61,9% випадків супроводжується порушеннями менструального циклу (олігоменорея, опсоменорея, аменорея, дисменорея, метро- і менорагія) і органічними проявами гінекологічних захворювань. Загалом патологічні стани репродуктивної системи спостерігаються у 74,3% жінок з означеною тиреоїдною патологією.

Порушення у генітальній сфері супроводжуються коморбідною патологією високого ступеня у 82,3% жінок при СГТ.

Означені порушення у генітальній та екстрагенітальній сфері за посилення гіпотиреозу у пацієнток з маніфестним гіпотиреозом (МГТ) фіксували у всіх жінок, що є ознакою вкрай високої коморбідності.

Високий рівень коморбідності у жінок репродуктивного віку з СГТ зумовлює значне погіршення показників якості життя (ЯЖ) переважно до середнього рівня, а у жінок з МГТ при вкрай високій коморбідності – переважно до зниженого рівня.

Оцінка рівня ЯЖ може бути використана як інтегральний показник стану здоров'я у жінок репродуктивного віку у практиці гінеколога під час виявлення СГТ та МГТ.

**Клинические проявления нарушений репродуктивного здоровья и качество жизни у женщин фертильного возраста в условиях коморбидности при субклиническом гипотиреозе**  
Л.М. Варченко

**Цель исследования:** оценка клинических проявлений нарушений репродуктивного здоровья и качества жизни (КЖ) у женщин репродуктивного возраста при высокой коморбидности на фоне субклинического гипотиреоза (СГТ) и манифестного гипотиреоза (МГТ).

**Материалы и методы.** Проанализированы 113 случаев СГТ (1-я группа) и 65 случаев МГТ (2-я группа) у женщин репродуктивного возраста. Диагноз гипотиреоза установлен на основании данных анамнеза, физического обследования, УЗИ щитовидной железы и определения в крови уровней тиреотропного гормона и свободного тироксина методом электролюминесценции.

**Результаты.** Оценка КЖ с помощью опросника MOS SF-36 проведена у женщин репродуктивного возраста с СГТ на фоне высокого (61,9%) уровня нарушений менструального цикла, гинекологических (74,3%) и экстрагенитальных (82,3%) заболеваний, что свидетельствует о высокой коморбидности. Выявлено преимущественно средние показатели КЖ почти по всем шкалам, кроме эмоционального функционирования.

У женщин с МГТ при крайне высокой коморбидности (в 100% случаев) показатели КЖ оказались сниженными и только по шкале «боль» – в пределах среднего уровня.

**Заключение.** Полученные данные дают возможность рекомендовать определение показателей качества жизни у женщин репродуктивного возраста с субклиническим гипотиреозом в практике гинеколога как интегральную характеристику здоровья.

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, нарушения менструального цикла, коморбидные состояния, качество жизни, опросник MOS SF-36, интегральные показатели здоровья.

**Clinical manifestations of reproductive health and life quality in fertile age women with subclinical hypothyroidism in conditions of comorbidity**  
L.M. Varchenko

**The objective:** to evaluate the clinical manifestations of reproductive health and quality of life (QOL) disorders in women of reproductive age with high comorbidity against subclinical hypothyroidism (SHT) and manifest hypothyroidism (MHT).

**Materials and methods.** 113 cases of SHT (1st group) and 65 cases of MHT (2nd group) in women of reproductive age were analyzed. The diagnosis of hypothyroidism is established on the basis of data of anamnesis, physical examination, ultrasound of the thyroid gland and determination of thyroid-stimulating hormone levels and free thyroxine in the blood by electrochemoluminescence.

**Results.** Assessment of QoL using the MOS SF-36 questionnaire was performed in women of reproductive age with SHT, with a high (61.9%) level of menstrual irregularities, gynecological (74.3%) and extragenital (82.3%) diseases, which indicates High comorbidity. It was revealed mainly the average values of QoL on almost all scales, except for emotional functioning.

In women with MHT, with extremely high comorbidity (in 100% of cases), the QL values were reduced and only on the scale of "pain" – within the average.

**The conclusion.** The data obtained make it possible to recommend the definition of quality of life indicators in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism in the practice of a gynecologist as an integral characteristic of health.

**Key words:** subclinical hypothyroidism, menstrual irregularities, comorbid conditions, quality of life, MOS SF-36 questionnaire, integral health indicators.

**Сведения об авторе**

Варченко Леся Михайловна – Киевский городской клинический эндокринологический центр, 01034, г. Киев, ул. Рейтарская, 22; тел.: (044) 235-29-65, (097) 910-01-37. E-mail: turyan2002@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Безкоровайна Т.О. Оцінка якості життя та емоційного стану пацієнтів з первинним гіпотиреозом [Текст] / Т.О. Безкоровайна; наук. кер. Л.С. Бабінець // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 21–22 квітня 2016 р. / Н.В. Деміхова. – Суми: СумДУ, 2016. – Т. 2. – С. 33–34.
2. Оцінка показників якості життя у хворих з коморбідною патологією [Текст] / О.В. Бабенко, В.Л. Шапо, А.О. Несен, І.А. Валентинова // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 21–22 квітня 2016 р. / Н.В. Деміхова. – Суми: СумДУ, 2016. – Т. 2. – С. 33.
3. Пирс С., Разви С. Субклинический гипотиреоз: практические рекомендации / Перевод В.В. Фадеева // Thyroid international. – 2012. – № 1. – С. 3–9.
4. Фадеев Г.Д. Коморбідність і високі кардіоваскулярні ризики – ключові питання сучасної медицини / Г.Д. Фадеев, О.Є. Гріднев, А.О. Несен [та ін.] // Украинский терапевтический журнал. – 2013. – № 1. – С. 102–107.
5. Фадеев Г.Д. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх органів / Г.Д. Фадеев, А.О. Несен // Украинский терапевтический журнал. – 2015. – № 2. – С. 7–15.
6. Campbell-Scherer D. (2010) Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. Evid. Based Med., 15 (6): 165–166.
7. Caughey G.E., Roughton E.E. (2011) Multimorbidity research challenges:

where to go from here Journal of Comorbidity, 1: 8–10.8.

8. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / [J.R. Garber, R.H. Cobin, H. Gnarib et al.] // Endocr Pract. – 2012. – P. 988–1028.

9. Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güzlü F, Özmen B. The prevalence of hyperprolactinemia in overt and subclinical hypothyroidism. Endocr J. 2010; 57(12): 1011–5. doi: 10.1507/endocrj.K10E-215

10. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014 3:76–94.

11. Rodondy N., den Elzen W.P., Bauer D.C. et al. Thyroid Studies

Collaboration Subclinical Hypothyroidism an the risk of coronary Heart Disease and Mortality // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 1365–13749.

12. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011;21:1081–1125.

13. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36): I. conceptual framework and item selection. Medical Care. 1992;30(6):473–483. doi: 10.1097/00005650-199206000-0000214.

14. Warkentin L.M., Das D., Majumdar S.R., Johnson J.A., Padwal R.S. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Obesity Reviews. 2014; 15(3): 169–182. doi: 10.1111/obr.12113.

Статья поступила в редакцию 19.06.17

# Лікування нетипових форм прогресуючої варикозної хвороби вен у вагітних (варикоз вен пахвинного каналу)

**В.М. Антонюк-Кисіль<sup>1</sup>, І.Я. Дзюбановський<sup>2</sup>, В.М. Єнікеєва<sup>1</sup>, С.І. Лічнер<sup>1</sup>, В.М. Липний<sup>1</sup>, М.В. Семенюк<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>КЗ «Рівненський обласний перинатальний центр»

<sup>2</sup>ТОВ «ЛОКЕ», м. Рівне

<sup>3</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»

**Мета дослідження:** розроблення і впровадження використання даних дуплексного сканування у безпечному лікуванні різних форм первинного прогресуючого варикозного розширення вен пахвинного каналу (ППВРВПК) у II–III триместрах вагітності.

**Матеріали та методи.** На базі комунального закладу «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради з початку 2013 р. до січня 2017 р. включно народжували 14 093 пацієнтки. З них у 825 (5,85%) діагностували прогресуючу первинну мультифокальну варикозну хворобу нижніх кінцівок C2-4s, Er, As, r, Pr (клінічний клас за класифікацією CEAP: C2 – у 250, C3 – у 566, C4 – у 9 вагітних), промежини і зовнішніх статевих органів та пахвинного каналу і їхнє поєднання. У 196 (23,76%) вагітних дана патологія була виявлена до першої вагітності, у 401 (48,6%) пацієнтки – під час вагітності, а у 228 (27,64%) пацієнток – при наступних вагітностях (дві і більше).

**Результати.** Проаналізовано дані хірургічного лікування 54 вагітних, які дали згоду на проведення операції згідно з розробленими нами показаннями та методами у II–III триместрах з ППВРВПК, як з ізольованою його формою, так і у поєднанні з мультифокальним розширенням вен нижніх кінцівок, зовнішніх статевих органів та промежини. Основним доступним малотравматичним неінвазійним методом дослідження вен у вагітних для встановлення з високою достовірністю діагнозу та отримання інформації про результати лікування у післяопераційний період є дуплексне сканування. Прооперовано 54 вагітні з позитивним результатом лікування у всіх пацієнток. Ускладнень з боку як плодів, так і вагітних не зафіксовано, про що свідчать стабільні у межах норми показники кардіотокографії плодів, кровотоку в артеріях пуповини, середньомозковій артерії плодів та внутрішніх клубових артеріях вагітних у післяопераційний період за даними дуплексного сканування.

**Заключення.** Під час аналізу результатів хірургічного лікування підтверджена висока (100%) безпечність його для плоду і вагітної зі 100% позитивним клінічним результатом у післяопераційний період.

**Ключові слова:** первинне прогресуюче варикозне розширення вен пахвинного каналу (ППВРВПК), дуплексне сканування вен, хірургічне лікування ППВРВПК у вагітних.

Однією з нетипових форм варикозного розширення вен є прогресуюче варикозне розширення вен круглої зв'язки матки, яке трапляється у 5% випадків [1]. Його можуть діагностувати як самостійне захворювання, що проявляється імітацією пахвинної грижі, і як джерело формування варикозу зовнішніх статевих органів. У доступній закордонній літературі описується дуже мало випадків даної патології. Наво-

дяться випадки, які імітують складну пахвинну грижу під час вагітності або у післяпологовий період [2–4]. Опис варикозного розширення вен пахвинного каналу майже не зустрічається у вітчизняній літературі, тим більше його лікування, особливо у вагітних. Є лише невеличка робота, яка детально пов'язана із даною проблемою [5].

Дану патологію пов'язують із венозним рефлексом унаслідок венозного застою у системі клубових вен, зумовленого вагітною маткою [6–8]. Венозна гемодинаміка у системі клубових вен є надзвичайно динамічною і складною для її вивчення (особливо під час вагітності), водночас важливою для розуміння цієї проблеми. Єдиним безпечним до певної міри методом вивчення венозної системи у жінок під час вагітності на сьогодні є дуплексне сканування [6, 8, 18].

Для розуміння формування цієї патології виникла необхідність у детальному вивченні з урахуванням рідкісних варіантів анатомії венозної системи пахвинного каналу. У працях школи В.Н. Шевкуненко, присвячених вивченню венозних сплетень таза, зазначено, що різновиди в будові цього відділу венозної системи пов'язують зі ступенем редукції первинної венозної клоачної системи, оскільки дистальний відділ кишечника і тазові відділи сечостатевої системи розвинулися з існуючої колись клоаки, що мала єдину венозну сітку [9, 10]. Диференціювання цих органів і їхніх функцій супроводжувалося природно і диференціюванням їхніх венозних систем.

Отже, у випадку крайнього ступеня редукції первинної венозної клоачної сітки спостерігається максимальне роз'єднання цих систем і протилежне виникає у разі затримки редукції. Аналогічна ситуація спостерігається у системі *pl.uterovaginalis* у жінок. Це заплутана і не цілком систематизована мережа вен, які пересікаються, зосереджуються навколо матки, включає безліч з'єднаних сплетень. Ця дуже щільна венозна сітка розташована як шунт у стегново-клубово-нижньопорожнистій системі, тому хвороба в одному сплетенні може вплинути на інше. Недостатність або повна відсутність венозних клапанів дозволяє двонаправлений кровотік. Особливістю цієї венозної системи є її здатність адаптуватись до певних умов, зокрема під час вагітності [11].

При крайньому ступені редукції первинної венозної сітки в цій системі венозний відтік від внутрішніх статевих органів здійснюється переважно по венах яєчників, у той самий час при затримці редукції має місце багато шляхів відтоку. Установлено, що в одних випадках *pl.uterovaginalis* має сітчасту будову і велику кількість зв'язків із парієтальними венами і з венами сусідніх органів (затримка редукції первинної венозної сітки), в інших випадках вени сечостатевого сплетення мають форму ізольованих стволів із дуже невеликою кількістю анастомозів між ними і зв'язків із венами сусідніх органів (крайній ступінь редукції первинної венозної системи).



Згідно з нормальною анатомією, у пахвинному каналі жінок знаходиться кругла зв'язка матки (*lig.teres uteri*), *nn.ilioinguinalis*, *v. a. spermaticus ext.* Поряд з круглою зв'язкою матки знаходиться зарощений піхвовий відрізок очеревини, що нагадує своїм виглядом зв'язку, периферійний кінець якої досягає верхньої частини великої статевої губи. Д.Н. Лубоцький (1953) описав наявність *v.semiastrag* у жінок, яка дренує кров від круглої зв'язки матки і статевих губ [12]. У праці Е. Balian і співавторів за даними дуплексного сканування зазначено, що вена круглої зв'язки з'єднує з одного боку матково-яєчникову систему, а з іншого – поверхневу епігастральну вену, або зовнішню клубову вену, або обидві. *Pl.uterovaginalis* з'єднується через анастомози тазових сплетень, власне, через вени круглої зв'язки із венами передньої черевної стінки [11]. І.Д. Кіратовський (1989) [13] вказав на наявність так званої вени-анастомози (*v.semiastragica*), яка анастомозує між *plexus pampiniformis*, що діагностують у чоловічої статі під час варикоцеле, що схоже, на нашу думку, на варикоз пахвинного каналу у жінок, з *v.epigastrica int.* гілкою початкового відділу зовнішньої клубової вени у якості потужної анастомотичної венозної дуги між *pl.pampiniformis* і системою зовнішньої клубової вени.

Окрім того, в 1/4 випадків (В.В. Воробйов) від *v.epigastrica inf.* відходить *v.obturatoria*. Анастомози між гілками внутрішньої клубової вени (*v.obturatorica*) та гілками зовнішньої клубової вени (*v.epigastrica int.*) відзначені в роботах Г.Ф. Іванова (1949) [14]. Тому виникнення патологічного рефлюксу із системи клубових вен у ці гілки, які не часто виявляються у жінок і проявляються в основному під час вагітності, призводить до формування їхнього варикозного розширення.

Розглядаючи варикозну хворобу як поліетіологічне захворювання з каскадом причин, що запускається під час вагітності, як період найбільшого навантаження на системи й органи у жінки у I та II триместрах за рахунок гормональних змін в організмі жінки – великі цифри прогестерону, який впливає на стан венозної стінки, гіперволемія – збільшення об'єму циркулюючої крові на 40–50%, відносний фізіологічний стаз у нижніх кінцівках за рахунок збільшення артеріального кровотоку до 5 разів у матці і відповідно крововідтоку по внутрішніх клубових венах, спадкової схильності до виникнення варикозної хвороби нижніх кінцівок призводить до її розвитку і прогресування у вагітних. У певній кількості вагітних у III триместрі, окрім вище перерахованих причин, додається екстравазальна періодична позиційна компресія збільшеною маткою нижньої порожнистої вени і/або клубових вен, що призводить до швидкого прогресування варикозного розширення підшкірних вен [15, 16].

**Мета дослідження:** розроблення і впровадження використання даних дуплексного сканування у безпечному лікуванні різних форм первинного прогресуючого варикозного розширення вен пахвинного каналу (ППВРВПК) у II–III триместрах вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі комунального закладу «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради з початку 2013 р. до січня 2017 р. включно народжували 14 093 пацієнтки. З них у 825 (5,85%) діагностували прогресуючу первинну мультифокальну варикозну хворобу нижніх кінцівок С2-4s, Ер, Аs, р, Рr (клінічний клас за класифікацією СЕАР: С2 – у 250, С3 – у 566, С4 – у 9 вагітних), промежини і зовнішніх статевих органів та пахвинного каналу і їхнє поєднання. У 196 (23,76%) вагітних дана патологія була виявлена до першої вагітності, у 401 (48,6%) пацієнтки – під час вагітності, а у 228 (27,64%) пацієнток – при наступних вагітностях (дві і більше).

Анамнестично в обстежених пацієнток у 90,1% випадків захворювання було спадковим, у 7,9% випадків запідозрили недиференційовану дисплазію сполучної тканини.

Із 825 вагітних із варикозним розширенням підшкірних вен у 719 (87,15%) пацієнток скарги були зумовлені клінічними проявами захворювання (варикозні конгломерати на нижніх кінцівках, промежині і статевих губах, набряки, судоми, важкість у нижніх кінцівках та промежині і ін.), у той самий час 106 (12,85%) пацієнток в основному турбували косметичні прояви захворювання – особливо наявність розширених внутрішньошкірних, підшкірних вен, ретикулярних вен на відкритих поверхнях кінцівок (гомілки, стопи, підколінна ділянка), на зовнішніх статевих органах. У 659 (79,9%) пацієнток спостерігалось прогресування варикозної хвороби протягом усієї вагітності. Найчастіше прогресування варикозної хвороби у 569 (68,9%) пацієнток відзначали у II триместрі вагітності.

Згідно з Українським Консенсусом з лікування пацієнтів з варикозною хворобою нижніх кінцівок (2005) у вагітних використали другий рівень діагностики – дуплексне сканування [17]. Даний метод не є інвазивним, не спричиняє явних ятрогенних ускладнень як з боку вагітної, так і плода. Було обстежено 768 (93,1%) пацієнток, а 268 (34,9%) пацієнткам протягом вагітності дуплексне сканування за клінічними показаннями виконували неодноразово. Цей метод дослідження надав майже всі дані, необхідні для встановлення діагнозу, можливості оцінити динаміку процесу і вибрати стратегію подальшого лікування.

Окрім того, В-режим візуалізує венозну структуру, що допомогло визначити траєкторію інтрафасціальних шляхів варикозних вен і точно їх локалізувати. Він дозволив оцінити анатомію венозної системи, визначити прохідність і стан клапанного апарату різних сегментів поверхневих, глибоких вен, виявити неспроможність клапанів підшкірних і перфорантних вен, диференціювати венозні й артеріовенозні мальформації. Причиною необхідності детального вивчення прогресуючого варикозного розширення підшкірних вен зовнішніх статевих органів, вен пахвинного каналу, промежини під час вагітності стала неефективність консервативної терапії у лікуванні даної патології. Для цього потрібно було з'ясувати особливості у розвитку варикозного процесу під час вагітності у наведених вище венозних басейнах і як цьому запобігти з мінімальним негативним впливом на перебіг вагітності, розвиток плода, пологового і післяпологового періодів. Постає питання у виборі активних безмедикаментозних безпечних методів лікування, яким, на нашу думку, є хірургічне втручання у II або III триместрах вагітності.

УЗД (дуплексне сканування) венозної системи нижніх кінцівок, клубових вен, вен пахвинних каналів 768 (93,09%) пацієнткам проводили за допомогою апарату LANWIND MIRROR II з лінійним датчиком з частотою 8–10 МНЗ у положенні лежачи і стоячи (ортостазі). Для безпечного проведення (запобігання аортокавальному синдрому, синдрому нижньої порожнистої вени) дослідження у 78% вагітних виконували у положенні лежачи на лівому боці під кутом 30 градусів. Також проводили так звану пробу з екстравазальною компресією протягом 5 хв варикозних вен у проекції зовнішнього пахвинного кільця у 62 вагітних з ППВРВПК, яке поширилося за його межі, імітуючи їхню перев'язку. Вивчали можливі зміни венозної гемодинаміки у системі вен органів, з яких виникали рефлюкси. Оцінювали, чи не погіршувалась венозна гемодинаміка, чи не наростало повнокров'я у цих венозних басейнах, особливо у матці, і чи не було впливу на стан плода. Дуплексне сканування виконували переважно (78% пацієнток) у другій половині дня, коли посилюються клінічні симптоми гемодинамічних порушень у венозній системі (відчуття важкості у нижніх кінцівках, промежині, набряки, парестезії) [18, 19]

Результати дуплексного сканування, отримані під час дослідження, у 95% випадків підтверджені даними клінічного огляду пацієнток. Вивчали вплив різних форм даної ве-

нозної патології на стан плода до операції і після її проведення. Для цього використали комплекс показників кардіотокографії (базальна частота серцевих скорочень, амплітуда варіабельності базального ритму, наявність децелерації, акселерації і їхню частоту за критеріями Доуса–Редмана), швидкість кровотоку в артеріях пуповини, центральній мозковій артерії плода та внутрішніх клубових артеріях матері шляхом дуплексного сканування.

Крім того, уперше прицільно розпочали вивчення частоти і форм ВРВПК шляхом дуплексного сканування вен пахвинного каналу у вагітних пацієнток. Виявили існування як ізольованої форми ППВРВПК, так і поєднаної з варикозною хворобою нижніх кінцівок, промежини, зовнішніх статевих органів. Вивчили джерела формування варикозного розширення вен пахвинного каналу та їхню участь у формуванні варикозного розширення вен зовнішніх статевих органів.

Метою дуплексного сканування було не тільки з'ясування джерел ППВРВПК, але можливості хірургічної корекції даної патології з визначенням безпечного об'єму оперативного втручання для активної безмедикаментозної профілактики акушерських ускладнень (геморагічних, тромбоемболічних, тромбофлебетичних) під час вагітності, пологів і у післяпологовий період.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення ППВРВПК з'ясували, що дана патологія виявлена в 11,2% вагітних із варикозним розширенням вен і у 0,61% тих, що народжували у перинатальному центрі, тобто у 86 пацієнток. Із 86 пацієнток з ППВРВПК у 36 (41,86%) вагітних ППВРВПК поширювалось за межі пахвинного каналу через зовнішнє пахвинне кільце і формувало варикоз зовнішніх статевих органів (32 з них мали двоє та більше пологів), у 24 (27,9%) пацієнток діагностовано у формі ізольованого варикозного розширення вен, яке не виходило за межі пахвинного каналу (19 із них народжували вперше), у 22 (25,58%) пацієнток – поєднувалось із варикозним розширенням вен нижніх кінцівок, промежини і зовнішніх статевих органів, а у 4 (4,65%) вагітних, що мали 4 і більше вагітностей, – як причина несафенного варикозного розширення вен нижніх кінцівок.

Найчастіше (72,09%) виявляли одностороннє ураження вен пахвинного каналу. У 72 (83,72%) пацієнток ППВРВПК виникало у лівому пахвинному каналі. Двобічне ураження пахвинних каналів діагностовано у 16 (18,60%) випадках. При цілеспрямованому проведенні дуплексного сканування пахвинних каналів у 86 пацієнток виявили наявність варикозних конгломератів у формі «черв'яків у футлярі» із наявністю розширеної дренажної вени круглої зв'язки (мал. 1) [2, 18]. Найчастіше у 28 (32,56%) вагітних джерелом їхнього формування були поєднані венозні гілки, які входили через внутрішнє пахвинне кільце від матки і яєчника, або від кута матки – у 28 (32,56%) обстежених, рідше – тільки від яєчника – у 20 (23,25%) випадках і значно рідше – від зовнішньої клубової вени – у 10 (11,62%) пацієнток.

У 86 вагітних ППВРВПК мало різні клінічні прояви. Це залежало від діаметра варикозного розширення вен та поширення їх по пахвинному каналу. У 12 пацієнток ППВРВПК діагностували як знахідку, виявлену під час дуплексного сканування, що не проявлявся клінічно. Це найбільш характерне для двобічного характеру варикозного розширення вен пахвинного каналу, коли одна із сторін клінічно проявлена і підтверджена даними дуплексного сканування, а інша – клінічно себе не проявляє, тільки фіксується під час УЗД. Венозний пучок, за даними дуплексного сканування, на виході із зовнішнього пахвинного каналу діаметром до 10 мм виявили у 24 (27,9%) пацієнток; більше 10 мм, що виходить

за межі зовнішнього пахвинного кільця, діагностовано у 38 (44,18%) вагітних. Тільки за наявності пучка варикозно розширених вен пахвинного каналу діаметром більше 10 мм, що виходять за межі зовнішнього пахвинного кільця, під час огляду виявили наявність у цій ділянці припухлості, яка незначно збільшувалася при виконанні проби Вальсальви і була схожа на пахвинну грижу.

Клінічно ППВРВПК у всіх 86 пацієнток, як при його ізольованій формі, так і у поєднаних, проявлявся асиметрією пахвинних ділянок за рахунок збільшення їхнього об'єму венами, які знаходяться у пахвинному каналі і/або у ділянці зовнішнього пахвинного кільця, як у стоячому, так і в лежачому положеннях. Усі вагітні відзначали біль з тенденцією до наростання за ходом пахвинного каналу різної інтенсивності й тривалості залежно від фізичних навантажень і терміну вагітності, особливо у другій половині дня.

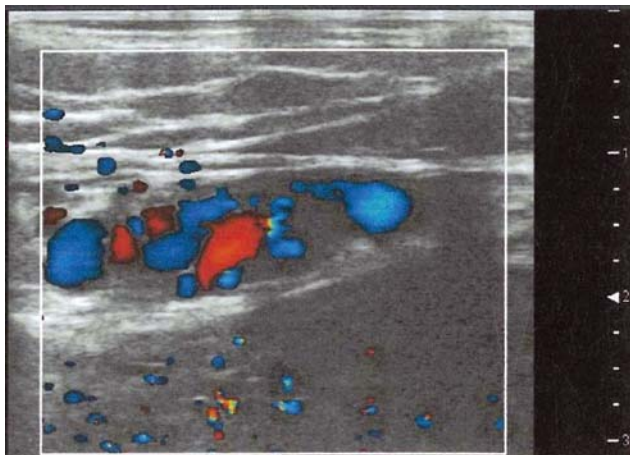
Грижеподібні випинання за всією довжиною пахвинного каналу, схожі «на каналну килу» за класифікацією А.П.Кримського, виявлено у 86 вагітних. Випинання у ділянці зовнішнього пахвинного кільця відзначено у 56 пацієнток. При проведенні проби Вальсальви утвір незначно збільшується у всіх обстежуваних. Під час пальпації випинання воно спадається при натисканні і швидко відновлюється після припинення компресії на утвір, не вправляється у черевну порожнину, не «урчить», не зміщується, регіональні лімфатичні вузли не збільшені. Шкірні покриви, підшкірна клітковина, локальна температура не змінені над випинанням. Пігментація шкірних покривів над ним відсутня. Симптом «кашльового поштовху» відсутній.

У 4 пацієнток ППВРВПК стало причиною варикозного розширення вен нижніх кінцівок по передньолатеральній поверхні стегна, гомілки з переходом на ступню у формі внутрішньошкірного варикозу. При дуплексному скануванні відзначено наявність венозних гілок, які відходять від вен пахвинного каналу, поширюючись у формі варикозних конгломератів, що розташовуються поблизу або навколо стовбурів великої і/або малої підшкірних вен, не анастомозуючи з ними. З'єднуються тільки стеговими і/або гомілковими перфорантами. У той самий час велика і/або мала підшкірні вени інтактні.

Усім 56 пацієнткам виконали пробу з екстравазальною компресією вен, що виходять із зовнішнього пахвинного кільця, шляхом пальцевого притискання їх до лонної кістки протягом 5 хв, імітуючи їхню перев'язку, під контролем дуплексного сканування вен, що входять у внутрішнє пахвинне кільце. Мета проби – виявити можливі гемодинамічні порушення у формі наростання гіперволемії у венах матки, яєчникових венах. Відзначено, що при виконанні проби гемодинамічних порушень у венах матки та яєчникових венах не виявлено, а також негативних клінічних проявів як з боку матері, так і плода.

Після встановлення чіткого діагнозу ППВРВПК, його поширення у пахвинному каналі до його меж, особливо до зовнішнього пахвинного кільця, як в ізольованій формі, так і в поєднанні з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок, промежини і зовнішніх статевих органів, постало питання про вибір методу лікування цієї проблеми через наростання клінічних проявів захворювання у вагітної, що впливає негативно на її фізичну активність, психологічний стан.

Тактика лікування даної патології формується колегіально, за рішенням акушера-гінеколога і судинного хірурга (бажано флеболога), після огляду вагітної, оцінювання клінічних та інструментальних даних обстеження. Акушер-гінеколог проводить оцінювання скарг, загального стану вагітної і плода, аналізуючи показники кардіотокографії (КТГ), фетометрії, зважає ризики впливу того чи іншого методу лікування на стан плода і матері, на перебіг вагітності та вибір періоду, у який найкраще і безпечніше



**Мал. 1. УЗ-картина варикозного розширення вен пахвинного каналу, що вийшов за межі зовнішнього пахвинного кільця у вагітної (до операції)**

проводити той чи інший метод лікування. Флеболог оцінює можливості й ризики впливу анестезіологічного забезпечення, визначає об'єм безпечної хірургічної допомоги та його вплив на матір і плід.

Після цього сформовану тактику лікування (консервативну чи хірургічну), залежно від форм ППВРВПК і клінічних проявів захворювання, доводили до відома вагітної, роз'яснюючи суть кожного методу лікування, особливо суть хірургічної тактики, яка базується на певних критеріях: запобігання прогресуванню захворювання, стабілізуючи його для коректного виношування вагітності; активна безмедикаментозна профілактика акушерських ускладнень (геморагії, тромбоемболії, тромбофлебиту); підготовка пологових шляхів до проведення пологів природним шляхом, запобігаючи геморагічним ускладненням варикозних вузлів зовнішніх статевих органів промежини та зменшуючи показання до пологів через кесарів розтин. Після цього вибір методу лікування робить самостійно вагітна.

Із 86 пацієнток із різними формами ППВРВПК на оперативне лікування дали згоду 54 (62,8%) вагітні: з ізольованою формою ППВРВПК – 23 (42,6%) вагітні, з поєднанням ППВРВПК з прогресуючим варикозним розширенням вен нижніх кінцівок – 17 (31,5%) вагітних та 14 (25,9%) вагітних – з поєднанням ППВРВПК з варикозним розширенням вен зовнішніх статевих органів, промежини та нижніх кінцівок.

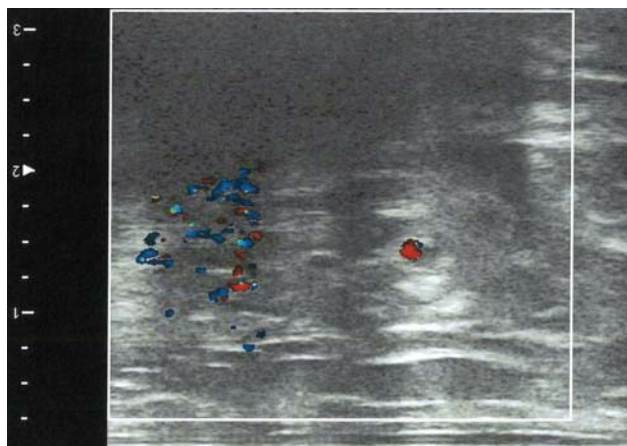
Оперативне втручання (у 96% пацієнток) планували переважно з другої половини II і протягом III триместра вагітності. Користувалися розробленою нами тактикою лікування.

Оперативне втручання виконували без премедикації у присутності анестезіолога з розташуванням у 75% випадків вагітної на лівому боці або з поворотом деки операційного столу під кутом 15–30 градусів. Катетеризували ліктьову вену, налагоджували крапельну інфузію фізіологічного розчину. Використовували як місцевий анестетик розчин 0,15% новокаїну у кількості від 40 мл (мінімальна кількість) до 120 мл (максимальна). У 46 (85,2%) пацієнток виконували однібічне оперативне втручання у 8 (14,8%) пацієнток – двобічне в одну сесію.

*1-й варіант* – 13 (25,9%) пацієнткам із клінічними проявами ППВРВПК, який не виходив за його межі, і підтвердженою дуплексним скануванням патологією проводили динамічне спостереження з проведенням періодичного дуплексного сканування пахвинних каналів за клінічними показаннями. Рекомендовано обмеження фізичних навантажень та носіння спеціальної білизни.



**Мал. 2. Видяг операційного доступу та варикозно розширених вен пахвинного каналу в операційній рані у ділянці зовнішнього пахвинного кільця**



**Мал. 3. УЗ-картина пахвинного каналу на 5-у добу після операції**

*2-й варіант* – у 18 (33,3%) вагітних із клінікою ППВРВПК, що вийшов за межі пахвинного каналу, та підтвердженою дуплексним скануванням патологією (з них 10 пацієнток, що вперше госпіталізовані у центр уже з клінікою ППВРВПК, а також у 8 вагітних із 13 з ізольованою формою ППВРВПК, за якими велось динамічне спостереження, виявлено прогресування захворювання протягом II–III триместрів, у яких, за даними клінічних проявів і дуплексного сканування, вийшло за межі пахвинного каналу) і сформувало варикозне розширення вен зовнішніх статевих органів. Окрім того, грижеподібне випинання у ділянці зовнішнього пахвинного кільця обмежувало носіння білизни, збільшення болю при фізіологічних відправленнях, на-



бракю м'яких тканин промежини, виражена деформація зовнішніх статевих органів стали причиною для виконання під місцевим знеболюванням (тумесцентна анестезія) перев'язки вен пахвинного каналу у ділянці зовнішнього пахвинного кільця двома лігатурами із розрізу, паралельного пупартовій зв'язці, в проекції зовнішнього пахвинного кільця без розкриття пахвинного каналу (мал. 2).

З метою зменшення болювого синдрому під час виділення венозного пучка у зовнішньому пахвинному кільці і його перев'язки звертали увагу на наявність кінцевої гілки *nn. ilioinguinalis, ramus femoralis n. genitofemoralis* по нижній сфері його.

**3-й варіант** – у 14 (25,9%) пацієнок з варикозом зовнішніх статевих органів, який сформований ППВРВПК, у поєднанні з варикозно зміненими гілками великої підшкірної вени. За даними дуплексного сканування великої підшкірної вени відзначено локальний рефлюкс у верхній третині її через неефективний остіальний клапан у зовнішню соромну вену, додаткову медіальну гілку із проксимального її відділу, що брали участь у формуванні варикозного розширення вен зовнішніх статевих органів і промежини, але ці басейни вен не анастомозуються між собою. У такому випадку виконували одночасно перев'язку вен пахвинного каналу у зовнішньому пахвинному кільці і проксимального відділу великої підшкірної вени і її гілок у ділянці підшкірно-стегнового злиття зі збереженням стовбура – із 2 окремих розрізів: один у проекції зовнішнього пахвинного кільця, другий – у проекції підшкірно-стегнового з'єднання через модифікований розріз Черв'якова.

**4-й варіант** – у 17 (30,35%) вагітних виявили поєднання ППВРВПК з прогресуючим розширенням вен зовнішніх статевих органів, промежини та вен нижньої кінцівки. Оперативне втручання виконували в одну сесію у такій послідовності: перев'язка вен пахвинного каналу у зовнішньому пахвинному кільці. За наявності вертикального рефлюксу виконували перев'язку проксимального відділу великої підшкірної вени і її гілок у ділянці підшкірно-стегнового злиття 10 вагітним або малої підшкірної вени у ділянці підколінно-підшкірного злиття 3 пацієнткам і 4 оперованим у підшкірно-стегновому і підшкірно-підколінному сполученнях одночасно. Ліквідацію горизонтальних рефлюксів по декомпенсованих перфорантних венах, які виявлені, локалізовані і відзначені на шкірних покривах дуплексним скануванням (на стегні – у 4 вагітних, на гомілці – у 10 пацієнок і у 3 – на стегні і гомілці), виконували шляхом надфасціальної їх перев'язки. Також видаляли венозні резервуари (варикозні конгломерати) на стегні і/або гомілці (на стегні – 3 вагітним, на гомілці і у верхній третині – 5 вагітним і 9 вагітним – одноразово на стегні по медіальній поверхні у середній третині і гомілці у верхній третині) із міні-доступів за Мюллером зі збереженням стовбурів великої і/або малої підшкірних вен.

**5-й варіант** – виконаний у 4 (7,14%) вагітних (3 вагітні мали однобічне ураження, у 1 пацієнтки було двобічне), у яких ППВРВПК було причиною несафенного варикозного розширення вен нижніх кінцівок. Суть оперативного втручання: під тумесцентною анестезією виконано перев'язку у ділянці зовнішнього пахвинного кільця вен пахвинного каналу та гілок, що відходять від них і які поширюються по передній і латеральній поверхні стегна, гомілки з переходом на ступню.

Операційні рани зашивали внутрішньодермально проленовою ниткою. Позитивний результат хірургічного лікування відзначено у всіх 56 оперованих пацієнок (мал. 3).

Контроль за безпечністю оперативного втручання як для вагітної, так і плода проводили шляхом оцінювання критеріїв кадіотокографії, фетометрії до і після операції,

визначаючи тонус матки, характеристику серцебиття плода та його рухи. Під час проведення операції, анестезії і у післяопераційний період ускладнень з боку матері і плода не виявлено. Перебіг вагітності, розвиток плода у післяопераційний період був без особливостей. Змін у тонусі матки, характеристиці серцебиття і рухів плода за даними кадіотокографії не виявлено. Відзначено, що рефлюкси, зафіксовані до операції, після операції за даними дуплексного сканування відсутні, позаяк перев'язані, появи нових не виявлено. Післяопераційні рани зажили первинним натягом. Вагітних, оперованих у II триместрі і на початку III триместра, виписували на 2-й день після операції під нагляд лікаря-акушера за місцем проживання з відновленою фізичною активністю у повному обсязі. Пацієнтки, оперовані наприкінці III триместра, знаходилися у стаціонарі до пологів. Фізичні навантаження рекомендовані через 24 год після операції у повному обсязі усім пацієнткам. Антибіотики, венотоники, дезагреганти у післяопераційний період не призначали. Усім вагітним рекомендовано носіння еластичного трикотажу (панчіх) з класом компресії 2. Знеболювальні препарати у післяопераційний період у таблетованій формі використовували 25% оперованих вагітних протягом 12 год.

## ВИСНОВКИ

Дуплексне сканування не є інвазійним методом та не спричиняло ятрогенних ускладнень вагітної та плода. Це дослідження надало майже всі дані, необхідні для встановлення етіологічного діагнозу варикозу, сприяло можливості оцінити динаміку процесу і вибрати стратегію подальшого лікування.

Варикозне розширення вен пахвинного каналу виявлено в 11,2% обстежених, тобто у 86 вагітних: у 24 (27,9%) пацієнок відзначено ізольоване варикозне розширення вен у цій ділянці, яке не поширювалося за межі пахвинного каналу (19 з них народжують уперше); у 38 (44,2%) пацієнок варикозне розширення вен пахвинного каналу поєднувалось із варикозним розширенням вен зовнішніх статевих органів, тобто виходило за межі пахвинного каналу через зовнішнє пахвинне кільце і формувало варикоз зовнішніх статевих органів (32 з них мали двоє і більше пологів); у 24 (27,9%) випадках варикозне розширення вен пахвинного каналу поєднувалось із варикозним розширенням підшкірних вен нижніх кінцівок.

Із 86 пацієнок з різними формами первинного прогресуючого варикозного розширення вен пахвинного каналу (ППВРВПК) на оперативне лікування дали згоду 54 (62,8%) вагітні: з ізольованою формою ППВРВПК – 23 вагітні, у поєднанні ППВРВПК з прогресуючим варикозним розширенням вен нижніх кінцівок – 17 пацієнок та 14 пацієнок з ППВРВПК у поєднанні з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок, зовнішніх статевих органів і промежини. У всіх 54 оперованих вагітних відзначено позитивні результати хірургічного лікування.

Під час аналізу результатів хірургічного лікування різних форм ППВРВПК підтверджена висока (100%) безпечність його для плода і вагітної зі 100% позитивним клінічним результатом у післяопераційний період.

*Перспективи подальших досліджень.* Перспективним є подальше дослідження даної патології, яка досить поширена в акушерській практиці і практиці загальних хірургів, для розуміння причини болі у пахвинних ділянках, особливо у вагітних, трактування грижеподібних випинань у цих ділянках у диференціальній діагностиці пахвинних або стегнових гриж, гематом пахвинних каналів при розриві вен пахвинного каналу під час переймів.



**Лечение нетипичных форм прогрессирующей варикозной болезни вен у беременных (варикоз вен пахового канала)**

**В.Н. Антонок-Кисель, И.Я. Дзюбановский, В.Н. Еникеева, С.И. Личнер, В.М. Лыпный, Н.В. Семенюк**

**Цель исследования:** разработка и внедрение использования данных дуплексного сканирования в безопасном лечении различных форм первичного прогрессирующего варикозного расширения вен пахового канала (ППВРВПК) во II–III триместрах беременности. **Материалы и методы.** На базе коммунального учреждения «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета с начала 2013 г. до января 2017 г. включительно рожали 14 093 пациентки. Из них у 825 (5,85%) диагностировали прогрессирующую первичную мультифокальную варикозную болезнь нижних конечностей C2-4s, Ep, As, p, Pr (клинический класс по классификации CEAP: C2 – у 250, C3 – у 566, C4 – у 9 беременных), промежности и наружных половых органов и пахового канала и их сочетания. У 196 (23,76%) беременных данная патология была обнаружена при первой беременности, у 401 (48,6%) пациентки – во время беременности, а у 228 (27,64%) пациенток – при последующих беременностях (две и более).

**Результаты.** Проанализированы данные хирургического лечения 54 беременных, которые дали согласие на проведение операции, согласно разработанным нами показаниям и методам во II–III триместрах с ППВРВПК, как при изолированной его форме, так и в сочетании с мультифокальным расширением вен нижних конечностей, наружных половых органов и промежности. Основным доступным, безопасным, неинвазивным методом исследования вен у беременных для установления с высокой вероятностью диагноза и получения информации о результатах лечения в послеоперационный период является дуплексное сканирование. Прооперировано 54 беременные с положительным результатом лечения у всех пациенток. Осложнений как со стороны плодов, так и беременных не зафиксировано, что подтверждено стабильными в пределах нормы показателями кардиотокографии, кровотока в артерии пуповины, средней мозговой артерии плодов, внутренних подвздошных артерий беременных по данным дуплексного сканирования.

**Заключение.** При анализе результатов хирургического лечения подтверждена высокая (100%) его безопасность как для плода, так и для беременной со 100% положительным клиническим результатом в послеоперационный период.

**Ключевые слова** первичное прогрессирующее варикозное расширение вен пахового канала, дуплексное сканирование вен, (ППВРВПК), хирургическое лечение ППВРВПК у беременных.

**Treatment of atypical forms of progressive varicose veins in pregnant women (varicose veins of the inguinal canal)**

**V.M. Antonyuk-Kysel, I.Ya. Dziubanovskiy, V.M. Yenikeeva, S.I. Lichner, V.M. Lypnyi, M.V. Semeniuk**

**The objective:** development and implementation of the use of duplex scanning data for safe treatment of various forms of primary progressive varicose veins of the inguinal canal (IIVIII) in the II-III trimesters of pregnancy.

**Materials and methods.** On the basis of the communal institution "Regional Perinatal Center" of the Rivne Regional Council, from the beginning of 2013 to January 2017 inclusive, 14,093 patients gave birth. Among them, 825 (5.85%) were diagnosed with progressive primary multifocal varicose disease of the lower limbs C2-4s, Ep, As, p, Pr (clinical class according to CEAP classification: C2 in 250, C3 in 566, C4 in 9 Pregnant women), perineum and external genitalia and inguinal canal and their combination. In 196 (23.76%) pregnant women, this pathology was detected in the first pregnancy, in 401 (48.6%) patients - during pregnancy, and in 228 (27.64%) patients - in subsequent pregnancies (two or more).

**Results.** The data of surgical treatment of 54 pregnant women who agreed to carry out the operation according to the indications and methods developed by us in the II-III trimesters with PPVRVVK, both in isolated form and in combination with multifocal dilatation of the veins of the lower extremities, external genital organs and perineum. The main accessible, safe, non-invasive method of examining veins in pregnant women for establishing with a high probability of diagnosis and obtaining information on the results of treatment in the postoperative period is duplex scanning. 54 pregnant women with a positive result of treatment in all patients were operated on. There were no complications from both the fetuses and pregnant women, which is confirmed by stable within the limits of the norm indicators of cardiocography, blood flow in the artery of the umbilical cord, the middle cerebral artery of the fetuses, internal iliac arteries of pregnant women according to duplex scanning data.

**The conclusion.** In the analysis of the results of surgical treatment, a high (100%) safety was confirmed for both the fetus and the pregnant woman with a 100% positive clinical result in the postoperative period.

**Key words:** progressive varicose veins of the inguinal canal (PVVIC), venous duplex scan, surgical treatment of PVVIC in pregnant women.

**Сведения об авторах**

**Антонок-Кисель Владимир Николаевич** – КУ «Ровенский областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (067) 920-13-33. E-mail: kisi12016@ukr.net

**Дзюбановский Игорь Яковлевич** – ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского», 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (067) 675-43-82

**Еникеева Виктория Николаевна** – КУ «Ровенский областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (096) 462-57-01

**Личнер Степан Илларионович** – КУ «Ровенский областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (050) 539-32-96

**Лыпный Виталий Михайлович** – КУ «Ровенский областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (097) 268-37-03

**Семенюк Николай Васильевич** – Общество с ограниченной ответственностью «ЛОКЕ», 33000, г. Ровно, ул. Макарова, 3; тел.: (067) 360-23-95

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ**

1. Seung Chai Jung, MD. Unusual Causes of Varicose Veins in the Lower Extremities: CT Venographic and Doppler US Findings / Seung Chai Jung, MD, Whal Lee, MD, Fin Wook Chung, MD, Ywan Fun Fae, MD et al. // RG. – v.29. – № 2. – 2009. – P. 525–539.
2. Chi C. A diagnostic dilemma: round ligament varicosities in pregnancy // Chi C., Taylor A, Munjuluri N., Abdul-Kadir. Acta Obstet Gynecol Scand. – 2005. – v. 84. – P. 1126–1127.
3. Guiltem P. Round ligament varicosities mimicking inguinal hernia a diagnostic challenge during pregnancy // Guiltem P., Bounoua F., Duval G., Acta Chir. Belg. 2001. 101. p. 310–311.
4. Pitkington SA, Ultrasound diagnosis of round ligament varicosities mimicking inguinal hernias in pregnancy // Pitkington SA, Rees M. Jones O, Green I. Arm R Coll Surg. Engl. 2004; 86; 400–401.
5. Antipov N.V. Features of collateral blood supply of the inguinal space. / N.V. Antipov, I.V. Fesak, A.B. Zaritskiy, S.V. Voitenko, D.V. Siroid // Taurida medico-biological bulletin. – 2013. – V.16. – P.2 (61). – P.9–11.
6. Cheng D. Round ligament varices in pregnancy mimicking inguinal hernia .an ultrasound diagnosis // Cheng D., Lam H, Lam C., Ultrasound Obstet Gynecol 1997.9.198–199.
7. Nuang A. Reducible inguinal swelling

# Сравнительное исследование сывороточных уровней цинка, меди, марганца и железа у беременных с преэклампсией

*M.S. Sarwar et al.*

*Biol Trace Elem Res. 2013 Jul;154(1):14–20.*

Здоров'я України. Червень 2016 р. Перевод с англ. Алексея Терещенко

Преэклампсия, также известная как токсикоз и гестационная гипертензия, – специфичный для беременности синдром, который характеризуется возникновением артериальной гипертензии и протеинурии у ранее нормотензивных женщин на 20-й неделе или более поздних сроках беременности, сопровождающийся или не сопровождающийся патологическими отеками. Гипертензия при преэклампсии характеризуется систолическим артериальным давлением (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и диастолическим артериальным давлением (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст., по крайней мере, при двух измерениях с интервалом не менее 6 ч. Преэклампсия осложняет 2–8% всех беременностей и является одной из ведущих причин материнской смертности и преждевременных родов во всем мире. В то же время в развитых странах частота преэклампсии снижается благодаря усовершенствованию антенатального ведения женщин.

Единственным этиопатогенетическим методом лечения преэклампсии является досрочное родоразрешение. Задача акушера-гинеколога – минимизация риска для матери при достижении максимально возможной зрелости плода. Поскольку главным показателем тяжести преэклампсии и ее осложнений является степень повышения артериального давления (АД), в лечении этого состояния используются антигипертензивные препараты. Для стабилизации судорожных проявлений может применяться сульфат магния.

У беременных часто обнаруживается дефицит многих микроэлементов, при этом доказано, что в развивающихся странах рацион беременных отличается низким содержанием витаминов и минералов. Дефицит некоторых эссенциальных микроэлементов является фактором риска развития преэклампсии, поскольку они могут модулировать окислительный стресс путем повышения или снижения продукции свободных радикалов или антиоксидантов.

Микроэлементы играют важнейшую роль в поддержании здоровья человека. Нарушение микроэлементного гомеостаза может оказывать негативное влияние на многие биологические процессы и, как следствие, вызывать различ-

ные заболевания. Цинк (Zn) действует как внутриклеточная сигнальная молекула, способная взаимодействовать с клетками путем превращения внеклеточных стимулов во внутриклеточные, а также посредством контроля внутриклеточных реакций. Нарушение гомеостаза Zn принимает участие в патогенезе многих заболеваний. Нормальный гомеостаз Zn регулируется слаженными действиями транспортеров, в частности цинк- и железосвязанным протеином, который контролирует клеточный приток и отток Zn, а следовательно, концентрацию этого металла внутри и вне клеток. Zn также играет значимую роль в улучшении репродуктивного здоровья и необходим для оптимального функционирования более 300 различных ферментов. Доказано, что низкие концентрации Zn в плазме ассоциируются с неблагоприятными исходами беременности, такими, как пороки развития и задержка роста плода, преждевременные роды, преэклампсия и послеродовое кровотечение.

Еще одним важнейшим микроэлементом является медь (Cu), которая соединяется со многими медьзависимыми ферментами, такими, как лизилоксидаза, цитохромоксидаза, тирозиназа, дофамин- $\beta$ -гидроксилаза, пептидилглицин- $\alpha$ -амидирующая монооксигеназа, моноаминоксидаза, церулоплазмин и медь-цинковая супероксиддисмутаза (Cu-Zn СОД), причем все эти ферменты действуют как антиоксидантная защитная система.

Марганец (Mn) – микроэлемент, принимающий участие в образовании костной и хрящевой ткани. Он также является кофактором многих ферментов, вовлеченных в метаболизм аминокислот, липидов и углеводов, иммунную функцию и продукцию соединительной ткани. Mn действует как антиоксидант, поскольку входит в марганцевую супероксиддисмутазу (Mn СОД), защищающую клетки от повреждения. В то же время повышенные уровни Mn могут вызывать нейротоксический эффект, известный как «марганезм» и характеризующийся расстройствами поведения. Недавно было установлено, что дефицит Zn может влиять на концентрацию Mn с последующим развитием метаболических нарушений и задержки роста.

Таблица 1

Сывороточные уровни Cu, Zn, Mn и Fe

| Параметры | Беременные с преэклампсией | Контрольная группа | p        |
|-----------|----------------------------|--------------------|----------|
| Zn, мг/л  | 0,77 $\pm$ 0,05            | 0,98 $\pm$ 0,03    | <0,0001* |
| Cu, мг/л  | 1,98 $\pm$ 0,10            | 2,58 $\pm$ 0,06    | <0,0001* |
| Mn, мг/л  | 0,08 $\pm$ 0,02            | 0,14 $\pm$ 0,02    | <0,032*  |
| Fe, мг/л  | 1,13 $\pm$ 0,22            | 1,96 $\pm$ 0,32    | <0,039*  |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  (статистически значимая разница между группой беременных с преэклампсией и контрольной группой при 95% доверительном интервале).

Таблица 2

**Влияние возраста матери, гестационного возраста, ИМТ, САД и ДАД на сывороточные уровни Cu, Zn, Mn и Fe у беременных с преэклампсией**

| Параметры              |   | Zn     | Cu     | Mn     | Fe     |
|------------------------|---|--------|--------|--------|--------|
| Возраст матери         | R | 0,272  | 0,106  | -0,027 | 0,300* |
|                        | p | 0,056  | 0,464  | 0,853  | 0,035  |
| Гестационный возраст   | R | -0,110 | 0,043  | 0,054  | -0,042 |
|                        | p | 0,447  | 0,767  | 0,712  | 0,772  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | R | 0,038  | 0,147  | 0,310* | 0,158  |
|                        | p | 0,791  | 0,307  | 0,028  | 0,272  |
| САД, мм рт.ст.         | R | 0,012  | 0,279* | 0,150  | 0,006  |
|                        | p | 0,936  | 0,050  | 0,298  | 0,968  |
| ДАД, мм рт.ст.         | R | 0,023  | 0,235  | 0,129  | 0,135  |
|                        | p | 0,876  | 0,101  | 0,372  | 0,350  |

Примечание: отрицательные значения свидетельствуют об обратной корреляции. \* p<0,05, статистически значимая корреляция при  $\delta=0,05$  (двусторонний тест).

Таблица 3

**Сравнение корреляции между элементами у беременных с преэклампсией и у пациенток контрольной группы**

| Корреляционные пары | Коэффициент корреляции (R) |                    |
|---------------------|----------------------------|--------------------|
|                     | Беременные с преэклампсией | Контрольная группа |
| Zn и Cu             | 0,152                      | 0,024              |
| Zn и Mn             | -0,190                     | -0,074             |
| Zn и Fe             | 0,427*                     | 0,045              |
| Cu и Mn             | 0,036                      | 0,027              |
| Cu и Fe             | 0,074                      | 0,138              |
| Mn и Fe             | -0,084                     | 0,058              |

Потребность в железе (Fe) в период беременности значительно увеличивается, особенно в III триместре. Дефицит Fe у беременных может ограничивать поступление кислорода к клеткам, что проявляется общей слабостью, снижением трудоспособности и нарушениями со стороны иммунной системы. Сниженные уровни Fe также могут вызывать железодефицитную анемию уже на ранних стадиях беременности, которая, в свою очередь, в 2–3 раза повышает вероятность преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела.

В ряде исследований было продемонстрировано, что истощение запасов вышеуказанных элементов вносит существенный вклад в патофизиологию преэклампсии, тогда как в других работах подобной взаимосвязи не прослеживалось.

**Целью** настоящего исследования было сравнить уровни Zn, Cu, Mn и Fe у беременных с преэклампсией и у женщин с нормально протекающей беременностью и таким образом уточнить роль этих элементов в патогенезе преэклампсии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование типа «случай-контроль» проводилось в одном клиническом центре с июня 2012 по февраль 2013 года и было одобрено локальным этическим комитетом. Беременных с преэклампсией (n=50), диагностированной после 20-й недели гестации, сравнили с беременными с нормальным АД (n=58, контроль) на аналогичных сроках беременности. Паци-

енток с сахарным диабетом, почечными, печеночными, кардиоваскулярными, эндокринными расстройствами и любыми хроническими заболеваниями из исследования исключали.

У всех пациенток был произведен забор 5 мл венозной крови натощак. Образцы крови оставляли при комнатной температуре на 30 мин для образования сгустка, затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин для получения сыворотки. Сыворотку помещали в пробирку Эппендорфа и хранили при температуре -80°С до момента исследования.

Определение микроэлементов проводили с помощью пламенной атомно-абсорбционной спектрометрии, при этом использовали графитовую горелку. Образцы разводили деионизированной водой. Для калибровки стандартных графиков применяли различные концентрации микроэлементов (0,5; 1,0; 2,0 и 5,0 мг/л). Спектральную поглощательную способность для Zn, Cu, Mn и Fe проводили при длине волны 213,9; 224,8; 279,8 и 248,3 нм соответственно.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В исследование включили 50 беременных с преэклампсией и 58 женщин с нормально протекающей беременностью.

Анализ показал статистически значимую (p<0,05) разницу между группами по гестационному возрасту, ИМТ, САД и ДАД.



Средние сывороточные концентрации Zn, Cu, Fe и Mn составили  $0,77 \pm 0,05$ ;  $1,98 \pm 0,10$ ;  $1,13 \pm 0,22$  и  $0,08 \pm 0,02$  мг/л у беременных с преэклампсией и  $0,98 \pm 0,03$ ;  $2,58 \pm 0,06$ ;  $1,96 \pm 0,32$  и  $0,14 \pm 0,02$  мг/л в контрольной группе (табл. 1). Концентрация всех микроэлементов была достоверно более низкой у беременных с преэклампсией. Последующий анализ влияния возраста матери, гестационного возраста, ИМТ, САД и ДАД на сывороточные уровни исследуемых элементов выявил статистически значимую корреляцию между возрастом матери и Fe ( $r=0,300$ ;  $p=0,035$ ), ИМТ и Mn ( $r=0,310$ ;  $p=0,028$ ), САД и Cu ( $r=0,279$ ;  $p=0,050$ ) у пациенток с преэклампсией (табл. 2).

В таблице 3 представлены коэффициенты корреляции для различных пар микроэлементов в двух группах пациенток. Статистически значимая корреляция наблюдалась только между Zn и Fe у беременных с преэклампсией.

### ВЫВОДЫ

У беременных с преэклампсией наблюдаются низкие сывороточные концентрации Zn, Cu, Mn и Fe по сравнению со здоровыми беременными, что свидетельствует о потенциальном участии дефицита этих элементов в патогенезе преэклампсии. Для снижения риска преэклампсии целесообразно использовать комбинированные препараты, содержащие Zn, Cu, Mn и Fe.

## ПОЛІЖИНАКС

**Склад:** 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксин В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

**Показання.** Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед аборт, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що за-

знала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.** Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

# Особливості рухової активності плодів у III триместрі вагітності: результати проспективного когортного дослідження

**В.І. Ошовський, О.Г. Соловей**

Національна медична академія імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено первинні результати проспективного когортного дослідження рухової активності плодів під час III триместра фізіологічної вагітності.

**Мета дослідження:** встановлення періодів піків бадьорості та емоційної активності плода під час III триместра фізіологічної вагітності.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 300 соматично здорових пацієнок у терміні 28 тиж вагітності з необтяженим акушерським анамнезом, одноплідною фізіологічною вагітністю, що настала у природньому циклі, з нормальними показниками результатів I та II пренатальних скринінгів, які перебували у Київському міському пологовому будинку № 2 та медичному центрі «Уніклініка» у 2015–2016 рр.

**Результати.** Проведено аналіз частоти та сили поштовхів залежно від періоду доби та гестаційного терміну.

**Заключення.** Установлено, що найбільш емоційно активний період плода припадає на вечірні години – з 20:00 до 23:00. Максимальна частота рухів характерна для періоду 28–32 тиж вагітності, максимальна сила поштовхів спостерігається у період між 32-м та 36-м тижнями вагітності.

**Ключові слова:** актографія, рухи плода, внутрішньоутробний гомеостаз.

Фіксація вагітною перших рухів плода зазвичай припадає на проміжок між 18-м і 22-м тижнями вагітності. У даному ракурсі гостро постає питання правильного визначення терміну вагітності, оскільки занадто ранні або занадто пізні ворухіння можуть свідчити про певні порушення стану чи росту плода. З іншого боку, неправильно встановлений гестаційний вік додає вагітній зайвих приводів для хвилювання [2, 4].

Жінки худорлявої статури можуть відчувати перші ворухіння плода раніше, ніж жінки, що мають виражену підшкірну основу у ділянці живота. Окрім того, у першовагітних відчуття руху можуть з'явитися дещо пізніше, ніж у жінок, які вже народжували. Під час другої вагітності пацієнтки в окремих випадках можуть фіксувати поштовхи вже на 16-у тижні [3].

У період бадьорості рухи плода відбуваються практично постійно. Зазвичай плід робить близько 200 амплітудних рухів на добу [5, 7]. Більш активними вони стають у нічний час або увечері, коли вагітна перебуває у спокійному, розслабленому стані. Плоди вкрай чутливі до настрою матері, особливо щодо стану стресу чи хвилювання. У таких випадках вони часто зменшують рухову активність. Відчуття голоду, навпаки, змушує дитину ворухитися інтенсивніше [5, 11].

Є декілька методик підрахунку рухової активності плода: метод Кардіффа, метод Пірсона, метод Садовскі [2, 9]. Згідно з методом Кардіффа вагітна підраховує відчутні ворухіння протягом 12 год, причому починати можна у довільний час доби. Якщо рухи не надто інтенсивні і не відповідають нормі, то вагітній необхідно спровокувати їхню появу, наприклад, піднятися сходами, поїсти солодкого, прилягти на спину. Після цього підрахувати, чи зросла інтенсивність рухів плода.

Якщо за цей час плід ворухнувся щонайменше 10 разів – це норма, якщо ж ворухінь було менше – необхідно терміново звернутися до лікаря [8, 15]. За методом Садовскі необхідно після споживання їжі у період з 19 год до 23 год записувати ворухіння. Насторожити повинен результат менше ніж 10 ворухінь за 2 год. Така активність плода вважається низькою. За методом Пірсона застосовується ідентичний варіант у ранковий час із використанням спеціального пристрою [7, 13].

За даними літератури, зменшення кількості рухів плода напередодні антенатальної загибелі відзначають більшість вагітних, однак користь від рутинної актографії у загальній популяції не була підтверджена у систематичному огляді Мангезі та ін. [1, 11]. Згідно з іншими дослідженнями встановлено, що підрахунок рухів плода у групі високого ризику може зменшити перинатальні втрати. Виходячи з даного протиріччя, існує необхідність подальших досліджень у даній сфері з метою оптимізації техніки актографії та визначення груп вагітних, для яких підрахунок рухової активності плода як метод антенатального догляду буде корисний [12, 14].

Виходячи з гіпотези, що підрахунок рухів плода слід проводити у піки емоційної активності, коли тривалість та кількість епізодів сну є найменшою, на *першому етапі* даного дослідження заплановано вивчити тенденції рухової активності плодів під час фізіологічної вагітності.

**Мета дослідження:** встановлення періодів піків бадьорості та емоційної активності плода під час III триместра фізіологічної вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 300 соматично здорових пацієнок у терміні 28 тиж вагітності з необтяженим акушерським анамнезом, одноплідною фізіологічною вагітністю, що настала у природньому циклі, з нормальними показниками результатів I та II пренатальних скринінгів, які перебували у Київському міському пологовому будинку № 2 та медичному центрі «Уніклініка» у 2015–2016 рр.

Пацієнок забезпечено паперовими таблицями підрахунку рухів плода або електронним додатком для завантаження на телефон. Було окреслено, що рух плода – епізод активності, який супроводжується відчуттям поштовху і відокремлений в часі від попереднього не менш ніж на 5 с. Окрім того, за 10-бальною шкалою оцінювали силу поштовху (де 1 – ледь помітний, 10 – болісно сильний). Проведено порівняння рухів плода у часові проміжки 5–8, 8–11, 11–14, 14–17, 17–20, 20–23 год. Окремо відзначали старт активності після періоду сну. Пацієнтки заповнювали таблиці протягом таких періодів: 28–32, 32–36, 36–40 тиж вагітності.

Статистичне оброблення даних виконували у статистичному пакеті SPSS 13 (©SPSS Inc). Усі отримані кількісні анамнестичні, клінічні, лабораторні й інструментальні дані оброблені методами варіаційної статистики. Для кожного кількісного параметра були визначені: середнє значення, середнє квадратичне відхилення.

Рухова активність плодів у терміні 28–32 тиж

| Проміжок, год | Кількість поштовхів (за 1 год), $M \pm s$ | Середній показник сили (бали), $M \pm s$ |
|---------------|---|--|
| 5-8           | 6,28 $\pm$ 2,6                            | 5,02 $\pm$ 3,6                           |
| 8-11          | 8,14 $\pm$ 3,9                            | 5,14 $\pm$ 2,1                           |
| 11-14         | 7,04 $\pm$ 4,6                            | 5,05 $\pm$ 3,4                           |
| 14-17         | 4,37 $\pm$ 2,5                            | 4,32 $\pm$ 2,5                           |
| 17-20         | 7,12 $\pm$ 4,3**                          | 4,21 $\pm$ 2,8                           |
| 20-23         | 18,14 $\pm$ 3,2*                          | 6,12 $\pm$ 1,32                          |

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (s); \* – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою, найближчою за значенням групою,  $p < 0,05$ ; \*\* – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою,  $p < 0,01$ ;

Таблиця 2

Рухова активність плодів у терміні 32–36 тиж

| Проміжок, год | Кількість поштовхів (за 1 год), $M \pm s$ | Середній показник сили (бали), $M \pm s$ |
|---------------|---|--|
| 5-8           | 12,28 $\pm$ 8,6                           | 5,02 $\pm$ 3,6                           |
| 8-11          | 10,14 $\pm$ 5,9                           | 7,14 $\pm$ 2,1                           |
| 11-14         | 11,04 $\pm$ 3,6                           | 5,05 $\pm$ 3,4                           |
| 14-17         | 6,37 $\pm$ 2,6                            | 5,32 $\pm$ 2,5                           |
| 17-20         | 18,12 $\pm$ 4,2                           | 7,21 $\pm$ 2,8                           |
| 20-23         | 22,14 $\pm$ 7,4                           | 8,12 $\pm$ 1,32*                         |

Таблиця 3

Рухова активність плодів у терміні 36–40 тиж

| Проміжок, год | Кількість поштовхів (за 1 год), $M \pm s$ | Середній показник сили (бали), $M \pm s$ |
|---------------|---|--|
| 5-8           | 9,28 $\pm$ 1,2                            | 5,02 $\pm$ 3,6                           |
| 8-11          | 8,14 $\pm$ 3,2                            | 5,14 $\pm$ 2,1                           |
| 11-14         | 7,04 $\pm$ 2,1                            | 5,05 $\pm$ 3,4                           |
| 14-17         | 10,37 $\pm$ 3,9                           | 4,32 $\pm$ 2,5                           |
| 17-20         | 11,12 $\pm$ 5,1                           | 5,12 $\pm$ 2,8                           |
| 20-23         | 17,14 $\pm$ 4,6                           | 6,23 $\pm$ 2,12                          |

ратичне відхилення ( $\delta$ ), помилка середнього, медіана, 95% довірчий інтервал; для якісних даних – частота помилки.

Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл за допомогою тестів Колмогорова–Смірнова та Шапіро–Вілка) застосовували метод ANOVA (для декількох груп) і t-критерій Стьюдента для 2 незалежних вибірок.

Статистично значущими вважали відмінності при  $P < 0,05$  (95% рівень значущості) і при  $P < 0,01$  (99% рівень значущості).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі пацієнтки на момент включення у дослідження були зіставні за станом соматичного й репродуктивного здоров'я, спадкового анамнезу, антропометричних та лабораторних показників.

Серед 300 рекрутованих пацієнток 292 мали фізіологічну доношену вагітність (97,3%) та фізіологічні термінові пологи. Фінальна кількість одиниць спостереження була відкоригована наприкінці з урахуванням 8 (2,7%) жінок, що народили передчасно.

Загальними тенденціями рухової активності плода у 28–32 тиж вагітності (табл. 1) можна вважати наявність ранкового (8–11 год) та вечірнього (20–23 год) піків рухової активності, що характеризуються збільшенням частоти поштовхів, сила яких залишається помірною, ймовірно, у зв'язку з відносно невеликою масою плода.

У проміжку 32–36 тиж вагітності зберігається періодизація, ідентична попередньому періоду, однак слід відзначити суттєве збільшення сили поштовхів, особливо у вечірній час (табл. 2).

Окрім того, зареєстровано, що паралельне ехоскопічне

спостереження у даний період вагітності фіксувало більш виражені зміни плодової міміки та інших ознак збільшення емоційності (нетипових дрібних та амплітудних рухів) у порівнянні з терміном 28–32 тиж гестації.

Як видно з табл. 3, наприкінці вагітності відзначали поступове зменшення частоти, сили та амплітуди поштовхів. Однак тенденція до періодизації сплесків активності залишається сталою. Ехоскопічна візуалізація плодової міміки у даний період є більш утрудненою.

Подібні тенденції є радше очікуваними і пов'язані з більшою кількістю навколоплідної рідини та меншими розмірами плода у терміні до 36 тиж вагітності, що приводить до більш амплітудних та сильних поштовхів.

## ВИСНОВКИ

1. Найвищий рівень рухової активності плодів відзначено у проміжку 26–30 тиж гестації.

2. Найбільшу кількість поштовхів у досліджувані терміни фіксували у період з 20:00 до 23:00 незалежно від терміну вагітності, що визначено як вечірній пік рухової активності плода.

3. Старт інтенсивних рухів плода починався найчастіше після 20:00.

4. Найнижчий рівень частоти рухів спостерігався у проміжку з 14:00 до 17:00.

5. Найсильніші поштовхи реєстрували у 32–36 тиж гестації.

Перспективою подальших досліджень є напрямок щодо зниження показників перинатальної захворюваності та смертності шляхом оптимізації методики підрахунку рухової активності плода з урахуванням тенденцій актограми, актуальних для нашої популяції.

**Особенности двигательной активности плодов в III триместре беременности: результаты проспективного когортного исследования**  
**В.И. Ошовский, Е.Г. Соловей**

**Features of motor activity of fetus in the III trimester of pregnancy: results prospective cohort study**  
**V.I. Oshovskiy, E.G. Solovey**

В статье приведены первичные результаты проспективного когортного исследования двигательной активности плодов в III триместре физиологической беременности.

**Цель исследования:** установление периодов пиков бодрости и эмоциональной активности плода в III триместре физиологической беременности.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 300 соматически здоровых пациенток в сроке 28 нед беременности с неотягощенным акушерским анамнезом, одноплодной физиологической беременностью, наступившей в естественном цикле, с нормальными показателями результатов I и II пренатальных скринингов, которые находились в Киевском городском роддоме № 2 и медицинском центре «Униклиника» в 2015–2016 гг.

**Результаты.** Проведен анализ частоты и силы толчков в зависимости от времени суток и гестационного срока.

**Заключение.** Установлено, что наиболее эмоционально активный период плода приходится на вечерние часы – с 20:00 до 23:00. Максимальная частота толчков характерна для периода 28–32 нед беременности, максимальная сила толчков наблюдается между 32-й и 36-й неделями беременности.

**Ключевые слова:** *актография, шевеление плода, внутриутробный гомеостаз.*

The article presents the primary results of prospective cohort study of fetal activity in the third trimester of physiological pregnancy.

**The objective:** the establishment of periods of spirits and emotional activity of the fetus in the third trimester of physiological pregnancy. Materials and methods. The study included 300 somatically healthy patients in the period of 28 weeks of pregnancy with a non-obstructed obstetric anamnesis, a single-fetal physiological pregnancy that occurred in the natural cycle, with normal results of the I and II prenatal screenings that were in the Kyiv city hospital No.2 and the medical center «Uniklinika» in 2015–2016.

**Results.** The frequency and strength of the shocks are analyzed depending on the time of the day and the gestational age.

**The conclusion.** It is established that the most emotionally active period of the fetus falls on the evening hours – from 20:00 to 23:00. The maximum frequency of tremors is typical for the period 28-32 weeks of gestation, the maximum force of tremors is observed between the 32-nd and 36-th weeks of pregnancy.

**Key words:** *actography, fetal movements, intrauterine homeostasis.*

**Сведения об авторах**

**Ошовский Виктор Иванович** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. *E-mail: pirhospr@gmail.com*

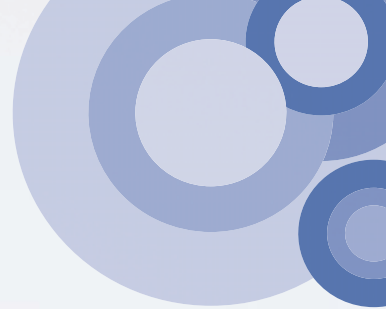
**Соловей Елена Геннадиевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. *E-mail: elena.bukova1986@mail.ru*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. Citation: Mangesi L, Hofmeyr GJ, Smith V. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD004909. DOI: 10. 1002/ 14651858. CD004909. pub2).
2. Andonotopo W, Kurjak A. The assessment of fetal behavior of growth restricted fetuses by 4D sonography. Journal of Perinatal Medicine 2006; 34: 471–478.
3. Bekedam DJ, Visser GH, de Vries JJ, Prechtl HF. Motor behaviour in the growth retarded fetus. Early Human Development 1985; 12: 155–165.
4. Bekedam DJ, Visser GH, Mulder E J, Poelmann-Weesjes G. Heart rate variation and movement incidence in growth-retarded fetuses: the significance of antenatal late heart rate decelerations. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 157: 126–133.
5. Chen H, Blackburn WR, Wertelecki W. Fetal akinesia and multiple perinatal fractures. American Journal of Medical Genetics 1995; 55: 472–477.
6. Cito G, Luisi S, Mezzesimi A, Cavicchio, Calonaci G, Petraglia F. Maternal position during non-stress test and fetal heart rate patterns. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2005; 84: 335–338.
7. Efkarpidis S, Alexopoulos E, Kean L, Liu D, Fay T. Case-control study of factors associated with intrauterine deaths. Medscape General Medicine 2004; 6: 53–58.
8. Ehrstrom C. Fetal movement monitoring in normal and high-risk pregnancy. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 1979; 80: S1–S32.
9. Fischer S, Fullerton JT, Trezise L. Fetal movement and fetal outcome in a low-risk population. Journal of Nurse-Midwifery 1981; 26: 24–30.
10. Froen JF. A kick from within – fetal movement counting and the cancelled progress in antenatal care. Journal of Perinatal Medicine 2004; 32: 13–24.
11. Froen JF, Arnestad M, Frey K, Vege, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986–1995. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2001; 184: 694–702.
12. Heazell A E, Sumathi G M, Bhatti N R. What investigation is appropriate following maternal perception of reduced fetal movements. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2005; 25: 648–650.
13. Hsu CD, Feng TI, Crawford TO, Johnson T R. Unusual fetal movement in congenital myotonic dystrophy. Fetal Diagnosis and Therapy 1993; 8: 200–202.
14. James DK, Telfer FM, Keating NA, Blair ME, Wilcox MA, Chilvers C. Reduced fetal movements and maternal medication – new pregnancy risk factors for neurodevelopmental disability in childhood. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2000; 20: 226–234.
15. Johnson TR, Jordan ET, Paine L L. Doppler recordings of fetal movement: II. Comparison with maternal perception. Obstetrics and Gynecology 1990; 76: 42–43.
16. Kosasa TS, Ebesugawa I, Nakayama RT, Hale RW. Massive fetomaternal hemorrhage preceded by decreased fetal movement and a non-reactive fetal heart rate pattern. Obstetrics and Gynecology 1993; 82: S711–S714.

Статья поступила в редакцию 16.06.17





# Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atorobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу\*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності\*\*



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

\*Susceptibility testing of *Atorobium vaginae* for dequalinium chloride. Guido Lopes dos Santos Santiago et al., 2012 BMC Research Notes 2012, 3(1):11 (<http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/151>). \*\* Інструкція до лікарського засобу Флуомізин

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я



Це мій дім!



Рецидивуючий кандидоз?  
Зверніть увагу на кишечник!



swiss standard

# Профілактика невиношування вагітності у II триместрі у жінок, які багато народжують

**О.В. Набхан**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** зниження частоти невиношування вагітності у II триместрі та перинатальної патології у жінок, які багато народжують, на підставі вивчення клініко-ехографічних, доплерометричних, ендокринологічних, біохімічних і мікробіологічних особливостей, а також шляхом розроблення та впровадження удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

**Матеріали та методи.** Дослідження було проведено у два етапи: I етап (ретроспективне дослідження) – виконаний клініко-статистичний аналіз 146 історій пологів жінок, які багато народжують; II етап (проспективне дослідження) – обстежено 110 пацієнок, серед яких 60 вагітних, що багато народжують, були розподілені методом випадкового вибору на дві групи.

**Результати.** Ефективність удосконаленого нами алгоритму полягає у суттєвому зниженні у жінок, які багато народжують, частоти: гестаційної анемії (у 2,5 разу), загрози передчасних пологів (у 4,6 разу), плацентарної дисфункції (у 2,3 разу), порушень мікробіоценозу статевих шляхів (у 2,2 разу), передчасних пологів (у 2 рази), передчасного розриву плодових оболонок (у 2,7 разу), затримки розвитку плода (у 2 рази), дистресу плода (у 3,1 разу), абдомінального розродження (у 2,8 разу) та реалізації інтраамніального інфікування (у 2,5 разу). Сумарна захворюваність новонароджених у ранній неонатальний період знизилася у 2,5 разу, а перинатальні втрати були відсутні.

**Заключення.** Удосконалений нами алгоритм необхідно використовувати у жінок, які багато народжують, у лікувальних закладах усіх рівнів.

**Ключові слова:** невиношування, жінки, які багато народжують, профілактика.

Питання акушерської та перинатальної патології у жінок є достатньо актуальними для країни із високим рівнем народжуваності, у тому числі й у Саудівській Аравії. Загальновідомим є той факт, що жінки після третіх пологів входять до групи високого ризику щодо розвитку різноманітних ускладнень вагітності і пологів [1–3]. Серед основних причин такої ситуації виділяють високий рівень супутньої екстрагенітальної патології, незадовільний економічний стан, психоемоційне напруження тощо [4–6]. Незважаючи на наявні публікації у сучасній літературі з проблеми вагітності і пологів у жінок, які багато народжують, не можна вважати всі питання цілком вирішеними.

Так, одним з найменш вирішених завдань даного наукового напрямку є невиношування у цих вагітних. Це зумовлено, з одного боку, високим рівнем передчасних пологів, а з іншого боку – відсутністю конкретних практичних рекомендацій з даного питання.

На сьогодні у світі пріоритетним напрямком вважають прогнозування та профілактику передчасних пологів, припускаючи, що краще попередити народження недоношеної дитини, ніж боротись з наслідками. Особливі сподівання покладають на виявлення факторів ризику спонтанних передчасних пологів та розроблення ефективних заходів профілактики [1–7].

Одним із достовірних та об'єктивних факторів ризику розвитку передчасних пологів є неспроможність шийки матки. Цей фактор ризику можна визначити ретроспективно, ґрунтуючись на даних анамнезу, але також можна виявити під час вагітності та спостерігати в динаміці за допомогою трансвагінальної соноцеровіометрії. Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) є однією із головних причин переривання вагітності у II та III триместрах. За даними ведучих фахівців з цієї проблеми, своєчасна діагностика і адекватне лікування ІЦН є важливим засобом профілактики передчасних пологів. Але згідно з аналізом даних літератури щодо сучасних поглядів на діагностику та лікування цієї патології, слід відзначити, що вони поодинокі та суперечливі [1, 6, 7].

Означене вище свідчить про необхідність удосконалення методів клінічної діагностики та лікування ІЦН під час вагітності у жінок, які багато народжують. Усе це в сукупності свідчить про актуальність досліджуваного наукового питання у вирішенні проблеми зниження акушерської та перинатальної патології у жінок, які багато народжують.

**Мета дослідження:** зниження частоти невиношування вагітності у II триместрі та перинатальної патології у жінок, які багато народжують, на підставі вивчення клініко-ехографічних, доплерометричних, ендокринологічних, біохімічних і мікробіологічних особливостей, а також шляхом розроблення та впровадження удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили у динаміці вагітності протягом 2014–2017 рр. у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України на кафедрі акушерства та гінекології № 1, клінічній базі кафедри: Комунальний заклад Київської обласної ради «Київський обласний центр охорони здоров'я матері і дитини» (КОЦОЗМіД) та в Al Thager Hospital Jeddah, RSA. Спостереження за вагітними здійснювали спільно з терапевтом та іншими спеціалістами.

Відповідно до поставленої мети і завдань дослідження було проведено у два етапи.

I етап (ретроспективне дослідження) – проведено клініко-статистичний аналіз 146 історій пологів жінок, які багато народжують, з передчасними пологами в анамнезі. Кількість пологів за період з 2014 до 2015 р. (архів клініки) становила 6428, частота передчасних пологів у жінок, які багато народжують, становила 14,4% (925 пологів).

II етап (проспективне дослідження) – обстежено 110 пацієнок, серед яких 60 вагітних, які багато народжують, з ІЦН, поділені методом випадкового вибору на дві групи:

I група (основна) – 30 вагітних з передчасними пологами в анамнезі, які багато народжують та у яких під час вагітності використовували удосконалений нами алгоритм лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на профілактику невиношування вагітності;

II група (порівняння) – 30 вагітних з передчасними пологами в анамнезі, які багато народжують, що одержували загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи.



У контрольну групу (КГ) увійшли 50 здорових вагітних без передчасних пологів в анамнезі.

Усім вагітним було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних та додаткових методів обстеження. У дослідження не були включені вагітні, у яких на період обстеження було виявлено специфічну уrogenітальну інфекцію (трихомоніаз, хламідіоз, загострення вірусної інфекції).

Використані для обстеження вагітних методи є безпечними для матері і плода, достатньо інформативними для об'єктивного оцінювання функціонального стану різних систем і систем материнсько-плодового комплексу. Обстеження всіх жінок проведено за однаковими методиками та з використанням одних і тих самих апаратів, що виключає вплив можливої помилки, характерної для будь-якого неінвазивного методу дослідження, на достовірність результатів обстеження.

Загальноприйняте ведення жінок під час вагітності здійснювали відповідно до рекомендацій та Наказів МОЗ України (№ 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», № 906 від 27.12.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції» та № 624 від 03.11.2008 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерства та гінекології «Передчасні пологи»»). Для терапії у вагітних II групи були застосовані загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи згідно з протоколами МОЗ України, що включали гормональну корекцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, спазмолітики та антиагреганти, застосування седативних препаратів, препаратів токолітичної дії, вазоактивних препаратів та, за показаннями, антибактеріальних та протівірусних препаратів [6].

Удосконалений нами алгоритм включає наступне:

1. Трансвагінальну цервікометрію у 18–22 тиж вагітності для обчислення істміко-цервікального коефіцієнта (ІЦК) та істміко-перешийкового коефіцієнта (ІПК). При ІЦК>0,22 та ІПК>1,6 встановлюється діагноз ІЦН.

2. Застосування акушерського розвантажувального песарію.

3. Використання медикаментозної корекції:

- мікронізований прогестерон (200 мг/добу до 37 тиж вагітності);

- комплексний препарат: заліза гідроксид полімальтозат (100 мг) + фолієва кислота (0,35 мг) по 1 таблетці 2 рази на добу до нормалізації показників гемоглобіну, а потім по 1 таблетці 1 раз на добу до пологів;

- від моменту постановки песарію – пробіотики (по 1 вагінальний капсулі 1 раз на добу 10 днів);

- L-аргінін (500 мг протягом 10 днів).

Курс запропонованої методики становив 7–10 днів у терміні 22–24 та 32–34 тиж гестації вагітним I групи. Терміни було обрано з урахуванням особливостей ембріон- і плацентогенезу, етапів формування фетоплацентарного комплексу (ФПК) та загальноприйнятих критичних періодів гестації. Тривалість і якість проведення лікувально-профілактичних заходів залежала від результатів додаткових методів дослідження, які динамічно використовувалися після 20 тиж вагітності.

До неоперативних методів лікування ІЦН належить застосування різних вагінальних песаріїв: вагітній проводять УЗД (трансвагінальну цервікометрію), визначають стан шийки матки та вимірюють анатомічні її параметри – довжину каналу шийки матки, діаметр внутрішнього вічка матки, довжину перешийка матки та на підставі цих показників обчислюють ІЦК та ІПК. При значеннях ІЦК більше 0,22 та ІПК більше 1,6 встановлюють наявність ІЦН та застосовують акушерський розвантажувальний песарій для пролонгування вагітності.

Акушерський розвантажувальний песарій (песарій Арабін) застосовується з метою пролонгування вагітності. Показаннями до застосування акушерського песарію є:

- функціональна і органічна ІЦН;
- профілактика ІЦН у вагітних;
- профілактика неспроможності шва при хірургічній корекції ІЦН.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, лабораторні, мікробіологічні та статистичні методи.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними факторами ризику розвитку передчасних пологів (у 82,9% у терміні 24–32 тиж) у жінок, які багато народжують, є: інфекційні захворювання сечостатевої системи (26,0%); бактеріальний вагіноз (49,3%); поєднана екстрагенітальна патологія (76,1%); раннє становлення менструальної функції (90,4%); ранній початок статевого життя (89,4%) та відсутність контрацепції (96,6%).

Вагітність та пологи у жінок, які багато народжують, перебігають з високою частотою різних ускладнень: загроза переривання вагітності у рані терміни (60,0%;  $p<0,05$ ), бактеріальний вагіноз (48,3%), гестаційна анемія (58,6%), загроза передчасних пологів (58,6%), ІЦН (51,7%), плацентарна дисфункція (37,9%), затримка розвитку плода (20,7%), передчасний розрив плодкових оболонок (44,8%), передчасні пологи (20,7%), що зумовлює високу частоту кесаревих розтинів (27,6%).

Перинатальні наслідки розродження у жінок, які багато народжують, характеризуються достовірно високим рівнем середньотяжких форм асфіксії новонародженого (31,0%) та постгіпоксичної енцефалопатії (31,0%), що зумовлює високу частоту перинатальних втрат – 30,0%.

Функціональний стан ФК у жінок, які багато народжують, характеризується достовірним збільшенням рівня кортизолу ( $p<0,01$ ), зниженням вмісту прогестерону ( $p<0,05$ ), плацентарного лактогену ( $p<0,05$ ) і естріолу ( $p<0,01$ ), а також підвищенням плацентарного індексу (ПІ) у маткових ( $p<0,05$ ) та у мозкових артеріях ( $p<0,05$ ), достовірним збільшенням швидкості кровообігу у венозній протоці ( $p<0,05$ ) та достовірним зниженням плацентарного коефіцієнта ( $p<0,05$ ).

Особливості загального гомеостазу у жінок, які багато народжують, полягають у достовірному збільшенні вмісту в-ліпопротеїдів ( $p<0,05$ ), тригліцеридів ( $p<0,05$ ) та лужної фосфатази ( $p<0,05$ ), що є маркером наявності порушень ліпідного обміну і негативно впливає на формування та функціонування ФПК.

Під час оцінювання мікробіологічного статусу у жінок, які багато народжують, було виявлено дисбіотичні зміни, особливо перед розродженням, у формі низької частоти нормоценозу (17,4%) та проміжного типу (4,3%) на тлі зростання рівня неспецифічного вагініту (21,7%) та бактеріального вагінозу (56,6%).

## ВИСНОВКИ

Ефективність удосконаленого нами алгоритму полягає у суттєвому зниженні у жінок, які багато народжують, частоти: гестаційної анемії (у 2,5 рази), загрози передчасних пологів (у 4,6 рази), плацентарної дисфункції (у 2,3 рази), порушень мікробіоценозу статевих шляхів (у 2,2 рази), передчасних пологів (у 2 рази), передчасного розриву плодкових оболонок (у 2,7 рази), затримки розвитку плода (у 2 рази), дистресу плода (у 3,1 рази), абдомінального розродження (у 2,8 рази) та реалізації інтраамніального інфікування (у 2,5 рази). Сумарна захворюваність новонароджених у ранній неонатальний період знизилася у 2,5 рази, а перинатальні втрати були відсутні.



**Профилактика невынашивания беременности во II триместре у многоплодных женщин**  
**Е.В. Набхан**

**Цель исследования:** снижение частоты невынашивания беременности во II триместре и перинатальной патологии у многоплодных женщин на основе изучения клинико-эхографических, доплерометрических, эндокринологических, биохимических и микробиологических особенностей, а также путем разработки и внедрения усовершенствованного алгоритма лечебно-профилактических мероприятий.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено в два этапа: I этап (ретроспективное исследование) – выполнен клинико-статистический анализ 146 историй родов у многоплодных женщин; II этап (проспективное исследование) – обследовано 110 пациенток, среди которых 60 многоплодных женщин, которые были разделены на две группы.

**Результаты.** Эффективность усовершенствованного нами алгоритма состоит в существенном снижении у многоплодных женщин частоты: гестационной анемии (в 2,5 раза), угрозы преждевременных родов (в 4,6 раза), плацентарной дисфункции (в 2,3 раза), нарушений микробиоценоза половых путей (в 2,2 раза), преждевременных родов (в 2 раза), преждевременного разрыва плодных оболочек (в 2,7 раза), задержки развития плода (в 2 раза), дистресса плода (в 3,1 раза), абдоминального родоразрешения (в 2,8 раза) и реализации интраамниального инфицирования (в 2,5 раза). Суммарная заболеваемость новорожденных в ранний неонатальный период снизилась в 2,5 раза, а перинатальные потери отсутствовали.

**Заключение.** Использование усовершенствованного нами алгоритма необходимо применять у многоплодных женщин в лечебных учреждениях всех уровней.

**Ключевые слова:** невынашивание, многоплодные женщины, профилактика.

**Prophylaxis of not incubation of pregnancy in the 11th trimester at multiborn women**  
**E.V. Nabkhan**

**The objective:** depression of frequency of not incubation of pregnancy in the IIth trimester and perinatal pathology at multiborn women on the basis of studying clinical-ekhografical, dopplerometrical, endocrinological, biochemical and microbiological features, and also by development and deployment of advanced algorithm of treatment-and-prophylactic actions.

**Patients and methods.** I a stage (retrospective research) – is carried out clinic - the statistical analysis of 146 stories of labors at multiborn women. II a stage (prospective research) – 110 patients, among which 60 multiborn women who were divided into two groups are surveyed.

**Results.** Efficiency of the algorithm improved by us consists in essential depression at multiborn women of frequency of gestational anemia (by 2,5 times), threats of premature births (by 4,6 times), placental dysfunction (by 2,3 times), disturbances of microbiocenosis of sexual ways (by 2,2 times), premature births (twice), premature rupture of born covers (by 2,7 times), fetus arrests of development (by 2,0 times), a fetus distress (by 3,1 times), an abdominal delivery (by 2,8 times) and realization of an intraamnially becoming infected (by 2,5 times). The cooperative case rate of newborns in the early neonatal period decreased by 2,5 times, and perinatal losses were absent.

**Conclusion.** Use of advanced algorithm needs to be applied at multiborn women in medical institutions of all levels.

**Key words:** not incubation, multiborn women, prophylaxis.

**Сведения об авторе**

Набхан Елена Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Белази Н., 2011. Порівняльні аспекти акушерської та перинатальної патології у жінок, які повторно і багато народжують // Галицький лікарський вісник: 1: 90–91.
2. Закиров И.З., 2008. Течение и исход беременности и родов у многоплодных женщин // Акушерство и гинекология: 3: 31–34.
3. Мухитдинова Т.К., 2010. Значение гемостазиологического скрининга у беременных, рожениц и родильниц в условиях Узбекистана // Физиология и патология гемостаза. – Ташкент: 212.
4. Петров А.М., 2014. Клиника и патогенез нарушений сократительной деятельности матки у многоплодных женщин // Сборник научных трудов, посвященных 25-летию ИОЗМР АМН Туркменистана., Ашгабат: 27–35.
5. Радзинский В.Е., 2013. Проблемы материнской смертности в мировой перспективе // Вестник акушера-гинеколога: 2: 5–10.
6. Хамидов М.Х., 2014. Исход беременности и родов для плода и новорожденного у перво-, повторно- и многоплодных женщин // Акушерство и гинекология: 7 : 44–46.
7. Hammad A.E., 2013. Women and health security // Wld Hlth Statist. Quart.: 49: 2: 74–77.

Статья поступила в редакцию 19.06.17

# Ефективність застосування різних форм мікронізованого прогестерону під час лікування загрози абортів

**В.І. Пирогова, І.В. Козловський, Н.С. Вереснюк, М.Й. Малачинська**  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Мета дослідження:** порівняння ефективності застосування вагінальної та сублінгвальної форм мікронізованого прогестерону у терапії загрози переривання вагітності у I–II триместрах.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 58 вагітних, у яких під час обстеження виявлено ретрохоріальну гематому. Залежно від шляху введення мікронізованого прогестерону пацієнток було розподілено на дві групи. До першої групи увійшли 28 жінок, яким згідно з інструкцією призначали вагінальні таблетки Лютеїна. У другу групу увійшли 30 пацієнток, які застосовували Лютеїну сублінгвально.

Контроль за ефективністю лікування проводили за клініко-лабораторним перебігом захворювання на підставі динаміки змін скарг пацієнток, оцінювання даних УЗД у динаміці.

**Результати.** Результати дослідження засвідчили, що ефективність лікування при застосуванні сублінгвально або вагінально препарату Лютеїна суттєво не відрізнялась. Несприятливими чинниками для розвитку вагітності є центральні та великі ретрохоріальні гематоми.

**Заключення.** Лікування загрози переривання вагітності із застосуванням мікронізованого прогестерону Лютеїна дозволило зберегти вагітність у 79,3% пацієнток з ретрохоріальними гематомами.

**Ключові слова:** загроза абортів, ретрохоріальні гематоми, мікронізований прогестерон, лікування.

Проблема невиношування вагітності надзвичайно актуальна у медичному й соціальному аспектах. Її вирішення є досить складним завданням і вимагає залучення останніх досягнень медичної науки й практики. Незважаючи на численні дослідження етіології й патогенезу передчасного переривання вагітності, частота цієї патології залишається високою і коливається від 10% до 20–25% відносно загального числа ускладнень [1, 3, 4]. Згідно з узагальненими даними літератури, 15–20% клінічно діагностованих вагітностей закінчується спонтанним перериванням, при цьому на I триместр припадає до 78–80% випадків, а загрозою викидня ускладнюється перебіг вагітності майже у 40% жінок [2, 3]. Діагностика й лікування цієї патології складна, тому що в більшості випадків неможливо визначити фактори, які перешкоджають нормальному перебігу вагітності.

Протягом останніх років проводиться активне вивчення ефективності застосування прогестерону з метою зниження раних репродуктивних втрат у контексті доказової медицини (дослідження Kumar, 2014, PROMISE, 2015, та інші). У сучасній медицині застосовуються синтетичні прогестагени (прогестини) – сполуки, що відрізняються більшою чи меншою мірою за своєю хімічною формулою або структурою від натурального прогестерону.

Результати проведених досліджень не дали однозначної відповіді про найбільш ефективні шляхи введення прогестинів у терапії загрози переривання вагітності [2, 4, 5].

На сьогодні триває набір пацієнток в багатоцентрове (47 клінік Великої Британії) рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження PRISM (Progesterone In Spontaneous Miscarriage) із запланованою участю більш як 4000 пацієнток. Мета цього дослідження полягає у перевірці гіпотези: чи підвищує вагінальний прогестерон, призначений жінкам із загрозою переривання вагітності та тривалістю застосування до 16 тиж гестації, частоту народження живих дітей після 34 тиж вагітності. Результати дослідження очікуються у 2018 році.

**Мета дослідження:** порівняння ефективності застосування вагінальної та сублінгвальної форм мікронізованого прогестерону у терапії загрози переривання вагітності у I–II триместрах.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 58 вагітних, у яких під час обстеження виявлено ретрохоріальну гематому. У дослідження включали жінок з відсутнім обтяженням гінекологічним та соматичним анамнезом. Більшість жінок (48 пацієнток – 82,8%) завагітніли протягом 1–3 міс відкритого статевого життя, решта 17,2% – протягом 4–5 міс. Усі пацієнтки встановлювали факт вагітності шляхом проведення тесту на вагітність, 12 пацієнткам додатково провели визначення концентрації хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) у крові. Жодній пацієнтці до моменту включення у дослідження не проводили УЗД з метою діагностики вагітності.

Термін вагітності при встановленні діагнозу загрози переривання становив від 8 до 13 тиж.

Усім пацієнткам у терміні 11–13 тиж проводили скринінг I триместра, а саме: вимірювання товщини комірцевого простору ембріона за допомогою УЗД та виконання «подвійного тесту» (аналіз крові на ХГЛ і PAPP-A).

Середній вік пацієнток становив  $25,7 \pm 4,2$  року.

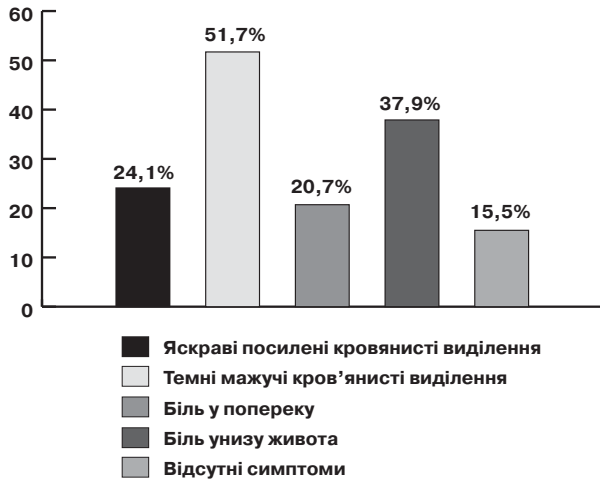
Вік чоловіків пацієнток був у межах 21–32 років, середній вік чоловіків становив  $26,4 \pm 5,6$  року.

Усім пацієнткам проводили наступні обстеження. Огляд у дзеркалах – оцінювали стан зовнішнього вічка та характер кров'янистих виділень за їхньої наявності. Під час бімануального піхвового обстеження визначали тонус матки та відповідність її розмірів терміну вагітності.

УЗД у разі загрози викидня є одним з основних та важливих методів діагностики. Під час проведення УЗД основною ознакою загрози переривання вагітності є наявність ділянок відшарування хоріона чи плаценти [6, 7]. Локальне потовщення міометрія у формі валика, який випинає у порожнину матки, та деформація контурів плідного яйця, його вдвнення через гіпертонус матки за відсутності клінічних проявів не мають самостійного діагностичного значення. Також важливо оцінити життєздатність плода (серцебиття, рухову активність).

Термін вагітності в обстежених жінок, n (%)

| Група дослідження | Термін вагітності (тиж) |          |           |          |          |
|-------------------|-------------------------|----------|-----------|----------|----------|
|                   | 8-9                     | 9-10     | 10-11     | 11-12    | 12-13    |
| Перша, n=28       | 6 (21,4)                | 7 (25,0) | 8 (28,6)  | 4 (14,3) | 3 (10,7) |
| Друга, n=30       | 3 (10,0)                | 7 (23,3) | 12 (40,0) | 6 (20,0) | 2 (6,7)  |



**Клінічні прояви ретрохоріальної гематоми в обстежених жінок**

Обстежені жінки за віком, даними загального та акушерсько-гінекологічного анамнезу були зіставні. Порівняння проводили, керуючись принципами відбору пацієнток з однаковими нозологіями та соматичним фоном.

У комплексі терапії загрози переривання вагітності застосовували транексамову кислоту та мікронізований прогестерон (Лютеїна).

Усім пацієнткам перорально призначали транексамову кислоту: перші 3 дні жінки отримували по 250 мг кожні 8 год (добова доза – 1 г), у наступні 5 днів – по 250 мг кожні 12 год (добова доза – 0,5 г).

Лютеїна – гормональний препарат, який містить екзогенний аналог гормону жовтого тіла – прогестерон. Фармакокінетика і фармакодинаміка прогестерону залежать від способу введення препарату. При вагінальному введенні досягається стабільна концентрація у плазмі і тканинах – так званий ефект першого проходження через матку, ризик розвитку системних ефектів при даному шляху введення мінімальний. Сублінгвальний спосіб введення дає можливість досягнути найшвидшого ефекту. Оскільки при цьому шляху введення не відбувається первинного метаболізму гормону в печінці, а отже – не втрачається його концентрація, досягається найменш тривалий період напіввиведення.

Одним з показань до застосування препарату є терапія загрози викидня та звичного невиношування. Згідно з інструкцією вагінальні таблетки Лютеїна призначають у разовій дозі 50–150 мг двічі на добу; сублінгвальні застосовують по 100–150 мг 3–4 рази на добу.

Залежно від шляху введення мікронізованого прогестерону (вагітні самі обирали зручніший для них метод застосування) пацієнток було розподілено на дві групи.

До першої групи увійшли 28 жінок, яким згідно з інструкцією призначали вагінальні таблетки Лютеїна по 100 мг кожні 8 год (добова доза – 300 мг мікронізованого прогестерону).

У другу групу увійшли 30 пацієнток, які застосовували Лютеїну сублінгвально по 2 таблетки (100 мг) кожні 8 год (добова доза – 300 мг).

Тривалість застосування Лютеїни визначали індивідуально залежно від ефективності лікування (зміна кількості та характеру кров'янистих виділень, інтенсивності болю унизу живота та у попереку, зменшення або зникнення ретрохоріальних гематом). У разі позитивної динаміки лікування пацієнток переводили на підтримувальну дозу, яка становила 200 мг/добу мікронізованого прогестерону сублінгвально або вагінально (залежно від групи дослідження).

Пацієнтки були під динамічним спостереженням до 16–18 тиж вагітності. Виключення становили пацієнтки, у яких вагітність перервалася під час лікування.

Контроль за ефективністю лікування проводили за клініко-лабораторним перебігом захворювання на підставі динаміки змін скарг пацієнток, оцінювання даних УЗД у динаміці (сонографію проводили щотижнево).

Статистичне оброблення результатів досліджень проводили за допомогою комп'ютерних програм «Statistica 6.0» та «Excel 5.0». Відмінності вважали вірогідними при P<0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У пацієнток з ретрохоріальною гематомою фіксували наступні скарги (малюнок): яскраві кров'яністі виділення (14 жінок), темні мажучі кров'яністі виділення (30 жінок), ниючий біль унизу живота (22 жінки) та у попереку (12 жінок).

Клінічним проявом загрози аборт у 3 пацієнток був біль у попереку, у 4 вагітних – кров'яністі виділення з піхви.

У 42 (72,4%) пацієнток відзначали наявність двох та більше скарг. Найчастіше поєднувались наступні симптоми: ниючий біль унизу живота та темні мажучі кров'яністі виділення з піхви – 29,3%; ниючий біль унизу живота, у попереку та яскраві кров'яністі виділення – 20,7%.

Відсутність скарг за наявності ретрохоріальної гематоми зафіксовано у 9 (15,5%) вагітних.

Термін від моменту появи скарг до звернення до лікаря та встановлення діагнозу загрози переривання вагітності становив 5±3 доби (довший – у жінок з болем, менший – з кров'янистими виділеннями).

Згідно з даними літератури, серед усіх переривань вагітності у 84% жінок аборт відбувається до 11-го тижня, у 13% – у терміні 12–20 тиж. Термін до 11 тиж вагітності діагностований у 75% пацієнток у першій групі та у 73,3% – у другій.

Терміни вагітності обстежених жінок наведені у табл. 1. Під час проведення УЗД ретрохоріальні гематоми оцінювали за двома критеріями: локалізація і розмір гематоми (табл. 2):

Таблиця 2

Ретрохоріальні гематоми в обстежених жінок, n (%)

| Ретрохоріальні гематоми | Перша група, n=28 | Друга група, n=30 |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| Великі супрацервікальні | 7 (25,0)          | 9 (30,0)          |
| Малі супрацервікальні   | 12 (42,9)         | 10 (33,3)         |
| Великі центральні       | 3 (10,7)          | 3 (10,0)          |
| Малі центральні         | 6 (21,4)          | 8 (26,7)          |



Динаміка лікування жінок із загрозою переривання вагітності, дні

| Показник                                   | Перша група, n=28 | Друга група, n=30 |
|--|-------------------|-------------------|
| Зменшення болю                             | 2±1               | 2±1               |
| Зникнення болю                             | 8±3               | 7±4               |
| Зменшення кров'янистих виділень            | 3±2               | 4±2               |
| Відсутність кров'янистих виділень          | 9±4               | 11±2              |
| Зменшення ретрохоріальних гематом          | 5±2               | 6±2               |
| Розсмоктування ретрохоріальних гематом     | 24±7              | 23±8              |
| Мимовільний викидень/завмирання вагітності | 3±2               | 4±2               |

Локалізація гематоми є більш інформативною ознакою щодо прогнозу наслідків вагітності, ніж її розмір; кращим прогнозом є при супрацервікальних гематомах, оскільки у зв'язку з можливим дренажем вмісту гематом через канал шийки матки не відбувається механічної компресії хоріона, не порушуються формування плаценти і плацентарний кровообіг.

До найбільш несприятливих щодо наслідків вагітності належать центральні (корпоральні) ретрохоріальні гематоми, які призводять до відшарування частини хоріона від децидуальної оболонки.

Розміри ретрохоріальних гематом порівняно з розмірами плідного яйця: малі – <50%, великі – >50% розміру плідного яйця.

Отже, кількість вагітних з несприятливими щодо наслідків вагітності гематомами (великі центральні та супрацервікальні) у першій групі становила 35,7%, у другій – 40,7%. Було відзначено, що у 18,2% цих вагітних скарги під час госпіталізації у стаціонар були відсутні.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за зменшенням/зникненням больового синдрому та кров'янистих виділень; за зменшенням/розсмоктуванням ретрохоріальних гематом, прогресуванням вагітності (табл. 3).

Незважаючи на проведене лікування, у 12 (20,7%) жінок відбулось переривання вагітності (9 пацієнок – мимовільний викидень, 3 жінки – завмирання вагітності). Термін лікування даних пацієнок становив від 1 до 6 діб, переривання вагітності у 75% жінок відбулося протягом 3 діб від початку терапії; у 83,3% жінок діагностовані несприятливі щодо наслідків вагітності ретрохоріальні гематоми, у 75% пацієнок переривання відбулось у терміні 8–10 тиж вагітності.

### Ефективність применення різних форм мікронізованого прогестерона при ліценні угрозы аборта

**В.И. Пирогова, И.В. Козловский, Н.С. Вереснюк, М.И. Малачинская**

**Цель исследования:** сравнение эффективности применения вагинальной и сублингвальной форм микронизированного прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности в I–II триместрах.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 58 беременных, у которых при обследовании выявлено ретрохориальную гематому. В зависимости от пути введения микронизированного прогестерона пациенток разделили на две группы. В первую группу вошли 28 женщин, которым согласно инструкции назначали

инструментальную ревизию полости матки с удалением плодного яйца/залишков плодного яйца проведено 8 пациенткам. Усім жінкам з перерваною вагітністю призначено курс антибактеріальної терапії з метою профілактики хронічного ендометриту.

Позитивний ефект від проведеного лікування (зникнення явищ загрози, прогресування вагітності) спостерігався у 79,3% пацієнок.

Повне зникнення симптомів загрози переривання вагітності зафіксовано у 82,1% жінок першої групи та у 76,7% жінок другої групи. Під час динамічного спостереження встановлено, що швидше зникають больовий синдром та кров'яністі виділення з піхви; найдовше візуалізувались центральні ретрохоріальні гематоми незалежно від їхніх розмірів.

Відмінностей у динаміці лікування залежно від шляху застосування прогестину не виявлено.

### ВИСНОВКИ

1. Ефективність лікування при застосуванні сублінгвально або вагінально препарату Лютеїна суттєво не відрізнялась.
2. Лікування загрози переривання вагітності із застосуванням мікронізованого прогестерону Лютеїна дозволило зберегти вагітність у 79,3% пацієнок з ретрохоріальними гематомами.
3. Несприятливими чинниками для розвитку вагітності є центральні та великі ретрохоріальні гематоми. Своєчасне призначення зберігальної терапії не завжди можливе (безсимптомний перебіг ретрохоріальних гематом становив у нашому дослідженні 15% випадків).

вагинальные таблетки Лютеина. Во вторую группу вошли 30 пациенток, принимавших Лютеину сублингвально.

Контроль за эффективностью лечения оценивали по клинико-лабораторному течению заболевания на основе динамики изменений жалоб пациенток, оценки данных УЗИ в динамике.

**Результаты.** Результаты исследования показали, что эффективность лечения при применении сублингвально или вагинально препарата Лютеина существенно не отличалась. Неблагоприятными факторами для развития беременности являются центральные и крупные ретрохориальные гематомы.

**Заключение.** Лечение угрозы прерывания беременности с применением микронизированного прогестерона Лютеина позволило сохранить беременность у 79,3% пациенток с ретрохориальными гематомами.

**Ключевые слова:** угроза аборта, ретрохориальные гематомы, микронизированный прогестерон, лечение.

**The effectiveness of different forms of micronized progesterone in the treatment of abortion**  
**V. Pyrohova, I. Kozlovskyy, N. Veresnyuk, M. Malachynska**

The research for the purpose of efficiency compared application of vaginal and sublingual form of micronized progesterone in the treatment of a threatened miscarriage of I and II trimesters of pregnancy. Under the supervision were 58 pregnant women who were found during the test retrohorial hematoma. Depending on the route of administration of micronized progesterone patients were divided into 2 groups. The first group included 28 women who were prescribed according to the instructions vaginal tablets Luteina.

The second group consisted of 30 patients who used sublingually Luteina.

Monitoring the effectiveness of treatment carried out by clinical and laboratory course of the disease based on the dynamic changes of patients complaints, evaluations of ultrasound data in dynamics.

The results showed that the effectiveness of treatment when using sublingual or vaginal routes of administration Luteina did not differ significantly, the use of micronized progesterone possible to maintain pregnancy in 79.3% of patients with retrohorial hematomas.

Unfavorable factors for the development of pregnancy is central and retrohorial large hematoma.

**Key words:** *threatened miscarriage, retrohorial hematomas, micronized progesterone, treatment.*

**Сведения об авторах**

**Пирогова Вера Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. ORCID 0000-0002-1205-6365

**Козловский Игорь Валерьевич** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. ORCID 0000-0003-1245-6091

**Вереснюк Наталья Сергеевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. ORCID 0000-0001-5233-7105

**Малачинская Мария Иосифовна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого; Львовский региональный центр репродуктивного здоровья, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. ORCID 0000-0003-2895-3666

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 144 с.
2. Веропотвелян Н.П. К вопросу об эффективности применения прогестеронов при повторных ранних репродуктивных потерях / Н.П. Веропотвелян // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 5 (31). – С. 22–27.
3. Berghella V. Early pregnancy loss: Obstetric evidence based guidelines. 2nd edition. New York. CRC. – 2012. – P. 142–149.
4. Schindler A.E. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens / Schindler A.E., et al. // Gynecol Endocrinol. – 2015. – № 31. – P. 447–449.
5. Coomarasamy A. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages / Coomarasamy A., et al. // N Engl J Med. – 2015. – № 373. – P. 2141–2148.
6. Johns J. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound / Johns J., Hyett J., Jauniaux E. // Obstet Gynecol. – 2003. – V. 102 (3). – P. 483–487.
7. Schauberger C.W. Ultrasound assessment of first-trimester bleeding / Schauberger C.W., Mathiason M.A., Rooney B.L. // Obstet. Gynecol. – 2005. – V. 105 (2). – P. 333–338.

Статья поступила в редакцию 19.06.17

# Risks of miscarriage and noncarrying of pregnancy in women with excessive body weight, obesity and metabolic syndrome

**O.A. Dyndar, V.O. Benyuk, L.D. Lastoveckaya**  
Bogomolets national medical university, Kyiv

In the article, the analysis and an assessment of the risks of miscarriage and noncarrying of pregnancy in women with the excess body weight, obesity, and metabolic syndrome is carried out.

**The objective:** on the basis of a retrospective clinical and statistical analysis of pregnancy and childbirth in women with excessive body weight, obesity and metabolic syndrome, we assess the risk of miscarriage and noncarrying of pregnancy.

**Patients and methods.** On the basis of the retrospective analysis of 1,922 cases of pregnancy and childbirth, from which – in 740 women with excess body weight, 676 – with obesity I degree, 408 – with obesity II degree and 98 – with an obesity third degree, assessment of the relative risk, odds ratio absolute risk, and index of potential harm was done with the definition of sensitivity and specificity of these studies are given.

**Results.** Of retrospective studies of the course of pregnancy and childbirth in women with the excess body weight and obesity, with calculation and assessment of the risks of miscarriage, noncarrying of pregnancy and premature childbirth, indicate a high incidence of reproductive loss in all 4 groups of women.

**Conclusion.** The risk of miscarriages and noncarrying of pregnancy increases linearly with increasing body mass index: 1,2 times with excess body weight, 1,5 at I, 1,8 at II and 3,5 times at obesity III degrees.

**Key words:** miscarriage, obesity, metabolic syndrome, risks.

Miscarriages and noncarrying of pregnancy - one of the important problems of modern health care throughout the world. The frequency of premature termination of pregnancy varies from 10% to 20–35% and does not tend to decrease. Among the leading causes of death of newborns, miscarriages and noncarrying of pregnancy account for up to 70%, and in the structure of the causes of the incidence of infants - more than 59% [1, 2]. The state of the maternal organism, which is an external environment for the fetus, therefore, the presence of extragenital diseases, which not only determines in most cases the condition of a woman during pregnancy, but also involves 12–20% of maternal mortality and up to 40% of perinatal morbidity and mortality [3] are very important for the normal development of the fetus.

Today in structure of genital and extragenital pathologies a specific place is held by a metabolic syndrome. Prevalence of excess body weight and obesity reached the epidemic sizes. Obesity promotes the considerable incidence and mortality from several states, including cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and cancer. The prevalence of a metabolic syndrome among women of reproductive age represents from 6% to 35% [4, 5].

The increasing distribution of a metabolic syndrome, excessive weight, and obesity in women of childbearing age – a problem of public health. Data which obtained by results of interrogation of a National survey of health issues and food indicate that 26% of not pregnant women age from 20 to 39 years have exces-

sive weight (an index of the body weight of (BMI > 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>), 29% – obesity (BMI > of 29,9 kg/m<sup>2</sup>). It is more than that, 30% of teenagers of 12–19 years have excessive is powerful or risk of its emergence, proceeding by BMI of age on the 85% or above. Obesity in women of reproductive age leads to infertility and violations of a menstrual cycle. The researches show that the raised body mass index to pregnancy leads to increase in risks of the adverse results of pregnancy, especially as for early losses of pregnancy, the late death of a fetus, early premature childbirth [6, 7].

It is a lot of factors connected with perinatal incidence and mortality, is not exposed to interventions. The latest epidemiological data show that control of weight can have a potential possibility of influence on gestation results, especially among women who plan pregnancy [8].

**The objective:** on the basis of a retrospective clinical - statistical analysis of the course of pregnancy and childbirth in women with the excess body weight, obesity, and metabolic syndrome, assess the risk of miscarriage and noncarrying of pregnancy.

## PATIENTS AND METHODS

The retrospective analysis of 1922 cases of the course of pregnancy and childbirth from which – 740 women with excess body weight, 676 – with obesity I degrees, 408 – with obesity II degrees and 98 – with obesity III degrees is carried out. We carried out the assessment of relative risk, the relation of changes, absolute risk, an index of potential harm with the definition of sensitivity and specificity of these researchers. The risk of occurrence of miscarriages and noncarrying of pregnancy depending on an body mass index was studied. Women were conditionally divided into 2 groups, 1 group of women having risk factors for miscarriage, and the second group – no (control).

Relative risk is the ratio of the frequency of studies (miscarriages and noncarrying of pregnancy) among women in whom the studied factor (overweight and obesity), to the frequency of studies among women, to which this factor was not affected. For relative risk calculations, we constructed associativity table, based on the amount investigated, that have certain values of the factor and productive signs.

The value of relative risk and the borders of a confidence interval were calculated behind the standard formulas in statistics.

Rate of chances – one of the main images to describe a numerical look as far as the absence or existence of certain investigations connected with existence or lack of a certain factor in the specific statistical group, in particular, are the values of fractions, in which the numerator displays a specific event for the first group, and in the denominator, the same event for the other group.

The absolute risk was counted behind a formula: absolute risk = phenomenon/number of patients. Relative risk (RR) = Absolute risk in the main group (EER) / Absolute risk in the control group (CER).



Index of potential harm (number needed to harm, NNH) – the number of patients which to be due surveyed to render one adverse investigation, compared with a control group of patients.

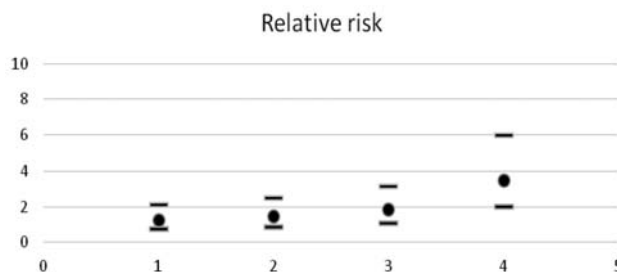
Sensitivity (Sensitivity, Se) – a part of patients with a disease who have the positive result of the inspection, and reliability of what the patient with this disease will be revealed. The predictive value this test, of its negative result, is the highest.

Specificity (Specificity, Sp) – a part of people without the disease who have the negative result of the inspection, or reliability of the fact that the patient without this disease will not be diagnosed as what he has it, that is the ability of this test to identify those patients who have no disease, that's it's a test, with supreme predictive value.

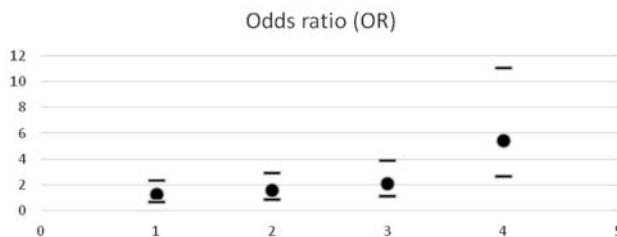
**RESULTS OF THE RESEARCH AND THEIR DISCUSSION**

The result of the statistical analysis demonstrates that obese and MS in women form risk group for the development of the complicated pregnancy and childbirth. For identification and confirmation of interrelation between BMI and pregnancy complications development, we calculated indicators of these risks.

Risk factors include the features of the body or external factors that lead to the onset of the disease, always preceded by it. Any risk factor can be a disease marker thanks to communication with one or several causative factors. In cases when the factor is not a cause of illness, it is defined as a disease marker.



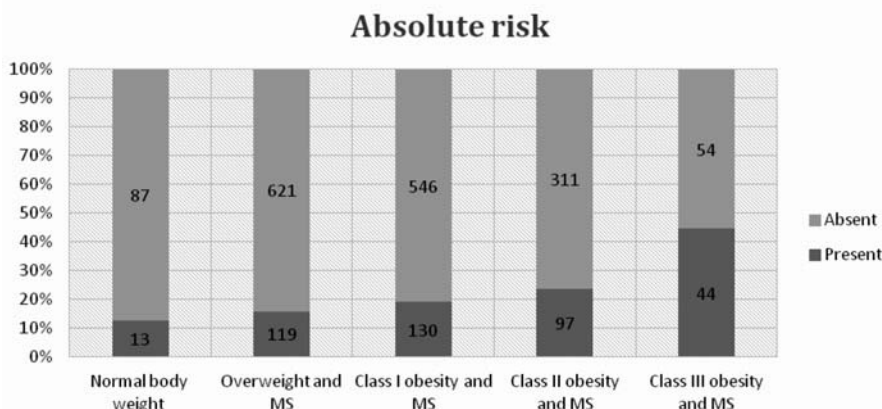
**Fig. 1. Determination of relative risk of miscarriage and non-carrying of pregnancy for women of the main groups**



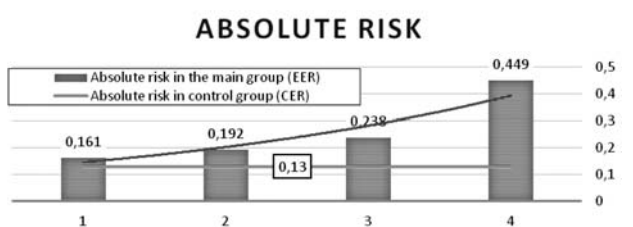
**Fig. 2. Determination of the odds ratio of the emergence of miscarriage and non-carrying of pregnancy for women of the main groups**

**Assessment risk of miscarriage and non-carrying of pregnancy for women with overweight, obesity, and MS**

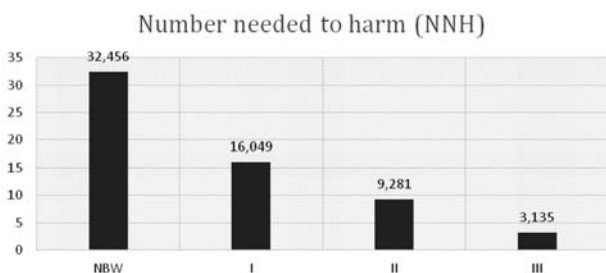
| Sign  |            |        |       |        |
|---|------------|--------|-------|--------|
| Pregnant women with miscarriage at the previous pregnancies | Present    | Absent |       |        |
| Pregnant women with normal body weight                      | 13         | 87     |       |        |
| Pregnant women with overweight and MS                       | 119        | 621    |       |        |
| Pregnant women with class I obesity and MS                  | 130        | 546    |       |        |
| Pregnant women with class II obesity and MS                 | 97         | 311    |       |        |
| Pregnant women with class III obesity and MS                | 44         | 54     |       |        |
| Calculations of indicators                                  |            |        |       |        |
|   | Overweight | 2      | 22    | 222    |
| Absolute risk in the main group (EER)                       | 0,161      | 0,192  | 0,238 | 0,449  |
| Absolute risk in control group (CER)                        | 0,13       | 0,13   | 0,13  | 0,13   |
| Relative risk (RR)  | 1,237      | 1,479  | 1,829 | 3,454  |
| Standard error of relative risk (S)                         | 0,272      | 0,27   | 0,273 | 0,282  |
| Lower bound of 95% CI                                       | 0,726      | 0,871  | 1,07  | 1,988  |
| Upper bound of 95% CI                                       | 2,108      | 2,513  | 3,126 | 6,001  |
| Relative risk reduction (RRR)                               | 0,237      | 0,479  | 0,829 | 2,454  |
| Risk difference (RD)  | 0,031      | 0,062  | 0,108 | 0,319  |
| Number needed to harm (NNH)                                 | 32,456     | 16,049 | 9,281 | 3,135  |
| Se  | 0,902      | 0,909  | 0,882 | 0,772  |
| Sp  | 0,123      | 0,137  | 0,219 | 0,617  |
| Chance to find risk factor in the main group                | 0,192      | 0,238  | 0,312 | 0,815  |
| Chance to find risk factor in the control group             | 0,149      | 0,149  | 0,149 | 0,149  |
| Odds ratio (OR)   | 1,282      | 1,593  | 2,087 | 5,453  |
| Standard error of the Odds ratio (S)                        | 0,314      | 0,313  | 0,319 | 0,36   |
| Lower bound of 95% CI                                       | 0,693      | 0,863  | 1,116 | 2,692  |
| Upper bound of 95% CI                                       | 2,372      | 2,943  | 3,903 | 11,045 |



**Fig. 3. Determination of absolute risk of miscarriage and noncarrying of pregnancy for women of the main and control groups**



**Fig. 4. Determination of absolute risk of miscarriage and noncarrying of pregnancy for women of the main groups**



**Fig. 5. Determination of number needed to harm of miscarriage and noncarrying of pregnancy for women of the main groups**

Confirmation or denial of relationship existence of cause and effect between objects which are investigated is a task. Incorrectly planned or designed research can lead to wrong conclusions and viewing of tactics of maintaining patients with different morbid conditions.

For determining the risk of development of complications of pregnancy in women with overweight, obesity and MS we calculated the indicators of absolute and relative risk, relative risk reduction, odds ratio, number needed to harm, chance to find the risk factor, risk difference, standard error, and also a certain sensitivity and specificity of a statistical research. For visualization of the analysis results, we constructed tables and charts of comparison.

In Table we can find the risk calculations of miscarriage and noncarrying of pregnancy, which included assessment of episodes of the threat of abortion, early spontaneous abortions, including casual miscarriage, the threat of premature childbirth.

The relative risk of miscarriage and noncarrying of pregnancy made 1,24; 1,48; 1,83 and 3,45, it agrees I,II,III,IV group of observation which in association with indicators of the Odds ratio (1,28; 1,59; 2,09; 5,45) exceeds by 3 times these values for women of a control group of observation (fig. 1, fig. 2).

Forecasting of miscarriage and noncarrying of pregnancy for women of the main groups based on the absolute risk indicators indicates it increases by 1,2; 1,5; 1,8 and 3,5 times in comparison with the control group, according to the growth of an indicator of BMI (fig. 3).

In particular, there is a predicted condition of miscarriage and noncarrying of pregnancy for 16% of women with overweight, 19% - with I obesity, 24% - with II obesity, 45% - with class III obesity (fig. 4).

The number needed to harm for women with overweight is 32,456, for a class I obesity it decreases twice and becomes 16,049. At the same time, for class II obesity the indicator decreases by 3, 5 times (9,281), and for class III - by 10, 4 times more, in comparison with a similar indicator for a group of overweight. So, the number of women to be inspected for identification of 1 case of miscarriage pregnancies from the class III obesity group have to be by 10 times smaller than a number of patients from the overweight group (fig. 5).

Thus, the results of the conducted retrospective researchers of the course of pregnancy and childbirth in women with the excess body weight and obesity with calculation and assessment of risks of emergence of miscarriage and noncarrying of pregnancy indicate the high frequency of reproductive losses in all 4 groups of observation.

### CONCLUSION

This situation dictates need of development of an algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for this contingent of women for the purpose of a decrease miscarriage, the frequency of reproductive losses.

1. Miscarriage in women with the excess body weight, obesity, and a metabolic syndrome depends on an index of body weight and had been esteemed as threat of pregnancy in early and late terms in 14,7% and 7,6% of women with excess body weight, in 20,1% and 13,5% with I obesity degree, in 21,8% and 21,1% with II degree of obesity and in 23,5% and 24,5% - with III obesity degree.

2. Threat of early premature and premature childbirth take place in 6,5% and 8,9% of women with excess body weight, in 15,5% and 11,1% with I obesity degree, in 18,4% and 16,1% with II degree and in 21,4% and 21,1% with III obesity degree; premature childbirth in 5,4% of women with excess body weight, 6,7% with obesity I degrees, in 11,1% with obesity II degrees and in 12,2% with obesity III degrees.

3. The risk of miscarriage and noncarrying of pregnancy increases linearly depending on the body mass index: 1, 2 times with excess body weight, 1,5 times with obesity I degree, 1,8 at II and 3,5 times with obesity III degree

**Ризики невиношування та недоношування вагітності у жінок з надмірною масою тіла, ожирінням і метаболічним синдромом**  
**О.А. Диндар, В.О. Бенюк, Л.Д. Ластовецька**

У статті проведено аналіз і дана оцінка ризиків невиношування та недоношування вагітності у жінок з надмірною масою тіла, ожирінням і метаболічним синдромом.

**Мета дослідження:** оцінювання на підставі ретроспективного клініко-статистичного аналізу перебігу вагітності і пологів у жінок з надмірною масою тіла, ожирінням і метаболічним синдромом ризиків невиношування та недоношування вагітності.

**Матеріали та методи.** На підставі проведеного ретроспективного аналізу 1922 випадків перебігу вагітності та пологів, з яких – у 740 жінок з надмірною масою тіла, у 676 – з ожирінням I ступеня, у 408 – з ожирінням II ступеня і у 98 – з ожирінням III ступеня оцінені відносний ризик, відношення шансів, абсолютний ризик, індекс потенційної шкоди з визначенням чутливості і специфічності даних досліджень.

**Результати.** Проведені ретроспективні дослідження перебігу вагітності та пологів у жінок з надмірною масою тіла і ожирінням з підрахунком і оцінюванням ризиків виникнення невиношування та недоношування вагітності свідчать про високу частоту репродуктивних втрат в усіх чотирьох групах жінок.

**Заключення.** Ризики виникнення невиношування та недоношування вагітності лінійно зростають у міру збільшення індексу маси тіла: в 1,2 разу при надмірній масі тіла, в 1,5 – при I, в 1,8 – при II і в 3,5 разу при III ступені ожиріння.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, ожиріння, метаболічний синдром, ризики.

**Риски невынашивания и недоношивания беременности у женщин с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом**  
**Е.А. Дындарь, В.А. Бенюк, Л.Д. Ластовецкая**

В статье проведено анализ и дана оценка рисков невынашивания и недоношивания беременности у женщин с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом.

**Цель исследования:** оценка на основе ретроспективного клинико-статистического анализа течения беременности и родов у женщин с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом рисков невынашивания и недоношивания беременности.

**Материалы и методы.** На основании проведенного ретроспективного анализа 1922 случаев течения беременности и родов, из которых - у 740 женщин с избыточной массой тела, у 676 – с ожирением I степени, у 408 – с ожирением II степени и у 98 – с ожирением III степени дана оценка относительного риска, отношения шансов, абсолютного риска, индекса потенциального вреда с определением чувствительности и специфичности данных исследований.

**Результаты.** Проведенные ретроспективные исследования течения беременности и родов у женщин с избыточной массой тела и ожирением с подсчетом и оценкой рисков возникновения невынашивания и недоношивания беременности указывают на высокую частоту репродуктивных потерь во всех четырех группах женщин.

**Заключение.** Риски возникновения невынашивания беременности линейно возрастают по мере увеличения индекса массы тела: в 1,2 раза при избыточной массе тела, в 1,5 – при I, в 1,8 – при II и в 3,5 раза – при III степени ожирения.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, ожирение, метаболический синдром, риски.

**Сведения об авторах**

**Дындарь Елена Анатольевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7, Киевский городской родильный дом № 3; тел.: (044) 405-02-51, (050) 444-95-09. E-mail: dyndar@ukr.net

**Бенюк Василий Алексеевич** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7, Киевский городской родильный дом № 3; тел.: (044) 405-02-51

**Ластовецкая Лилия Дмитриевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7, Киевский городской родильный дом № 3; тел.: (044) 405-02-51

**REFERENCES**

1. Morin K.H. Perinatal outcomes of obese women: a review of the literature /J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 431–440.
2. Galletly C. Improved pregnancy rates for obese, infertile women following a group treatment program /Anopenpilot study. Gen.Hosp.Psychiatry. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 192–195.
3. Garner Peter R. The impact of obesity on reproductive function //Semin Reprod.Endocrinol. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 32–43.
4. Chu S.Y. Association between obesity during pregnancy and Increased use of health care / The New England Journal of Medicine. – 2015. – № 16. – P. 358–362.
5. Mamula O. Complications during pregnancy, labor and puerperium in women with increased BMI at pregnancy term / Cent. EUR. J. MED. – 2014. – № 4 (1). – P. 71–75.
6. Catalano P.M. Management of obesity in pregnancy /Obstet Gynecol. – 2014. – № 109. – P. 419–433.
7. Al-Obaidly S. Maternal pre-gravid body mass index and obstetric outcomes in twin gestations /J Perinatol. – 2014. – № 34 (6). – P. 425–428.
8. Farah N. Maternal morbid obesity and obstetric outcomes / Obes Facts.

# Гіперглікозильований хоріонічний гонадотропін – прогностичний критерій розвитку ускладнень вагітності

**Н.В. Пехньо**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** оцінювання прогностичної значущості рівня сироваткового гіперглікозильованого хоріонічного гонадотропіну людини (гХГЛ) щодо розвитку ускладнень вагітності, які призводять до порушень стану плода.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 382 вагітні, які знаходились на обліку, були госпіталізовані за виникнення ускладнень вагітності та народжували у КМІБ № 2 (м. Київ). Усім вагітним проводили визначення сироваткового гХГЛ у терміні 8–10 тиж гестації, оцінювали перебіг та результат вагітності.

**Результати.** Зниження рівня гХГЛ є маркером недостатньої інвазії трофобласта, що з високою вірогідністю призведе до формування плацентарної дисфункції і зумовить розвиток різноманітної акушерської патології, яка ускладнює перебіг вагітності та є фактором ризику антенатальних втрат та неонатальної захворюваності.

**Заключення.** Визначення рівня гіперглікозильованого хоріонічного гонадотропіну людини у I триместрі вагітності дозволить виокремити вагітних групи ризику щодо формування плацентарної дисфункції та запропонувати проведення комплексу моніторингових заходів, спрямованих на раннє виявлення порушень перебігу вагітності та їхнєчасне усунення. Це сприяє запобіганню формуванню тяжких патологічних станів під час вагітності як у матері, так і у внутрішньоутробного плода, що відповідає сучасним напрямкам розвитку медичної допомоги, а саме: прогнозування, профілактика та індивідуальний підхід.

**Ключові слова:** гіперглікозильований хоріонічний гонадотропін, ускладнення вагітності, порушений стан плода.

Серед багатьох питань акушерства та перинатології, які на сьогодні вважаються недостатньо вивченими та вирішеними, одне із важливих місць посідає питання зменшення рівня антенатальних втрат та зменшення рівня захворюваності і смертності новонароджених [2]. Загальновідомими причинами таких втрат є певні екстрагенітальні захворювання та ускладнення перебігу вагітності, такі, як гіпертензивні розлади під час вагітності, цукровий діабет, внутрішньоутробне інфікування та передчасне відшарування плаценти. Разом з тим деякі випадки антенатальної загибелі плода продовжують залишатися нез'ясованими, та навіть після ретельного ретроспективного дослідження причина залишається не виявленою [1].

Однак, за виключенням поодиноких випадків (ДПТ, отруєння), більшість випадків як поступового, так і раптового погіршення стану внутрішньоутробного плода відбувається за умов погіршення кровопостачання у системі мати–плацента–плід.

Протягом усієї вагітності плацента є потужним обмінним та ендокринним органом, який забезпечує плід усіма необхідними поживними речовинами для його росту та розвитку і секретує велику кількість гормонів у плазму як матері, так і плода [3]. Ці гормони зумовлюють материнську

адаптацію до вагітності, термін пологів, забезпечують баланс між можливостями плаценти щодо поставки та потребами плода у поживних речовинах для забезпечення його оптимального росту [4], а також контролюють безпосередньо розвиток плаценти. Тому фізіологічне формування та подальший розвиток плаценти є підґрунтям для задовільного стану плода протягом вагітності.

Порушення функціонування плаценти є прямою причиною так званого Великого акушерського синдрому: прееклампсія, затримка внутрішньоутробного росту плода, передчасні пологи, передчасне відшарування плаценти, передчасне відходження навколоплідних вод [5]. Порушення функції плаценти як причина розвитку акушерських ускладнень та, як наслідок, невідкладних станів плода під час вагітності відома досить давно. Однак увага акушерів традиційно була прикута до моменту пологів або розвитку декомпенсованого стану плода для проведення пологів до терміну доношеності, а наробки щодо прогнозування та лікування вже сформованої плацентарної дисфункції продовжують залишатися недостатньо ефективними [6].

Слід зазначити, що протягом останніх років сформована нова концепція погляду на проблему дисфункції плаценти – прогнозування ризику її розвитку та профілактикування реалізації цих ризиків. Такі дослідження неможливі без урахування знань щодо біологічних механізмів плацентарної дисфункції. Гемохоріальний тип плацентарної дисфункції (із значним зануренням в ендотелію міометрії) існує лише у приматів та людини. Біологічний сенс появи гемохоріальної плацентарної дисфункції полягає у необхідності кращого кровопостачання зародка, частка мозку по відношенню до загальної маси тіла якого збільшилася у процесі еволюції. Так, частка мозку ссавців до приматів становить 0,07%, у приматів 0,17%, а у зародків людини 2,4% від маси зародка. Як відомо, мозок споживає до 60% кисню та глюкози, та за умов збільшення відносної частки маси мозку до загальної маси тіла постає необхідність більшої кількості поживних речовин, отриманих трансплацентарно.

Отже, для задовільного розвитку плода необхідною умовою є постійне адекватне кровопостачання. Саме це стало біологічною передумовою для зміни типу плацентарної дисфункції у людській популяції з епіхоріального на гемохоріальний [7]. Забезпечення необхідної кількості поживних речовин та кисню трансплацентарно досягається за рахунок інвазії хоріона на 30% вглиб міометрія. За відсутності таких умов плід припинить свій розвиток на якомусь етапі. Саме тому частота втрат вагітності у людській популяції значно вище, ніж у інших видів (45% втрат вагітності в ранні терміни у людей проти в середньому 6% серед інших видів).

Окрім генетичних аномалій, несумісних із подальшим розвитком зародка, втрати вагітності протягом I триместра відбуваються унаслідок критично недостатньої інвазії трофобласта у міометрій, що унеможливає розвиток мозку в наступних етапах вагітності. Однак у частині випадків плацентарної дисфункції формується достатньою для прогресування вагітності,



але не є оптимальною для розвитку плода. Розвивається плацентарна дисфункція, що ускладнює перебіг вагітності.

Досягнення потрібного ступеня інвазії трофобласта у міометрії на початку вагітності стало можливим за рахунок перетворення під час вагітності у людини лютеїнізуючого гормону у хоріонічний гонадотропін (ХГ), притаманний лише людському організму. Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), а саме його підвид – гіперглікозильований ХГЛ (гХГЛ), є промотором інвазії трофобласта у міометрії матки, забезпечуючи тим самим плід необхідною кількістю кисню та поживних речовин протягом усієї вагітності.

Вивчення маркерів недостатньої інвазії трофобласта у стінку матки може стати перспективним шляхом прогнозування розвитку плацентарної дисфункції та пов'язаних з цим особливостей перебігу вагітності. Дослідження ролі скринінгового застосування у І триместрі (11–12 тиж вагітності) доплерометрії маткових судин у поєднанні із вимірюванням артеріального тиску у жінки як способу виявлення групи ризику розвитку гіпертензивних станів під час вагітності, визначення співвідношення sFlt-1/PlGF як маркера ймовірності розвитку ускладнень гіпертензивних станів, що розвинулися, а також профілактичне застосування у виявленій групі ризику ацетилсаліцилової кислоти довели свою дієвість та дозволили спрогнозувати, що саме цей напрям (виявлення маркерів, що визначають групи ризику з формування плацентарної дисфункції та профілактичне призначення патогенетично обґрунтованої терапії) наблизить до вирішення проблеми негативного впливу плацентарної дисфункції на перебіг вагітності та стан плода [8].

Одним з таких маркерів може бути гХГЛ. Він продукується і секретується клітинами цитотрофобласта і синцитіотрофобласта. У процесі біосинтезу ХГ спочатку на окремих маткових РНК синтезується поліпептидний ланцюг кожної з субодиниць у формі відповідних молекул попередників з більш високою молекулярною масою. Синтез і приєднання олігосахаридних ланцюгів відбувається у процесі трансляції субодиниць і після її завершення. Субодиниці об'єднуються в одну молекулу. ХГЛ забезпечує фізіологічний розвиток вагітності на початкових етапах, опосередковано відповідає за продукцію прогестерону, перешкоджає відторгненню зародка за рахунок впливу на імунні процеси, забезпечує неоангіогенез в ендометрії, збільшення розмірів матки у відповідності до зростання терміну вагітності, бере участь у формуванні нечутливості матки до рецепторів екситотину до терміну доношеності та забезпечує достатній рівень основного обміну плода для його оптимального росту. Клітинний комплекс синцитіотрофобласта продукує гіпоглікозильовані форми ХГЛ. Клітини цитотрофобласта (який відповідає за процеси інвазії хоріона в ендометрій та у подальшому зміною спіральні артерії) продукують гіперглікозильовані форми ХГЛ. Цей гХГЛ має здатність автокринної дії на клітини, в яких він продукується, але дуже слабо стимулює продукцію прогестерону. Інша відмінність гХГЛ полягає у тому, що він є промотором процесів імплантації яйцеклітини та інвазії ембріону. Ці функції забезпечуються за рахунок його дії на клітини цитотрофобласта через вплив на рецептори трансформінового фактора росту (GFT-β). Інвазивні властивості гХГЛ доведені в експерименті [9]. Нормальні значення ХГЛ у дорослих невагітних жінок коливаються від 0 до 15 МО/мл. Рівень ХГЛ зростає з перших днів вагітності, ще до нідації заплідненої яйцеклітини у стінку матки, але активна продукція ХГЛ забезпечується синцитіотрофобластом. У сечі і крові вагітних присутні різні види ХГЛ – деградовані, гіпер- і гіпоглікозильовані молекули, вільні субодиниці та їхні фрагменти. Основним маркером вагітності є вільний β-ХГЛ. У кровотоку матері вільна β-ХГЛ надходить внаслідок секреції клітинами трофобласта, а також як один з продуктів розпаду ХГЛ [10–12]. Важливе значення має дослідження під час вагітності різних глікозильованих форм

ХГЛ. Виявлено, що поява у сироватці того чи іншого типу гормону визначається тим, які клітини домінують у даному терміні вагітності. Зокрема, у цитотрофобластах синтезуються більш глікозильовані, а в синцитіотрофобласті – менш глікозильовані форми ХГЛ. Гіперглікозильований ХГЛ є домінуючою формою ХГЛ, що продукується протягом другого та третього тижнів від початку вагітності. Під час першого, другого, третього і наступних тижнів вагітності гХГЛ поступово заміщується нативним ХГЛ. У міру розвитку вагітності частка гіперглікозильованого деривату у загальному ХГЛ зменшується від >80, 63, 50, 25% до <1% [13, 14]. Гіперглікозильований ХГЛ, рівень якого свідчить про інвазивні здатності трофобласта, може розглядатися як інформативний маркер ускладнень у І триместрі вагітності (його зменшення корелює із втратою вагітності у І триместрі, а значне збільшення корелює із розвитком хоріонепітеліоми). Однак враховуючи той факт, що біологічна дія гХГЛ полягає у здатності трофобласта до інвазії, зниження його рівня у І триместрі вагітності може бути свідченням недостатньої інвазії цитотрофобласта у міометрій матки, недосконалого неоангіогенезу та пов'язане із зазначеним вище формуванням у подальшому плацентарної дисфункції.

**Мета дослідження:** оцінювання прогностичної значущості рівня сироваткового гХГЛ щодо розвитку ускладнень вагітності, які призводять до порушень стану плода.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 382 вагітні, які знаходились на обліку, були госпіталізовані за виникнення ускладнень вагітності та народжували у КМПБ № 2 (м. Київ). Усім вагітним проводили визначення сироваткового гХГЛ у терміні 8–10 тиж гестації, оцінювали перебіг та результат вагітності. Визначення рівнів гХГЛ у сироватці проводили з використанням автоматизованих хемілюмінесцентних тест-наборів виробництва компанії «Nichols Institute Diagnostics (San Clemente, CA, USA)». Ця тест-система була схвалена FDA для досліджень під час вагітності. У цьому тесті використовуються моноклональні антитіла двох типів – В152 та anti-B tracer, вона дозволяє визначити гХГЛ з безвідсотковою перехресною реактивністю зі звичайним ХГЛ. Дещо менш чутливою є тест-система для визначення гХГЛ вільної β-субодиниці. Проте це не є суттєвим недоліком для даного дослідження, оскільки ця фракція гХГЛ значуща для трофобластичних захворювань, які не були предметом цього дослідження. Проведене оцінювання наступних ускладнень перебігу вагітності: ЗВУР, гіпертензивні розлади під час вагітності, відшарування нормально розташованої плаценти, передчасні пологи, сумнівний стан плода.

Статистичне оброблення даних проведене з використанням програмного забезпечення – Statistical Program for Social Sciences (SPSS) version 17 for Windows виробництва компанії SPSS Inc., Chicago, IL, USA. Для виявлення наявності і ступеня взаємозв'язку між рівнем гХГЛ та ускладненнями вагітності (ЗВУР, сумнівний стан плода, гіпертензивні розлади, передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти) був використаний коефіцієнт кореляції Пірсона.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вибір терміну визначення рівня сироваткового гХГЛ зумовлений обраною метою дослідження та особливостями динаміки рівня гХГЛ під час вагітності. У попередніх дослідженнях встановлено прогностичне значення гХГЛ у ранні та дуже ранні терміни вагітності (до 5–6 тиж), зокрема при застосуванні ДРТ, щодо вірогідності імплантації та переривання вагітності. Завданням даного дослідження було прогнозування розвитку ускладнень у пізні терміни вагітності. У той самий час переконливо доведена фундаментальна фізіологічна роль гХГЛ як основного

Частота ускладнень перебігу вагітності у жінок групи дослідження

| Ускладнення                                  | Частота випадків | %    |
|--|------------------|------|
| Передчасні пологи                            | 30               | 7,8  |
| Гіпертензивні розлади                        | 38               | 9,9  |
| ЗВУР   | 11               | 2,8  |
| Сумнівний стан плода                         | 61               | 15,9 |
| Відшарування нормально розташованої плаценти | 2                | 0,5  |
| ПРПО   | 68               | 17,8 |
| Бактеріурія                                  | 53               | 13,8 |

чинника, що забезпечує інвазію трофобласта, тим самим зумовлюючи повноцінність формування та функціонування хоріона плаценти. Тому було обрано саме цей маркер. Рівень сироваткового гХГЛ в абсолютних значеннях є максимальним саме у терміні 8–10 тиж вагітності, а варіативність мінімальних та максимальних показників є найменшою, що сприяє точності інтерпретації. Крім того, очевидно, що цінність прогнозування ускладнень, пов'язаних з порушеннями плацентациї, що можуть призводити до ускладнень самої вагітності, є тим більшою, чим раніше, до закінчення формування плаценти, отримано дані. Однак тільки своєчасне застосування профілактичних лікувальних заходів дає задовільні результати. Дійсно, існує багато методів визначення порушення плацентарної функції у пізні терміни, в той час як ефективність терапевтичних можливостей дуже обмежена.

#### Результати визначення гХГЛ

За результатами визначення рівня сироваткового гХГЛ у вагітних у терміні 8–10 тиж встановлено, що рівні гХГЛ варіювали у межах від 70 до 1850 нг/мл, медіана для термінів вагітності 8, 9 та 10 тиж становила відповідно 390, 425 та 530 нг/мл.

Результати оброблення даних представлені у таблиці. Вони засвідчили, що зниження рівня сироваткового гХГЛ має позитивну кореляцію з розвитком таких ускладнень, як ЗВУР –  $r$  0,54 ( $p < 0,05$ ), гіпертензивні розлади –  $r$  0,61 ( $p < 0,05$ ), відшарування нормально розташованої плаценти –  $r$  0,37 ( $p < 0,05$ ),

передчасні пологи –  $r$  0,33 ( $p < 0,05$ ), сумнівний стан плода –  $r$  0,47 ( $p < 0,05$ ). Менш суттєвий зв'язок між зниженим рівнем сироваткового гХГЛ і передчасними пологам та відшаруванням нормально розташованої плаценти зумовлений, на нашу думку, тим, що серед етіологічних чинників їхнього розвитку значну роль відіграє не тільки плацентарна дисфункція.

#### ВИСНОВКИ

Зниження рівня гіперглікозильованого хоріонічного гонадотропіну людини (гХГЛ) є маркером недостатньої інвазії трофобласта, що з високою вірогідністю призведе до формування плацентарної дисфункції і зумовить розвиток різноманітної акушерської патології, яка ускладнює перебіг вагітності та є фактором ризику антенатальних втрат та неонатальної захворюваності.

Визначення рівня гХГЛ у I триместрі вагітності дозволить виокремити вагітних групи ризику щодо формування плацентарної дисфункції та запропонувати проведення комплексу моніторингових заходів, спрямованих на раннє виявлення порушень перебігу вагітності та їхнє вчасне усунення. Це сприяє запобіганню формуванню важких патологічних станів під час вагітності як у матері, так і у внутрішньоутробного плода, що відповідає сучасним напрямкам розвитку медичної допомоги, а саме: прогнозування, профілактика та індивідуальний підхід.

#### Гипергликозилированный хорионический гонадотропин – прогностический критерий развития осложненной беременности Н.В. Пехньо

**Цель исследования:** оценка прогностической значимости уровня сывороточного гипергликозилированного хорионического гонадотропина человека (гХГЧ) относительно развития осложненной беременности, которые приводят к нарушениям состояния плода.

**Материалы и методы.** Были обследованы 382 беременные, которые находились на учете, были госпитализированы при возникновении осложненной беременности и рожали в КГРД № 2 (г. Киев). Всем беременным проводили определение сывороточного гХГЧ в сроке 8–10 нед гестации, оценивали ход и результат беременности.

**Результаты.** Снижение уровня гХГЧ является маркером недостаточной инвазии трофобласта, что с высокой вероятностью приведет к формированию плацентарной дисфункции и развитию разнообразной акушерской патологии, осложняющей течение беременности и являющейся фактором риска антенатальных потерь и неонатальной заболеваемости.

**Заключение.** Определение уровня гипергликозилированного хорионического гонадотропина человека в I триместре беременности позволит выделить беременных группы риска по формированию плацентарной дисфункции и предложить проведение комплекса мониторинговых мероприятий, направленных на раннее выявление нарушений течения беременности и их своевременное устранение. Это способствует предотвращению формирования тяжелых патологических состояний во время беременности как у матери, так и у внутриутробного плода, что соответствует современным направлениям развития медицинской помощи, а именно: прогнозирование, профилактика и индивидуальный подход.

**Ключевые слова:** гипергликозилированный хорионический гонадотропин, осложнения беременности, нарушенное состояние плода.

#### Hyperglycosylated chorionic gonadotropin – prognostic criteria development of complications of pregnancy N. V. Pehnyo

**The objective:** to assess the prognostic significance of the level of serum hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (gHCG) relative to the development of pregnancy complications that lead to impaired fetal conditions.

**Materials and methods.** 382 pregnant women were examined who were on the register, were hospitalized in case of complications of pregnancy and gave birth to KCMH №2 (Kiev). All pregnant women were evaluated serum gCGG in the period of 8–10 weeks gestation, evaluated the course and result of pregnancy.

**Results.** Reduction in the level of gHCG is a marker of insufficient trophoblast invasion, which is likely to lead to the formation of placental dysfunction and the development of a variety of obstetric pathology complicating the course of pregnancy and a risk factor for antenatal loss and neonatal morbidity.

**The conclusion.** Determination of the level of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin in the first trimester of pregnancy will make it possible to identify pregnant women at risk for the formation of placental dysfunction and propose a set of monitoring activities aimed at early detection of violations of pregnancy and their timely removal. This helps prevent the formation of severe pathological conditions during pregnancy in both the mother and the fetus, which corresponds to the current trends in the development of medical care, namely: prediction, prevention and individual approach.

**Key words:** hyperglycosylated chorionic gonadotropin, complications of pregnancy, disturbed fetal condition.

Сведения об авторе

Пехньо Надежда Васильевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: boxofnadiya@bigmir.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кокрановское руководство: беременность и роды. – М.: «Логосфера», 2010. – С. 146–148.
2. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L & Romero R 2011 The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. Am J ObstetGynecol 204 193–201.
3. Costa MA 2016 The endocrine function of human placenta: an overview. ReprodBiomedOnline 32 14–43.
4. Sferruzzi-Perri AN & Camm EJ 2016 The Programming Power of the Placenta. FrontPhysiol 7 33.
5. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L & Romero R 2011 The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. Am J ObstetGynecol 204 193–201.
6. Chappell LC & David AL 2016 Improving the Pipeline for Developing and Testing Pharmacological Treatments in Pregnancy. PLoS Med 13 e1002161.
7. Cole LA, Khanlian SA, Kohorn LI. Evolution of the human brain? Chorionic gonadotropin and gemochorial implantation of the placenta: insights into origins of pregnancy failures, Preeclampsia, choriocarcinoma. J Reprod Med 2008; 53 449–557.
8. Daniele Bolla, M.D. Andrea Papadia, M.D., Ph.D. Luigi Raio, M.D. The sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia N Engl J Med 2016; 374:1785-1786 May 5, 2016.
9. Cole LA. hCG and hyperhlycosylatedhCG in the establishment and evolution on hemochorial placentation. J ReprodImmunol 2009; 82:111–7.
10. Berger P., Sturgeon C., Bidart J.M., Paus E., Gerth R., Niang M., Bristow A., Birken S., Stenman U.H. The ISOBM TD7 Workshop on hCG and related molecules. Towards useroriented standardization of pregnancy and tumor diagnosis: assignment of epitopes to the threedimensional structure of diagnostically and commercially relevant monoclonal antibodies directed against human chorionic gonadotropin and derivatives // Tumour Biol. – 2002. – Vol. 23, № 1. – P. 138.
11. Cole L. A. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites // Clin Chem. – 1997. – Vol. 43. – № 12. – P. 2233–2243.
12. Cole L., Butler S. Detection of hCG in Trophoblastic disease. The USA hCG reference Service Experience // J.Reprod Med. – 2002. – Vol. 47. – P. 433–444.
13. Butler SA, Khanlian SA, Cole LA. Detection of early pregnancy forms of human chorionic gonadotropin by home pregnancy test devices // Clin Chem. – 2001. – Vol. 47. – № 12. – P. 2131–2136.
14. O'Connor J.F., Elish N., Kakuma T., Schlatterer J., Kovalevskaya G. Differential urinary gonadotrophin profiles in early pregnancy and early pregnancy loss// PrenatDiagn. – 1998. – Vol. 18. – P. 1232–1240.

Статья поступила в редакцию 15.06.17

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»  
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА  
DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)  
СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

**CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.**

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт [www.med-expert.com.ua](http://www.med-expert.com.ua)

e-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

# Ведення пацієнок з лейоміомою матки. Консервативні методи лікування (Огляд канадського клінічного керівництва SOGC)

Н.Я. Жилка

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Зміни у патогенезі лейоміоми матки, а саме – доповнення існуючих теорій зменшення кількості пологів у сучасних жінок та надмірною кількістю менструацій, дають можливість окрім гормональних методів лікування лейоміоми матки досить ефективно застосовувати селективні модулятори рецепторів прогестерону.

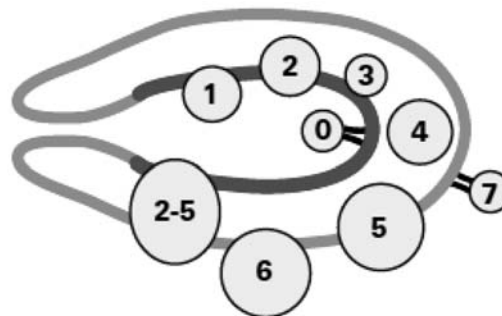
**Ключові слова:** лейоміома матки, консервативне лікування, селективні модулятори рецепторів прогестерону.

Клінічне практичне керівництво, огляд якого пропонується, було підготовлено Робочою групою з вивчення лейоміоми матки, розглянуто консультативними комітетами клінічної гінекологічної практики, репродуктивної медицини та безплідності, сімейних лікарів та затверджено Виконавчою радою Товариства акушерів і гінекологів Канади. Реалізація цього керівництва повинна оптимізувати процес прийняття рішення пацієнтками та лікарями щодо питання подальшого спостереження або лікування лейоміоми, оцінювання перебігу захворювання та можливих варіантів лікування. Розглянуто ризики і очікувані переваги.

У більшості випадків міома матки перебігає безсимптомно і не вимагає втручання або подальших досліджень. У разі симптоматичних фіброзних пухлин, які спричинюють менструальні порушення (наприклад тяжкі нерегулярні і тривалі маткові кровотечі), залізодефіцитну анемію або «об'ємні» симптоми (наприклад біль/здавлення органів малого таза, обструктивні симптоми), приймається рішення про гістеректомію. Однак це не є кращим рішенням для жінок, які бажають зберегти здатність до дітонародження і/або матку. Вибір методу лікування повинен бути спрямований на зменшення симптоматики і поліпшення якості життя хворих.

Терміни «фіброматозні вузли», «міома», «лейоміома» є синонімами. Це гінекологічне захворювання дуже поширене – його діагностують у 70–80% жінок, які досягли 50-річного віку [1].

Загальний принцип класифікації – це локалізація пухлини відносно товщі міометрія, що потребує різних підходів до ведення пацієнок (таблиця).



Місце розташування лейоміом матки

**Підслизова лейоміома матки** – пухлина, ріст якої відбувається всередину порожнини матки, що спричинює її деформацію. Друга назва – субмукозна (S). Для кращого розуміння тактики ведення додають більш детальне розташування пухлини відносно відсотка залученого міометрія (малюнок):

**S – 0** – вузол знаходиться всередині та має «ніжку», якою з'єднаний з міометрієм;

**S – 1** – вузол виходить у порожнину, менше 50% якого розташовано інтрамурально;

**S – 2** – вузол виходить у порожнину, більше 50% якого розташовано інтрамурально.

**Інтрамуральна лейоміома матки** – пухлина, що розташована у товщі міометрія та не деформує порожнину матки. Вона належить до загальної групи «Інші» (O).

Для деталізації місця розташування вузла зазначається наявність контакту з ендометрієм (див. малюнок):

**O – 3** – вузол контактує з ендометрієм, на 100% розташований у товщі м'язової стінки матки;

**O – 4** – вузол розташований у товщі м'язової стінки матки без контакту з ендометрієм.

**Субсерозна лейоміома матки** – пухлина, що росте у бік червоної порожнини. Вона також належить до загальної гру-

Системна класифікація лейоміом FIGO (Міжнародна федерація гінекології та акушерства) [2]

| Підслизова лейоміома матки    | S (субмукозні) | 0   | Усередині порожнини «на ніжці»                            |
|-------------------------------|----------------|-----|---|
|                               |                | 1   | Менше за 50% інтрамуральна                                |
|                               |                | 2   | Більше за 50% інтрамуральна                               |
| Інтрамуральна лейоміома матки | O (інші)       | 3   | Контактує з ендометрієм; 100% інтрамуральна               |
|                               |                | 4   | Інтрамуральна   |
| Субсерозна лейоміома матки    |                | 5   | Субсерозна, ≥50% інтрамуральна                            |
|                               |                | 6   | Субсерозна, <50% інтрамуральна                            |
|                               |                | 7   | Субсерозна «на ніжці»                                     |
| Лейоміома матки неуточнена    |                | 8   | Інші (наприклад цервікальна, так звана паразитуюча, тощо) |
|                               |                | 2-5 | Змішані (охоплюють як ендометрій, так і серозну тканину)  |



пи «Інші» (О) та додатково характеризується рівнем залучення м'язової стінки матки (див. малюнок):

О – 5 – вузол виступає у бік черевної порожнини, більша його частина розташована у м'язовій стінці матки;

О – 6 – вузол виступає у бік черевної порожнини, менша на 50% його частина розташована у м'язовій стінці матки;

О – 7 – вузол виступає у бік черевної порожнини і з'єднаний так званою ніжкою з маткою.

**Неуточнена лейоміома матки** – діагноз актуальний лише на етапі інструментальної діагностики, в подальшому діагноз уточнюють. До цієї групи належать інші міоми, що не включені до груп S та O (O–7):

О – 8 – вузли, що мають особливе розташування, – не контактують з міометрієм, проте залучають шийку матки; ті, які розташовані у товщі круглої або широкої зв'язки, не маючи безпосереднього прикріплення до матки; та інші, так звані паразитуючі новоутворення (наприклад цервікальне).

О – 2-5 – вузли, що охоплюють як ендометрій, так і серозну тканину. Зазначають дві цифри через дефіс: перша вказує на частину вузла, пов'язану з ендометрієм, друга – на частину, що розташована ближче до черевної порожнини (див. малюнок). Наприклад, O–2-5 означає, що пухлина розташована субмукозно-субсерозно (кожна частина менше половини розташована в ендометрії та у черевній порожнині відповідно).

#### **Патофізіологія лейоміоми**

Міома матки – моноклональна пухлина, що розвивається з гладком'язової тканини матки (міометрія). Це доброякісне новоутворення, яке складається з упорядкованих міофібробластів, розташованих в об'ємному позаклітинному матриксі. Генез міоми матки залишається темою дискусій.

Клітини проліферують у помірній кількості, їхнє зростання залежить від яєчникових стероїдів – естрогену і прогестерону, тому більшість міом піддаються інволюції після менопаузи. Біологічно потужний естроген – естрадіол сприяє синтезу рецепторів прогестерону (РП) завдяки рецепторам естрогену альфа (РЕ $\alpha$ ). РП мають важливе значення для відповіді фіброзної тканини на прогестерон, що секретується яєчниками. Прогестерон і РП необхідні для росту пухлини, збільшення клітинної проліферації, виживання і підвищення утворення позаклітинного матриксу. За відсутності прогестерону та РП естроген і РЕ $\alpha$  не в змозі стимулювати ріст міоми [3].

Міоматозні вузли можуть бути поодинокими або множинними, відрізнятися за розміром, локалізацією і кровопостачанням.

Загальноновизнані фактори ризику розвитку міоми матки включають: відсутність пологів в анамнезі, раннє менархе, підвищення частоти менструації, дисменорея в анамнезі, міома матки у сімейному анамнезі, африканське походження, ожиріння і вік (пік захворюваності припадає на 40–50 років). Клінічні фактори, які, можливо, збільшують ризик розвитку міоми матки, включають артеріальну гіпертензію та цукровий діабет [4].

#### **Клінічна картина лейоміоми**

Міома матки проявляється різними клінічними ознаками. Необхідність і вибір втручання повинні бути індивідуалізовані у кожній клінічній ситуації.

Найбільш поширеним симптомом лейоміоми є *патологічні маткові кровотечі* (ПМК). Механізм ПМК, асоційованих з лейоміомою, невідомий. Збільшення поверхні ендометрія, порушення судинної регуляції і гемостазу ендометрія були запропоновані як можливі пояснення [5].

*Тазовий біль* рідко пов'язаний з міомою матки і, як правило, свідчить про дегенеративні процеси, «перекрут» або

наявність аденоміозу і/або ендометріозу. Здавлювання органів малого таза, дисфункцію кишечника і сечового міхура (наприклад часте сечовипускання) можуть виявляти у разі наявності великих міоматозних вузлів. У постменопаузальний період появу болю і/або кровотечі у нових або існуючих міоматозних вузлах слід розцінювати як лейоміосаркому [6].

#### **Загроза злоякісності**

*Лейоміосаркоми.* Швидкий ріст міоми, ймовірно, не є предиктором лейоміосаркоми. Проте збільшення або поява симптомів у постменопаузальний період повинно викликати настороженість щодо підозри на злоякісність. Захворюваність на лейоміосаркому оцінюють у межах від 0,22 до 0,49%, хоча у жінок віком понад 50 років після гістеректомії вона може збільшуватися до 1% [7, 8]. Тобто жінки, які перенесли операцію з приводу міоми матки, знаходяться у групі ризику розвитку лейоміосаркоми [9].

Проблема полягає у тому, що лейоміоми і лейоміосаркоми не можна диференціювати з високою точністю за клінічними ознаками або за допомогою будь-якого методу візуалізації.

*Гладком'язові пухлини невизначеного злоякісного потенціалу.* Морфологічно існує спектр маткових гладком'язових пухлин з традиційно добре визначеними гістологічними критеріями і клінічними результатами, передбаченими в обох варіантах – за лейоміоми і лейоміосаркоми. Спектр складається з кількох варіантів зі специфічними ознаками, включаючи різні комбінації і співвідношення 3 гістологічних критеріїв (ядерна атипія, мітотичний індекс і зональний некроз), які можуть свідчити про злоякісність.

*Рекомендації.* Жінки з безсимптомним перебігом міоми повинні бути впевнені, що немає ніяких доказів, які обґрунтовують підозру щодо злоякісності, і що гістеректомія їм не показана.

#### **Діагностика**

Під час *бімануального обстеження* збільшена рухлива матка (кореляція за масою приблизно 300 г відповідає розмірам 12 тиж вагітності) з неправильними контурами дозволяє припустити наявність міоми.

*Ультрасонографія* (трансвагінальна, трансабдомінальна, контрастна соногістерографія) є найбільш широко застосовуваним методом з огляду на доступність, особливо для оцінювання росту міоми, якщо вузли не можна пальпувати з достатньою точністю [10]. Контрастування і 2D-та 3D-соногістерографія є дуже точними діагностичними процедурами для виявлення підслизових уражень [11, 12].

*КТ* має обмежену цінність у диференціації локалізації міом щодо ендометрія або міометрія [13].

*MPT* є найбільш точним методом в оцінюванні придатків [14] і матки, оскільки дає інформацію про розміри, локалізацію, кількість і кровопостачання лейоміоми, а також про наявність іншої патології матки, у тому числі аденоміозу і/або аденоміоми [15–17].

#### **Лікування лейоміоми**

Більшість лейоміом матки має перебіг безсимптомний і не потребує лікування. Проте від 20% до 50% міом – симптоматичні, що є причиною ПМК, залізодефіцитної анемії, здавлення тазових органів і/або проблем репродукції [18] та може потребувати лікування. Лікування жінок з лейоміомою має бути індивідуалізованим на підставі симптомів, розмірів і локалізації вузлів, віку, потреб і бажання пацієнток щодо збереження фертильності або матки, можливостей терапії і досвіду лікаря.

Симптоматичні міоми матки можна лікувати консервативно, хірургічно або комбінуючи ці методи.

На сьогодні з'явилися і розробляються нові методи лікування на рівні рецепторів і генів, що в кінцевому підсумку може забезпечити більш довгострокові можливості [19].

Оскільки естрогенна регуляція рецепторів естрогену та прогестерону під час фолікулінової фази відбувається слідом за прогестероніндукованим мітогенезом протягом лютеїнової фази, всі гормональні методи лікування для контролю маткових кровотеч регулюють дію цих двох статевих гормонів.

#### *Оральні контрацептиви*

Відсутні докази того, що низькі дози оральних контрацептивів спричинюють доброякісний ріст міоматозних вузлів. Отже, міома матки не є протипоказанням до їхнього застосування. Оральні контрацептиви зумовлюють зниження менструальних кровотеч і можуть попереджувати розвиток міоми матки [20].

#### *Прогестини/левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова система (ЛНВ ВМС)*

Прогестагени – натуральні або синтетичні гестагени, які потенційно можуть справляти подвійну дію на ріст міоми. У той час як природний гормон прогестерон збільшує епідермальний фактор росту, який стимулює збільшення міоми, він також пригнічує інсуліноподібний фактор росту-1, що інгібує ріст [21]. Прогестагени також знижують регуляцію естрогену і прогестерону у матці, що може діяти як ще один механізм для модулювання розвитку і росту міоми [22]. Отже, і натуральний прогестерон, і синтетичні прогестини зумовлюють атрофію ендометрія, що зменшує менструальні крововтрати у жінок з міомами. В одному з досліджень встановлено, що ЛНВ ВМС значно знижують менструальну кровотрату і обсяг матки у жінок з менорагіями, міоматозним вузлами і без них, у той самий час несуттєво знижуючи розмір міоми [23].

В іншому дослідженні виявлено, що ЛНС ВМС була більш ефективною у зменшенні менструальної крововтрати, ніж комбіновані оральні контрацептиви у жінок з міомою, що асоціюються з виникненням менорагій, хоча частка невіддалого лікування була однаковою в обох групах [20].

Систематичний огляд повідомляє про застосування оральних прогестагенів і ЛНС ВМС для лікування лейоміоми. Деякі автори виявили, що оральний прогестаген лінестренол не такий ефективний, як леупролін, у зменшенні міоми матки розміром 16 тиж [24], і дійшли висновку, що не вистачає доказів для рекомендацій використовувати прогестагени для лікування жінок з міоматозними вузлами у пременопаузальний період [25].

#### *Агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону*

Агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) доступні у формі назального спрею, підшкірних ін'єкцій і ін'єкцій пролонгованої дії. У середньому можна очікувати зменшення розмірів міоми до 50% від їхнього початкового об'єму протягом 3 міс лікування. Однак лікування агоністами ГнРГ обмежується інтервалом від 3 до 6 міс, після чого, як правило, протягом 12 тиж відбувається відновлення розмірів міоматозних вузлів. Тривале застосування агоністів ГнРГ з терапією естрогенами під прикриттям вимагає додаткових досліджень. Проте є дані, що терапія під прикриттям прогестинами негативно впливає на ефективність агоністів ГнРГ щодо розмірів міоми [26, 27].

Агоністи ГнРГ корисні до операції, щоб зменшити розміри вузлів і анемію, асоційовану з матковими кровотечами [28].

#### *Антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону*

У той час як агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) впливають на знижувальну регуляцію і десенсбілізацію рецепторів ГнРГ, антагоністи ГнРГ працюють за класичним механізмом конкурентного блокування. Основна перевага використання антагоністів ГнРГ – відсутність первинного піку, властивого агоністам ГнРГ, ефекту стимуляції надфізіологічного рівня фолікулоstimульовального і лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу та, отже, більш швидкий початок дії і менший період лікування [29, 30].

Використання антагоністів ГнРГ у лікуванні міоми матки потребує подальших досліджень.

#### *Андрогени (даназол)*

Даназол – похідний 17 $\alpha$ -етинілтестостерону. Він конкурує у зв'язуванні рецепторів з природними андрогенами, прогестероном, глюкокортикоїдами і діє на різних рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі матки. Крім своїх андрогенних ефектів, він також знижує рівень естрогену, пригнічуючи секрецію гонадотропіну на рівні гіпоталамусу, та інгібує стероїдогенез яєчників [31].

Даназол зумовлює зниження обсягу міоми на 20–25% [32]. Хоча використання даназолу для зменшення розмірів міоми матки було описано у когортичних дослідженнях, систематичний огляд не виявив будь-яких рандомізованих досліджень, що порівнюють його ефективність з плацебо або іншими препаратами [33].

Довгострокова відповідь на даназол незначна, його застосування доцільно лише для зменшення розмірів міоми у разі важких менструальних кровотеч [32].

#### *Інгібітори ароматази (летрозол)*

Інгібітори ароматази – клас лікарських препаратів, які використовують для зниження концентрації естрогенів у крові і підвищення рівня власного тестостерону та гонадотропних гормонів. Інгібітори ароматази можна використовувати для блокування активності ароматази і росту лейоміоми [34].

Летрозол, інгібітор ароматази, пригнічує перетворення андрогенів в естроген. У систематичному огляді є тільки одне дослідження. За використання летрозолу об'єм міоми зменшувався на 46%, а за використання агоніста ГнРГ – на 32% після 12 тиж лікування, хоча ці результати не були статистично значущими. Автори дійшли висновку, що на сьогодні недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання інгібіторів ароматази у лікуванні жінок з фіброміомою [35].

#### *Антагоністи естрогенових рецепторів (фулвестрант)*

Антагоніст рецепторів естрогену фулвестрант зумовлює деградацію і знижує регуляцію рецепторів естрогену [36]. Проте фулвестрант не був настільки ж ефективний, як агоніст ГнРГ гозерелін, у зменшенні розмірів вузлів і обсягу міоми та індукуванні аменореї [37].

#### *Селективні модулятори рецепторів естрогену*

Селективні модулятори рецепторів естрогену (СМРЕ) є нестероїдними препаратами, які зв'язуються з рецепторами естрогену і можуть діяти як агоністи або антагоністи, щоб справляти тканино-специфічні ефекти. Їх, як правило, використовують для лікування і профілактики рецидивів естрогенпозитивного раку грудної залози. Тамоксифен проявляє властивість агоніста відносно матки, але найбільш вивченим СМРЕ для лікування лейоміоми є ралоксифен [38, 39]. З огляду на суперечливі і обмежені дані відносно використання ралоксифену у формі монотерапії

# ГІНЕСТРИЛ®

міфепристон

*Лагідне лікування лейоміоми матки*



- препарат вибору для лікування лейоміоми матки
- безпечне та надійне лікування



ГІНЕСТРИЛ® Таблетки. Р.П. UA/12929/01/01. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу. Антигестагенні засоби. Код АТС G03X B01. Виробник. ЗАТ "Обнінська хіміко-фармацевтична компанія", Російська Федерація. Побічні реакції: порушення менструального циклу, аменорея, дискомфорт і біль внизу живота, головний біль, нудота, блювання, діарея, запаморочення, гіпертермія, слабкість, кропивниця, припливи. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для фахівців охорони здоров'я та фармацевтів. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Препарат відпускається за рецептом лікаря. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.



важко встановити його справжню ефективність щодо міоми матки, хоча він може бути корисним доповненням до агоністів ГнРГ у стимулюванні її регресу.

*Селективні модулятори рецепторів прогестерону*

У порівнянні з міометрієм міома гіперекспресує рецептори естрогену і прогестерону [40], створюючи «перехресні переходи» між РП і РЕ [41]. Було встановлено, що міоми ростуть в основному протягом секреторної фази менструального циклу [42, 32], і екзогенний прогестерон збільшує мітотичну активність і клітинність у фіброматозних вузлах [44].

У рандомізованому дослідженні аналога ГнРГ з терапією під прикриттям прогестинів у порівнянні з терапією під прикриттям прогестинів і естрогенів було виявлено, що у більшості випадків додавання одного прогестину (але не прогестин + естроген) нівелює ефект аналога ГнРГ щодо зменшення об'єму міоми матки [45]. Отже, прогестерон зумовлював ріст міоми, і ці спостереження стимулювали дослідження ефективності антагоністів прогестерону і/або препаратів селективних модуляторів рецепторів прогестерону (СМРП). СМРП є лігандами рецепторів прогестерону і можуть справляти агоністичну, антагоністичну, часткову або змішану дію на прогестерон у тканинах-мішенях [46].

*Міфепристон*

Міфепристон (RU-486) є СМРП, який справляє майже чисті антагоністичні ефекти і може безпосередньо інгібувати прогестерон у міометрії і лейоміомі. Мета-аналіз 11 рандомізованих досліджень за участі 780 жінок у період премопаузи з симптомами лейоміоми (2013) свідчить, що міфепристон значно зменшує об'єм лейоміоми і полегшує асоційовані з нею симптоми. Автори рекомендують його вживання у дозі 2,5 мг/день протягом від 3 до 6 міс як оптимальне лікування. Існує недостатньо доказів, що лікування міфепристоном призводить до атипової гіперплазії ендометрія [47]. На ринку України дана молекула представлена препаратом Гінестрил, який показаний для лікування лейоміоми.

**Ведение пациенток с лейомиомой матки. Консервативные методы лечения (Обзор канадского клинического руководства SOGC) Н.Я. Жилка**

Изменения в патогенезе миомы матки, а именно – дополнение существующих теорий уменьшением количества родов у современных женщин и избыточным количеством менструаций, позволяют кроме гормональных методов лечения миомы матки довольно эффективно применять селективные модуляторы рецепторов прогестерона.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, консервативное лечение, селективные модуляторы рецепторов прогестерона.

**Сведения об авторе**

**Жилка Надежда Яковлевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 790-85-85. E-mail: zhyllka.nadya@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100–7.  
 2. Munro MG, Cntchley HO, Broder MS, Fraser IS. The FIGO Classification System ("PALM-COEN") for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3–13.  
 3. Bulun SE. Uterine broids. *N Engl J Med* 2013;369:1344–55.  
 4. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathophysiology of uterine

*Уліпристалу ацетат*

Уліпристалу ацетат (УПА) є СМРП, який також демонструє антипроліферативну дію на клітини лейоміоми та ендометрія [48]. Одне РКД, у якому досліджували ефективність УПА у порівнянні з плацебо до хірургічного лікування при симптомній міомі матки, засвідчило зниження її розмірів з 13 тиж на 21,2% і 12,3% за використання дози 5 і 10 мг УПА відповідно [49]. Пацієнтки також відзначали суттєве зменшення маткової кровотечі. У паралельному РКД УПА був не менш ефективний, ніж лейпролід ацетат, у контролі тяжких менструальних кровотеч: 90% у групі 5 мг і 98% – у групі 10 мг УПА порівняно з 89% у групі лейпролід ацетату. Проте стосовно розмірів матки зменшення на 47% у групі лейпролід ацетату було значно більше, ніж зменшення на 20% у групі 5 мг і на 22% – у групі 10 мг за вживання УПА [50].

Відзначено зміни ендометрія, які були доброякісними і повністю оборотними [50]. Ці зміни могли бути інтерпретовані патоморфологом як гіперплазія ендометрія, якщо фахівець не був повідомлений, що пацієнтка застосовувала УПА. Важливо, щоб патоморфологи під час вивчення зразків володіли повною інформацією про застосування пацієнткою УПА.

**Висновки щодо ефективних методів консервативного лікування лейоміоми за ступенем доказовості:**

1. Ефективні методи лікування жінок з аномальними матковими кровотечами, асоційованими з міомою матки, включають: левоноргестрелвмісні внутрішньоматкові системи (I), аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону (I), селективні модулятори рецепторів прогестерону (міфепристон, уліпристал) (I), оральні контрацептиви (II2), прогестини (II2) і даназол (II2).
2. Ефективні методи лікування жінок з «об'ємним» симптомним перебігом, пов'язаним з міомою матки, включають СМРП (міфепристон, уліпристал) та аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону (I).

**Doing patsyentok c leyomyomoy uterus. Conservative treatment methods (Overview of the Canadian SOGC Clinical Manual) N.Ya. Zhylka**

Changes in the pathogenesis of cancer myomy, namely dopolnnye of existing theories Reduction Quantity women in modern child-birth and menstruation Quantity yzbytochnoe allows us except hormonalnyh methods of treatment of uterine myomy dovolno efektyvno Apply selektyvnyye modulyatory progesterone receptors.

**Key words:** leiomyoma of the uterus, konservatyvnoe treatment, selective progesterone receptor modulator.

leiomyomas; a review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037–54.  
 5. Miura S, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Monyama S, Masuzaki H, et al. Differential in ltration of macrophages and prostaglandin by different uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 2006;21:2545–54.  
 6. Schwartz LB, Diamond MP, Schwartz PE. Leiomyosarcomas: clinical presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):180–3.  
 7. Parker WH, Fu YS, Bereck JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:414–8.  
 8. Leibsohn S, d'Ablang G, Mishell DR



- Jr., Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:968-74; discussion 974-6.
9. Knight J, Falcone T. Tissue extraction by morcellation: a clinical dilemma. *J Mm Invas Gynecol* 2014;21:319-20.
10. Cantuana GH, Anglioli R, Frost L, Duncan R, Penalver MA. Comparison of bimanual examination with ultrasound before hysterectomy for uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1998;92:109-12.
11. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:493-504.
12. Makns N, Kalmantis K, Startados N, Papadimitriou A, Mantzans G, Antsaklis A. Three dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities. *IntJ Gynecol Obstet* 2007;95:6-9.
13. Bradley LD, Falcone T, Magen AB. Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:245-76.
14. Adusumilli S, Hussain HK, Caoili EM, Weadock WJ, Murray JP, Johnson TD, et al. MRI of sonographically indeterminate adnexal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:732-40.
15. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:409-15.
16. Omary RA, Vasireddy S, Chnsman HB, Ryu RK, Pereles FS, Carr JC, et al. The effect of pelvic MR imaging on the diagnosis and treatment of women with presumed symptomatic uterine fibroids. *J Vase Interv Radiol* 2002;13:1149-53.
17. Stamatopoulos CP, Mikos T, Grimbizis GF, Dimitriadis AS, Efstratiou I, Stamatopoulos P, et al. Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of adenomyosis and myomas of the uterus. *J Mm Invas Gynecol* 2012;19:620-6.
18. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata: what do we really know. *Obstet Gynecol* 2002;100:8-17.
19. Al-Hendy A, Salama S. Gene therapy and uterine leiomyoma: a review. *Hum Reprod Update* 2006;12:385-400.
20. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaahin MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for broid-related menorrhagia. *IntJ Gynaecol Obstet* 2011;112:126-30.
21. Maruo T, Ohara N, Yoshida S, Nakabayashi K, Sasaki H, Xu Q, et al. Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2010;82:435-41.
22. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjoblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;11;83:4092-6.
23. Magalhaes J, Aldngni JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007;75:193-8.
24. Verspyck E, Marpeau L, Lucas C. Leuprorelin depot 3.75 mg versus lynestrolon in the preoperative treatment of symptomatic uterine myomas: a multicentre randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;89:7-13.
25. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. Progestogens or progesterone-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008994.
26. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1217-23.
27. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rem MS, Fine C, Gleason R, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "addback" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1439-45.
28. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *The Leuprolide Study Group. Obstet Gynecol* 1991;77:720-5.
29. Reissmann T, Diedrich K, Comaru-Schally AM, Schally AV. Introduction of LHRH-antagonists into the treatment of gynaecological disorders. *Human Reprod* 1994;9:767-9.
30. Britten JL, Malik M, Levy G, Mendoza M, Cathermo WH. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production. *Fertil Steril* 2012;98:1299-307.
31. Panidis D, Vavilis D, Rousso D, Stergiopoulos K, Kalogeropoulos A. Danazol in women gonadotropin secretion acting at the hypothalamic level. *IntJ Gynaecol Obstet* 1994;45:241-6.
32. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin: surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *IntJ Gynaecol Obstet* 2001;73:285-94.
33. Ke LQ, Yang K, Li J, Li CM. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007692.
34. Sumitani H, Shozo M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/paracrine mechanism. *Endocrinology* 2000;141:3852-61.
35. Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009505.
36. Wakelng AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res* 1991;51:3867-73.
37. Donnez J, Hervais Vivancos B, Kudela M, Audebert A, Jadoul P. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril* 2003;79:1380-9.
38. Dutertre M, Smith CL. Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator (SERM) action. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:431-7.
39. Deng L, Wu T, Chen XY, Xie L, Yang J. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD005287.
40. Chegini N, Ma C, Tang XM, Williams RS. Effects of GnRH analogues, Cadd-back steroid therapy, antiestrogen and antiprogesterins on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor-beta expression. *Mol Hum Reprod* 2002;8:1071-8.
41. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroid regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004;10:203-20.
42. Kawaguchi K, Fujin S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mon T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:637-41.
43. Kawaguchi K, Fujin S, Konishi I, Iwai T, Nanbu Y, Nonogaki H, et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;419:309-15.
44. Seagaloff A, Weed JC, Sternberg WH, Parson W. The progesterone therapy of human uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1949;9:1273-91.
45. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rem MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin "add-back" for 2 years. *Hum Reprod* 1994;9:1618-25.
46. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Wmkel C, Schubert G, Eiger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005;26:423-38.
47. Shen Q, Hua Y, Jiang W, Zhang W, Chen M, Zhu X. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:1722-6.
48. Chabbert-Buffet N, Pmtiaux-Kairis A, Bouchard P; VA2914 Study Group. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3582-9.
49. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-20.
50. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421-32.

Статья поступила в редакцию 02.06.17

# Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики

**О.В. Рыкова**

Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев

В статье представлены современные лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии и контроля эффективности лечения согласно руководству «*Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*» (2011 г.).

**Ключевые слова:** пролактин, макропролактин, гиперпролактинемия, бесплодие.

Тема диагностики гиперпролактинемии и вопросы эффективности лечения остаются одними из наиболее актуальных в репродуктивной медицине, так как роль пролактина в регуляции фертильности очень высока. Данная патология чаще встречается у женщин при наличии нарушений со стороны репродуктивного здоровья, однако не менее актуально это и при обследовании мужчин с теми или иными нарушениями со стороны сексуального здоровья и репродукции. Статистика свидетельствует, что при соотношении заболеваемости 1:6–10 (женщины:мужчины) частота выявления макроаденом у мужчин достоверно выше, чем у женщин. Это является следствием более позднего установления диагноза.

Несмотря на многообразие причин повышения уровня пролактина (ПРЛ) клинические проявления и основные принципы диагностики данного синдрома едины и базируются на лабораторных методах оценки уровня гормона в крови. Лабораторная диагностика позволяет провести дифференциальную диагностику возможных причин для установления этиологического диагноза и возможности назначения лечения в соответствии с основным диагнозом, так как достичь нормализации уровня ПРЛ в случаях, когда гиперпролактинемия сопровождается другими заболеваниями, невозможно (например, при гипотиреозе без нормализации тиреоидного статуса нет эффективности в лечении гиперпролактинемии). В статье освещены современные алгоритмы лабораторной диагностики при установлении диагноза и контроле эффективности лечения в соответствии с руководством «*Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*» (2011 г.).

## Клиника гиперпролактинемии

Клиническая картина определена, с одной стороны, влиянием высоких уровней ПРЛ (в первую очередь на репродуктивную систему), а с другой стороны, за счет эффекта влияния опухолевой массы на окружающие структуры.

1. Нарушения со стороны репродуктивной системы: у женщин – нарушения менструальной функции, бесплодие, галакторея, у мужчин – снижение либидо, эректильная дисфункция, импотенция, изменения в спермограмме (снижение количества и подвижности сперматозоидов), гинекомастия, бесплодие.

2. В результате давления опухолевой массы на окружающие структуры: головная боль, нарушения со стороны зрения (сужение полей зрения и снижение остроты зрения).

3. Психоэмоциональные нарушения.

## Лабораторная диагностика

### Первый этап – установление диагноза гиперпролактинемии

Согласно руководству «*Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*» (2011 г.) для установления диагноза гиперпролактинемии рекомендовано однократное определение уровня ПРЛ (уровень доказательности I, +++) при условии исключения влияния факторов, которые могут повышать уровни гормона.

1. Физиологические причины повышения уровня ПРЛ: половой акт, интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (включая стресс при венопункции), лактация, беременность.

2. Прием лекарственных средств: эстрогены, пероральные контрацептивы, препараты заместительной гормональной терапии, блокаторы рецепторов дофамина (фенотиазины), антагонисты дофамина (метоклопрамид), антигипертензивные препараты, антигистаминные препараты (H2), холинергические агонисты, анестетики, антидепрессанты, противосудорожные, антипсихотические препараты, нейролептики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов.

Согласно руководству данные препараты должны быть отменены (при клинической возможности) на 3 дня или заменены на препараты, которые не стимулируют синтез ПРЛ. В случае получения повышенных уровней ПРЛ на фоне приема данных препаратов необходимо повторное тестирование (в условиях отмены) или учета возможности наличия препарат-индуцированной гиперпролактинемии. С другой стороны, необходимо учитывать прием препаратов, снижающих уровень ПРЛ, – дофаминергических (бромокриптин, каберголин, тергурид, ропинерол), которые приведут к поздней диагностике наличия патологии.

Уровни ПРЛ, при которых устанавливают диагноз гиперпролактинемии согласно руководству, следующие:

- повышение более 25 нг/мл независимо от пола;
- повышение более 200 нг/мл, которое наиболее вероятно обусловлено пролактиномой;
- повышение более 200 нг/мл, которое обусловлено приемом препаратов;
- уровень более 500 нг/мл характерен для макроаденомы.

### Второй этап – определение причин гиперпролактинемии

После установления наличия гиперпролактинемии необходимо исключить:

1. *Гиперпролактинемия за счет увеличения гормонально неактивной фракции – макропролактина.* Наиболее распространенным методом оценки фракций являются методы иммунного анализа (иммунохемилюминесценции) для определения уровня ПРЛ до и после проведения реакции иммунопреципитации с полиэтиленгли-

колем, который осаждает фракции ПРЛ, связанные с иммуноглобулинами (макропролактин). В данном случае тестируется уровень общего ПРЛ и мономерного ПРЛ (после проведения реакции осаждения) и рассчитывается процентное содержание макропролактина. В результате выдаются все три показателя, которые позволяют клиницисту оценить уровень ПРЛ в день взятия биологического материала и процентное содержание фракции макропролактина. При выполнении данного исследования на реагентах компании Roche на аппаратах Cobas положительным результатом считается уровень макропролактина более 60%, что указывает на то, что повышенный уровень ПРЛ не связан с гормонально активной фракцией, и это необходимо учитывать при определении тактики ведения (лечения) данного пациента. При значениях менее 40% результат является отрицательным, гиперпролактинемия является истинной, требующей соответствующей терапии. При значениях 40–60% результат трактуется как сомнительный и тактика ведения определяется клиникой и данными дополнительных исследований.

2. *Патологии щитовидной железы (гипотиреоз):* отсутствие нормализации тиреоидного статуса пациента не позволит эффективно нормализовать уровень ПРЛ. В данном случае наиболее оптимальным комплексом является оценка уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4 свободный).

3. *Другие опухоли гипоталамо-гипофизарной области.* В первую очередь соматотропные, так как возможно сочетание с пролактиномой (что будет сопровождаться гиперпролактинемией). Кроме того, в руководстве указан целый ряд других заболеваний, которые могут сопровождаться гиперпролактинемическим синдромом: это различные гипоталамо-гипофизарные поражения – гранулемы, травмы, включая операционные, воспалительные поражения, воздействие облучения; разнообразные опухоли – краниофарингиомы, герминомы, метастазы других опухолей, менингиомы, аденомы гипофиза, сопровождающиеся гиперсекрецией других гормонов, травмы.

4. *Почечную недостаточность.*

5. *Целый ряд других причин:* травмы грудной клетки, эпилептические эпизоды, синдром поликистозных яичников.

### **Нормальные уровни ПРЛ**

Особое внимание необходимо уделять результатам ПРЛ в пределах нормы или незначительного повышения, клинике гиперпролактинемии и аденомы (в первую очередь макроаденомы):

1. В силу особенностей проведения иммунного анализа при высоких уровнях ПРЛ возможно развитие лабораторного феномена – «hook-effect», когда получают нормальные уровни при наличии крайне высоких уровней ПРЛ в крови. Согласно руководству в данных ситуациях необходимо тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (снижения уровня ПРЛ). Для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект может быть при уровнях ПРЛ, превышающих 12 690 нг/мл.

2. При соматотропном (акромегалии) за счет лактотропного действия повышенных уровней соматотропного гормона (СТГ) будет наблюдаться клиника гиперпролактинемии, но уровни ПРЛ будут нормальными, так как пролактиномы нет. Наиболее оптимальным лабора-

торным тестом оценки соматотропной функции согласно руководству «Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update», American Association of clinical endocrinologists (2011 г.) является определение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), который наиболее корректно показывает уровень продукции СТГ и, что самое важное, – обладает высокой диагностической чувствительностью на ранних стадиях нарушений гормонального статуса организма.

### **Третий этап – контроль эффективности лечения пролактиномы**

После установления диагноза пролактиномы (исключения других причин повышения ПРЛ) и определения объема лечения для контроля эффективности используют только динамику уровня ПРЛ (достижение нормального уровня гормона) в соответствии с данными об уменьшении объема опухоли: не всегда есть прямая корреляция, в некоторых случаях наблюдается только нормализация гормонального статуса, в других – уменьшение объема опухоли без полной нормализации уровня ПРЛ. Наиболее неблагоприятным вариантом является отсутствие положительной динамики обоих показателей эффективности проводимого лечения.

После достижения ремиссии проводят контроль ПРЛ для возможности своевременного выявления рецидива под контролем данных инструментальных исследований и оценки полей зрения у окулиста. Особую категорию контроля за рецидивом составляют беременные после эффективного лечения пролактиномы: учитывая сложность интерпретации уровня ПРЛ во время беременности (физиологическое увеличение), в руководстве рекомендовано не использовать уровни ПРЛ для контроля за рецидивом пролактиномы (уровень доказательности I, ++++). Оценка полей зрения и, в случае необходимости, проведение МРТ составляют диагностический комплекс выявления рецидива у данной категории пациентов.

### **ВЫВОДЫ**

Высокая распространенность гиперпролактинемического синдрома как самостоятельного заболевания или сопровождающего другие заболевания синдрома приводит к необходимости обязательного исключения данной патологии во всех случаях имеющихся нарушений менструального цикла, гиперандрогенных проявлений, бесплодия, галактореи. Особое внимание необходимо обращать на его сочетание с головной болью, нарушениями со стороны зрения (полей зрения). При ведении бесплодных пар исключение гиперпролактинемического синдрома необходимо не только у женщин, но и в большинстве случаев – и у мужчин.

Основным методом в установлении диагноза и проведении дифференциальной диагностики является лабораторная диагностика: определение уровня пролактина (ПРЛ) и исключение макропролактинемии. Обязательным при направлении и интерпретации является учет факторов, которые могут повышать уровень гормона (физиологические и фармакологические). В случае выявления нормальных или незначительно повышенных его уровней и данных, указывающих на макроаденому, необходимо проведение тестирования уровня ПРЛ в условиях разведения 1:100. Учитывая, что гиперпролактинемический синдром может сопровождать целый ряд других заболеваний, необходимо для определения объема лечения и обеспечения эффективного лечения исключение данных патологий.

**Гіперпролактинемія: оптимальний алгоритм лабораторної діагностики**  
**О.В. Рыкова**

У статті представлені сучасні лабораторні аспекти діагностики гіперпролактинемії та контролю ефективності лікування згідно з керівництвом «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011 р.).

**Ключові слова:** пролактин, макропролактин, гіперпролактинемія, безплідність.

**Hyperprolactinemia: optimal algorithm for laboratory diagnostics**  
**O.V. Rykova**

The paper presents the modern laboratory aspects of diagnosis of hyperprolactinemia and monitor the effectiveness of treatment according to the guidelines «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011).

**Key words:** prolactin, macroprolactinomas, hyperprolactinemia, infertility.

#### Сведения об авторе

**Рыкова Ольга Васильевна** – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, г. Киев, пр. Акад. Палладина, 46/2.  
E-mail: o.rykova@synevo.com.ua

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2011, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, February 2011, 96(2): 273–288.
2. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update”, American Association of clinical endocrinologists, AACE Acromegaly Guidelines, Endocr Pract. 2011;17(Suppl 4).

Статья поступила в редакцию 22.04.2016

**Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво**





**СІНЕВО**

медична лабораторія

**АНАЛІЗ —  
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ  
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ  
З «СІНЕВО»**



# **ТИРЕОТРОПНИЙ ГОРМОН (ТТГ)**

**ВИКЛЮЧІТЬ ГІПОТИРЕОЗ, ТИРЕОТОКСИКОЗ  
У СВОГО ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ ТТГ!**

Дослідження доступне у 200 центрах в Україні!

0 800 50 70 30 безкоштовно  
з усіх номерів

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

Call-центр для лікарів: (044) 467-52-70; [doctor@synevo.ua](mailto:doctor@synevo.ua)

# Увеличение частоты послеродовых кровотечений, возможная связь с серотонинергическими и другими психофармакологическими препаратами: сопоставляющее когортное исследование

*Hanna M. Heller, Anita C. J. Ravelli, Andrea H. L. Bruning, Christianne J. M. de Groot, Fedde Scheele, Maria G. van Pampus and Adriaan Honig Heller et al.*

BMC Pregnancy and Childbirth (2017) 17:166

DOI 10.1186/s12884-017-1334-4

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457563/pdf/12884\\_2017\\_Article\\_1334.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457563/pdf/12884_2017_Article_1334.pdf)

Сокращенный вариант

## Предпосылки

Послеродовое кровотечение (ПК) является основным риском при родовспоможении во всем мире с высокой частотой в развитых странах [1, 2]. В Нидерландах общая частота ПК, определяемая как потеря крови более 1000 мл, составляла около 6% в 2014 году [3]. Несмотря на растущие знания о факторах риска, мы все еще не в состоянии полностью объяснить увеличивающуюся распространенность этого акушерского осложнения. Недавние исследования показывают, что использование серотонинергических антидепрессантов при беременности может быть связано с повышением риска ПК [4–8].

В нескольких исследованиях изучалась связь приема серотонинергических антидепрессантов во время беременности и ПК с различными результатами [4]. В некоторых исследованиях было установлено, что беременные женщины, использующие серотонинергические антидепрессанты, имеют почти в два раза более высокий риск ПК [5–9], в то время как другие не сообщали об увеличенном риске [10–13]. Недавний систематический обзор и мета-анализ показали, что не только селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), но и несеротонинергические антидепрессанты связаны с более высоким риском развития ПК [14].

Лечение антидепрессантами часто прекращается, не начинается или возобновляется во время беременности из-за возможных осложнений как со стороны плода, так и акушерских осложнений [15]. С другой стороны, невылеченная депрессия во время беременности связана с неблагоприятными неонатальными исходами, такими, как повышенный риск недоношенности, незрелости, затруднением начала грудного вскармливания [16, 17], повышенным риском оперативного родоразрешения [18–20], повышением частоты кесарева сечения или разрыва анального сфинктера [21], повышенным риском послеродовой депрессии [22, 23], аффективными поведенческими последствиями для потомства [24, 25]. Некоторые из этих осложнений связаны с ПК. Поэтому польза от использования антидепрессантов во время беременности в большей степени перевешивает их потенциальные риски; частота их использования растет в более развитых странах [26–28]. Это подчеркивает необходимость изучения эффективности и безопасности вариантов лечения депрессии во время беременности и в послеродовой период.

Наиболее часто назначаемые антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), по оценкам, используют от 2 до 3% беременных женщин в Европе и до 10% – в Северной Америке [15]. Часто предлагаемое объяснение этиологии ПК у этих женщин заключается в том, что использование серотонинергических препаратов, точнее,

серотонинергическое действие этих препаратов на тромбоциты, приводит к снижению свертываемости крови [29].

Тем не менее различная частота ПК у этих женщин также может быть связана с воздействием большого количества других факторов, которые способствуют этому осложнению. Поэтому важно правильно оценить эти факторы [4]. Первая цель нашего исследования состояла в том, чтобы исследовать роль серотонинергических лекарств в развитии ПК, максимально уменьшая влияние иных потенциальных факторов, методом согласованного парного когортного анализа.

Вторая цель заключалась в определении влияния других психофармакологических препаратов, таких, как препараты лития, и антипсихотических средств на развитие ПК. Однако мы не ожидали, что антипсихотические препараты увеличат риск ПК, потому что большинство исследований показывают, что использование антипсихотических препаратов, особенно второго поколения, приводит к увеличению риска агрегации тромбоцитов [30]. Предполагается, что некоторые другие психофармакологические препараты также обладают своего рода серотонинергическим действием, в том числе способствуют синдрому серотонина [31], но не влияют на свертывание крови аналогичным образом.

Основываясь на предыдущих исследованиях, мы предположили, что риск ПК при приеме серотонинергических препаратов выше, чем без назначения лекарств или при применении других психофармакологических препаратов. Данный вопрос о значении серотонинергических препаратов в развитии ПК имеет первостепенное значение, так как частота их использования во время беременности увеличилась, и необходимы новые данные о результатах их применения, которые смогут помочь беременным женщинам и врачам принимать более обоснованные решения относительно лечения.

## МЕТОДИКА

### Условия, популяция и участники исследования

Мы последовательно включали всех женщин в двух больницах, Сент-Лукас Андреас и Онзе Ливе Вруве Гастуис в Амстердаме, Нидерланды, которые в период с 2007 по 2014 год использовали психофармакологические препараты во время беременности. В Нидерландах большинство беременных женщин пренатально наблюдаются у акушерки, находящейся в больнице или вне ее. Гинеколог принимает только женщин с (или ожидаемыми) осложнениями во время беременности или родов. Поскольку прием психотропных препаратов может привести, например, к симптомам отмены при родах или ПК у матери, это может быть (единственной) причиной для направления к гинекологу.

Данные о посещениях больницы и родах были взяты из медицинских карт пациенток. Исследование было одобрено советом по исследованиям и этике обеих больниц (регистрационный номер 14-096).

Когорта была составлена из женщин с одноплодной беременностью, которые использовали психофармакологические препараты в III триместре. Первая когортная группа использовала серотонинергические антидепрессанты (СИОЗС, трициклические антидепрессанты (ТЦА) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС/Н) с другими психофармакологическими препаратами или без них когорты 1), а вторая когортная группа использовала только другие психофармакологические препараты (антипсихотики, препараты лития), но не антидепрессанты, за исключением бупропиона (когорты 2), все в III триместре. Бупропион был классифицирован в несеротонинергической группе, поскольку его действие связано с ингибированием обратного захвата допамина и норадреналина. Все участницы когорты рожали, начиная с 32 недель и позднее.

#### План исследования

Мы провели сравнительное когортное исследование, включающее либо беременных женщин, принимающих серотонинергические препараты, либо беременных женщин, принимающих другие психофармакологические препараты. Мы сопоставляли этих женщин с беременностями женщин без документированных психиатрических проблем и оценивали частоту ПК, поскольку данные об использовании психиатрических препаратов в контрольной группе отсутствовали.

#### Контрольная группа

Для поиска подходящей контрольной группы мы использовали связанную национальную перинатальную базу данных Фонда перинатального регистра Нидерландов (PRN, переименованный в PERINED с 2016 года, одобрение PERINED 15.34). Регистр PERINED охватывает 96% всех родов в Нидерландах и содержит анонимную информацию о беременностях, родах  $\geq 22$  недели беременности и повторные госпитализации ребенка до 28 дней после рождения [32]. Поскольку определение переменных базы данных PERINED изменилось с 2010 года, мы использовали набор данных за последние годы – 2010–2014.

Критериями исключения для контрольной группы были задокументированные психиатрические проблемами, роды в одной из двух больниц или в учреждении первичной помощи, куда доставлялись пациенты когорты, а также женщины с продолжительностью беременности менее 32 недель.

Мы сопоставляли участников (не рожавшие, рожавшие) по возрасту матери ( $< 35$ ,  $\geq 35$  лет), этнической принадлежности (европейская, неевропейская), социально-экономическому статусу (низкий, средний/высокий), макросомии (масса тела ребенка при рождении выше 90-го перцентилья, скорректированная на гестационный возраст и совпадения), гестационный возраст ( $\leq 37$  или  $> 37$  недель), история ПК (да/нет), индукция родов и гипертензия (да/нет), чтобы составить характеристики «типа женщины», которые использовали серотонинергические или другие лекарства, сравнимые с контрольной группой. Для сопоставления мы выбрали 5 контрольных участников для каждого участника когорты с одинаковыми или очень похожими характеристиками.

В Нидерландах социально-экономический статус (СЭС) определяется Нидерландским институтом социальных исследований на основе 4-значного почтового индекса, а оценка делится на низкие СЭС по сравнению со средним /высоким. Почтовый индекс используется по всей стране, чтобы классифицировать место проживания, например, как находящееся в неблагоприятном положении, основываясь на плотности населения, уровне образования и процентном от-

ношении жителей с низким доходом [33]. 90-й перцентиль основан на голландской контрольной кривой для массы тела при рождении по гестационному возрасту, совпадению, этнической принадлежности и полу [34].

Выбор факторов соответствия основывался на руководстве Королевского колледжа акушеров и гинекологов 2009 года (пересмотрено в 2011 году), выявленных в литературе факторах, клинической аргументации и доступности в обеих базах данных.

#### Измерения первичных результатов

ПК определялось как кровопотеря, превышающая 1000 мл.

#### Статистический анализ

Сначала в «непарной» когорте мы использовали традиционные методы анализа (то есть грубую и скорректированную логистическую регрессию), чтобы контролировать сторонние факторы у женщин, которые использовали серотонинергические препараты, и сравнивали их с контрольной группой. Одномерный анализ базовых характеристик проводился с помощью критерия хи-квадрат для категориальных переменных. Затем мы подошли к девяти сопоставимым переменным и повторили анализ. Были использованы базовые характеристики матерей и беременных женщин, которые принимали серотонинергические антидепрессанты, и все контрольной группы.

Затем мы повторили анализ, сопоставление и анализ после сопоставления для пациентов, которые использовали только другие (несеротонинергические) психофармакологические препараты и сравнили их с контрольной группой. Для оценки влияния серотонинергических и других психофармакологических препаратов на ПК были проведены одно- и многовариантные анализы логистической регрессии как до, так и после сопоставления. В скорректированном анализе логистической регрессии использовались те же девять сопоставимых переменных, которые были дополнены годом рождения ребенка.

Мы не могли провести сравнение для промежуточных факторов возникновения послеродового кровотечения. Промежуточными факторами были способ родоразрешения (оперативные вагинальные роды или экстренное кесарево сечение), эпизиотомия, рваные раны промежности (определяемые как разрывы третьей и четвертой степени, «полный разрыв») и задержка плаценты. Поэтому в дополнение к сопоставлению мы провели стратифицированный анализ только для когорты, использовавшей серотонинергические препараты, ввиду небольшого числа женщин с промежуточными факторами в когорте, использующей другие психофармакологические препараты.

Все статистические тесты были двусторонними, а значение  $p < 0,05$  было выбрано как порог статистической значимости. Данные анализировались с использованием программного обеспечения SAS версии 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Сопоставление было проанализировано с помощью статистического программного обеспечения R 3.2.0 (The Foundation for Statistics computing, Vienna, Austria) с использованием пакета Matchit.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 628 женщин с одноплодными беременностями, принимавших психофармакологические препараты в течение III триместра беременности. В когорте 1 было 578 женщин (которые использовали серотонинергические препараты) и 50 женщины в когорте 2 (которые использовали другие психофармакологические препараты). В когорте 2 группа из 27 женщин использовала антипсихотики (галоперидол, кветиапин, оланзапин, клозапин или флупентиксол), восемь использовали стабилизатор настроения (препараты лития или натрия вальпроат), пять

**Исходные характеристики и результаты 578 женщин, использующих серотонинергические препараты, и контрольной группы до и после сопоставления**

| Характеристики   | До сопоставления                                   |      |              |      |         | После сопоставления с контрольной группой          |      |          |      |       |
|------------------|--|------|--------------|------|---------|--|------|----------|------|-------|
|                  | Женщины, принимавшие серотонинергические препараты |      | Контроль     |      |         | Женщины, принимавшие серотонинергические препараты |      | Контроль |      |       |
|                  | n=578  | %    | n=641<br>364 | %    | p       | n=578  | %    | n=2890   | %    | p     |
| Нерожавшие       | 258  | 44,6 | 289 190      | 45,1 | -       | 258  | 44,6 | 1290     | 44,6 | -     |
| Европейки        | 351  | 60,7 | 522 141      | 81,4 | <0,0001 | 351  | 60,7 | 1750     | 60,6 | -     |
| Низкий СЭС       | 286  | 49,5 | 155 183      | 24,2 | <0,0001 | 286  | 49,5 | 1429     | 49,4 | -     |
| Возраст ≥35 лет  | 195  | 33,7 | 131 584      | 20,5 | <0,0001 | 195  | 33,7 | 971      | 33,6 | -     |
| ПК в анамнезе    | 16   | 2,8  | 6782         | 1,1  | <0,0001 | 16   | 2,8  | 80       | 2,8  | -     |
| Индукция родов   | 135  | 23,4 | 135 251      | 21,1 | -       | 135  | 23,4 | 674      | 23,3 | -     |
| Гипертония       | 47   | 8,1  | 52 763       | 8,2  | -       | 47   | 8,1  | 230      | 8,0  | -     |
| Макросомия Р90   | 59   | 10,2 | 65 522       | 10,2 | -       | 59   | 10,2 | 290      | 10,0 | -     |
| Термин <37 нед   | 43   | 7,4  | 34 322       | 5,4  | 0,0258  | 43   | 7,4  | 216      | 7,5  | -     |
| <i>Результат</i> |  |      |              |      |         |  |      |          |      |       |
| ПК (>1000 мл)    | 56   | 9,7  | 39 171       | 6,1  | 0,0003  | 56   | 9,7  | 191      | 6,6  | 0,009 |

Таблица 2

**Послеродовое кровотечение после использования серотонинергических препаратов (n=578) против группы контроля до и после сопоставления**

|                                       | ОШ  | 95% ДИ  | сОШ | 95% ДИ  |
|---------------------------------------|-----|---------|-----|---------|
| <i>Результат перед сопоставлением</i> |     |         |     |         |
| Послеродовое кровотечение             | 1,7 | 1,3-2,2 | 1,6 | 1,2-2,1 |
| <i>Результат после сопоставления</i>  |     |         |     |         |
| Послеродовое кровотечение             | 1,5 | 1,1-2,1 | 1,5 | 1,1-2,1 |

использовали антипсихотики и стабилизатор настроения, двое использовали антипсихотики и бензодиазепин, три использовали только бензодиазепины, одна использовала антипсихотик и бупропион, а пять использовали только бупропион. У 86% из них использовали только монотерапию. Контрольную группу составили 641 364 женщины.

*Женщины, применявшие серотонинергические препараты (когорта 1)*

Женщины в когорте 1 в основном были старше 35 лет и имели низкий социально-экономический статус (СЭС). В этой группе также был более высокий процент женщин с предыдущей беременностью, осложненной преждевременными родами и/или ПК (табл. 1). Не было обнаружено различий в индексе беременности между двумя группами для паритета, индукции родов, материнской гипертонии и макросомии.

До сопоставления частота ПК была выше в когорте 1, чем в контрольной группе (9,7% против 6,1%;  $p < 0,0003$ ). Скорректированное отношение шансов (сОШ) составило 1,6 (95% ДИ 1,2–2,1) (табл. 2).

После сопоставления когорта 1 сравнивалась с 2890 женщинами контрольной группы, и различия в исходных характеристиках исчезали (все значения-р были незначительными). В когорте 1 процент ПК был значительно выше, чем в контрольной группе – 9,7% против 6,6% ( $p=0,0086$ ) (см. табл. 1). сОШ также значительно увеличился до 1,5 (95% ДИ 1,1–2,1) (см. табл. 2).

*Женщины, принимавшие другие психофармакологические препараты (когорта 2)*

Сначала мы сравнили когорту 2 с 641 364 женщинами контрольной группы (табл. 3).

До сопоставления когорта 2 включала больше нерожавших женщин и женщин с неевропейской этнической принадлежностью, низкой СЭС и повышенным материнским возрастом по сравнению с контрольной группой. Процент ПК в когорте 2 существенно не отличался от процента в контроле (12,0% против 6,1%;  $p=0,082$ ). Скорректированное соотношение шансов существенно не увеличилось: сОШ 2,1 (95% ДИ 0,9–4,9) (табл. 4).

После сопоставления когорту 2 сравнили с 250 женщинами контрольной группы. По результатам частота ПК среди целевой группы с применением других психофармакологических препаратов была значительно выше, чем среди сопоставимой контрольной группы (12,1% против 4,4%;  $p=0,034$ ). Скорректированное отношение шансов было значительно выше: сОШ 3,3 (95% ДИ 1,1–9,8) (см. табл. 3 и 4).

*Стратифицированный анализ*

Мы провели стратифицированный анализ промежуточных факторов в когорте 1 с частотой ПК 9,7%, и в контрольной группе из 2890 участников – с частотой ПК 6,6%. В когорте 1 ПК чаще встречалась среди женщин с оперативными вагинальными родами (15,7% против 7,5%;  $p=0,0083$ ), чем в контроле с оперативными вагинальными родами. ПК было также более распространено среди женщин в когорте 1, у которых проводилось экстренное кесарево сечение (19,6% против 5,7%;  $p=0,0009$ ).



**Исходные характеристики и результаты 50 женщин, использующих другие психофармакологические препараты, и контроль до и после сопоставления**

|                       | До сопоставления   |      |              |      |         | После сопоставления с 5 контролями                           |      |          |      |        |
|-----------------------|--|------|--------------|------|---------|--|------|----------|------|--------|
|                       | Женщины, принимавшие другие психофармакологические препараты |      | Контроль     |      |         | Женщины, принимавшие другие психофармакологические препараты |      | Контроль |      |        |
|                       | n=50   | %    | n=641<br>364 | %    | p       | n=50   | %    | n=250    | %    | p      |
| <i>Характеристики</i> |  |      |              |      |         |  |      |          |      |        |
| Нерожавшие            | 29   | 58,0 | 289 190      | 45,1 | 0,0666  | 29   | 58,0 | 145      | 58,0 | -      |
| Европейки             | 26   | 52,0 | 522 141      | 81,4 | <0,0001 | 26   | 52,0 | 130      | 52,0 | -      |
| Низкий СЭС            | 23   | 46,0 | 155 183      | 24,2 | 0,0003  | 23   | 46,0 | 115      | 46,0 | -      |
| Возраст ≥35 лет       | 16   | 32,0 | 131 584      | 20,5 | 0,044   | 16   | 32,0 | 80       | 32,0 | -      |
| РРН в анамнезе        | 0  | 0,0  | 6782         | 1,1  | -       | 0  | 0,0  | 0        | 0,0  | -      |
| Индукция родов        | 15   | 30,0 | 135 251      | 21,1 | -       | 15   | 30,0 | 75       | 30,0 | -      |
| Гипертония            | 4  | 8,0  | 52 763       | 8,2  | -       | 4  | 8,0  | 20       | 8,0  | -      |
| Макросомия Р90        | 6  | 12,0 | 65 522       | 10,2 | -       | 6  | 12,0 | 30       | 12,0 | -      |
| Термин <37 нед        | 5  | 10,0 | 34 322       | 5,4  | -       | 5  | 10,0 | 25       | 10,0 | -      |
| <i>Результат</i>      |  |      |              |      |         |  |      |          |      |        |
| ПК (>1000 мл)         | 6  | 12,0 | 39171        | 6,1  | 0,0819  | 6  | 12,0 | 11       | 4,4  | 0,0339 |

Таблица 4

**Послеродовое кровотечение после использования других психофармакологических препаратов (n=50) против группы контроля до и после сопоставления**

|                                       | ОШ  | 95% ДИ  | сОШ | 95% ДИ  |
|---------------------------------------|-----|---------|-----|---------|
| <i>Результат перед сопоставлением</i> |     |         |     |         |
| Послеродовое кровотечение             | 2,1 | 0,9-4,9 | 2,1 | 0,9-4,9 |
| <i>Результат после сопоставления</i>  |     |         |     |         |
| Послеродовое кровотечение             | 3,0 | 1,0-8,4 | 3,3 | 1,1-9,8 |

Однако в когорте 1 женщины с разрывами промежности имели более низкую частоту ПК, чем в контрольной группе (3,8% против 12,9%;  $p=0,0266$ ). Среди женщин с задержкой плаценты риск ПК был очень высоким, однако он был ниже у женщин когорты 1 по сравнению с контролем (36,7% против 62,6%;  $p=0,0034$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Основные выводы

В нашем исследовании мы попытались раскрыть влияние роли серотонинергических препаратов на развитие ПК, максимально уменьшив влияние сторонних факторов, проведя сопоставимый парный когортный анализ. Во вторую очередь мы попытались исследовать влияние других психофармакологических препаратов на развитие ПК.

Полученные нами данные о более высокой распространенности ПК среди женщин, использующих серотонинергические препараты в III триместре беременности, соответствуют гипотезе, основанной на предыдущих исследованиях.

С другой стороны, эта распространенность также была увеличена у женщин, использующих другие психофармакологические препараты. В нашей группе женщин, использующих лекарства с серотонинергическим действием, мы обнаружили 1,5-кратное увеличение процента ПК по сравнению с группой контроля. В группе женщин, использующих другие психофармакологические препараты, этот процент был почти в 3 раза больше, чем в контрольной группе. В обеих группах у женщин, использующих любые психофармако-

логические препараты, скорректированные коэффициенты шансов ПК были значительно выше, чем в контрольной группе (1,5 или 3,3; см. табл. 2 и 4).

#### Сильные стороны и ограничения

Необходимо отметить ряд сильных сторон и ограничений методики нашего исследования. Во-первых, сильная сторона заключается в том, что мы сравнивали частоту ПК как у женщин, использующих серотонинергические антидепрессанты, так и у женщин, использующих другие психофармакологические препараты, с частотой ПК у женщин, не применяющих психофармакологические препараты. Во-вторых, используя сопоставимое когортное исследование, мы сопоставили нашу группу исследования с девятью возможными искажающими факторами. Таким образом, мы смогли, несмотря на нашу небольшую исследуемую группу, свести к минимуму влияние общепринятых искажающих факторов материнства и беременности. Наличие 5 женщин контрольной группы вместо 3 или 1 на одного участника увеличило размер выборки [35]. Сопоставляющее когортное исследование позволяет минимизировать различия в характеристиках между участниками и контрольной группой.

Однако оно не может исключить неопределенные и неизвестные факторы. Поэтому ограничение состоит в том, что нам пришлось оставить в стороне две хорошо известные сопоставимые переменные – ИМТ и курение, поскольку эти переменные, к сожалению, недоступны в национальных базах данных PERINED. Однако заболеваемость ожирением и курение в нашем исследовании была низкой, 5% беременных

женщин курили более 1 сигареты в день и 1,5% курили более 10 сигарет в день. Ожирение, определяемое как ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup>, наблюдалось у 3,3% нашей исследуемой группы. Эти данные свидетельствуют о том, что эти факторы, вероятно, не оказали значительного влияния на наши результаты.

Второе ограничение заключается в том, что в серотонинергической когорте некоторые из согласованных факторов могут также рассматриваться как промежуточные факторы, такие, как гипертензивные расстройства во время беременности, задержка роста плода и преждевременные роды. Поэтому мы повторили сопоставление только с пятью факторами и выполнили условный анализ для этой группы. Скорректированное соотношение шансов женщин, употребляющих серотонинергические препараты, было 1,7 (95% ДИ 1,2–1,3), что даже выше, чем при первом сопоставлении и анализе. Мы выполнили сопоставление с пятью факторами и условным анализом в другой психофармакологической когорте (n=50), и риск был также увеличен (12% против 6%), но уже не был значительным, то есть 1,9 (95% ДИ 0,7–5,4). Это можно объяснить тем, что число случаев ПК в этой когорте было небольшим. Другим объяснением может быть то, что предыдущие упомянутые промежуточные факторы в серотонинергической когорте не могут быть аналогично применимы к когорте женщин, использующих другие психофармакологические препараты [36–38].

Третье ограничение заключается в том, что база данных PERINED не содержит информации о фактическом лечении женщин во время беременности или депрессии во время беременности. Тем не менее мы исключили всех женщин с учетными данными о психологических проблемах или заболеваниях в базе данных PERINED, но мы не можем полностью исключить, что некоторые женщины среди контрольной группы также могли использовать серотонинергические или другие психофармакологические препараты. С другой стороны, это ограничение означает только то, что мы, возможно, недооценили эффекты, обнаруженные в этом исследовании. Четвертое ограничение заключается в том, что когорта 2 была относительно небольшой, что затрудняло проведение стратифицированного анализа в этой группе.

#### Интерпретация

Наш вывод о том, что использование серотонинергических препаратов увеличивает риск ПК, согласуется с, по меньшей мере, пятью предыдущими исследованиями [5–9].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brolley A, Seed PT, Tydeman G, Ballard H, Waterstone M, Sandall J, Poston L, Tribe RM, Bewley S. Reporting errors, incidence and risk factors for postpartum haemorrhage and progression to severe PPH: a prospective observational study. *BJOG*. 2014;121:876–88.
2. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle M-H, Ford JB, Joseph K, Lewis G, Liston RM, Roberts CL, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:55–65.
3. Smit M, Chan K, Middeldorp J, van Roosmalen J. Postpartum haemorrhage in midwifery care in the Netherlands: validation of quality indicators for midwifery guidelines. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:397–402.
4. Bruning AHL, Heller HM, Kieviet N, Bakker PCAM, de Groot CJM, Dolman KM, Honig A. Antidepressants during pregnancy and postpartum hemorrhage: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;189:38–47.
5. Grzeskowiak LE, McBain R, Dekker GA, Clifton VL. Antidepressant use in late gestation and risk of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2016;123:1929–36.
6. Hanley GE, Smolina K, Mintzes B, Oberlander TF, Morgan SG. Postpartum hemorrhage and use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016; 127(3): 553–61.
7. Joseph KS, Sheehy O, Mehrabadi A, Urquia ML, Hutcheon JA, Kramer M, Býrard A. Can drug effects explain the recent temporal increase in atonic postpartum haemorrhage? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29:220–31.
8. Lindquist PG, Nasiell J, Gustafsson LL, Nordstrom L. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy increases the risk of postpartum hemorrhage and anemia: a hospital-based cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(12):1986–92.
9. Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Williams PL, Michels KB, Achtyes ED, Mogun H, Setoguchi S. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *BMJ*. 2013;347. doi:10.1136/bmj.f4877.
10. Kim DR, Pinheiro E, Luther JF, Eng HF, Dills JL, Wisniewski SR, Wisner KL. Is third trimester serotonin reuptake inhibitor use associated with postpartum hemorrhage? *J Psychiatr Res*. 2016;73:79–85.
11. Lupattelli A, Spigset O, Koren G, Nordeng H. Risk of vaginal bleeding and postpartum hemorrhage after use of antidepressants in pregnancy: a study from the norwegian mother and child cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(1):143–8.
12. Reis M, Кдлий В. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010; 40(10):1723–33.
13. Salkeld E, Ferris LE, Juurlink DN. The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):230–4.
14. Jiang H, Xu L, Li Y, Deng M, Peng C, Ruan B. Antidepressant use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2016; 83: 160–7.

Некоторые из этих исследований сравнивали риск возникновения ПК среди женщин, употреблявших лекарства на разных стадиях беременности [9], а в других исследованиях рассматривались женщины с психическим заболеванием, не получавших лекарств [5]. Эти подходы не учитывают потенциальной роли тяжести психического расстройства, лежащего в основе, поскольку прием в контрольную группу женщин с психиатрическими жалобами, но не использующими лекарства, вероятно, подразумевает отказ от тяжелобольных. Также в этих исследованиях фактором риска, связанным с ПК, может быть серьезность психических расстройств, а не использование лекарств, поскольку женщины, страдающие стрессом из-за психических проблем, более склонны к длительным и осложненным родам [21, 39]. Длительные роды сами по себе являются фактором риска для ПК [40], но эти женщины также имеют более высокую частоту экстренного кесарева сечения и оперативных вагинальных родов [18, 19], которые также способствуют развитию ПК.

Второе объяснение более высокой частоты ПК для других психофармакологических препаратов может заключаться в том, что хотя эти препараты не влияют непосредственно на серотонинергическое действие, они могут влиять на другие нейротрансмиттеры и, таким образом, создавать сдвиг в балансе нейротрансмиттеров, что может косвенно влиять на функцию тромбоцитов.

#### ВЫВОДЫ

Наше исследование проливает новый свет на возможное влияние психофармакологических препаратов на послеродовое кровотечение (ПК). Гипотеза о том, что серотонинергическое действие антидепрессантов играет основную роль в развитии ПК, вероятно, не является полным объяснением. Результаты нашего исследования показывают, что прием во время беременности серотонинергических препаратов, а также других психофармакологических препаратов может приводить к более высокому риску ПК. Однако вероятно, что действующим механизмом является не только лекарство, но и само заболевание.

Будущие исследования должны быть сосредоточены на послеродовых кровотечениях у женщин, использующих все виды психофармакологических препаратов, по сравнению с женщинами с одинаково серьезными психическими заболеваниями, которые не используют ни одного из этих лекарств во время беременности.

15. Zoega H, Kieler H, Nurgard M, Furu K, Valdimarsdottir U, Brandt L, Haglund B. Use of SSRI and SNRI antidepressants during pregnancy: a population-based study from Denmark, Iceland, Norway and Sweden. *PLoS One*. 2015; 10(12). doi:10.1371/journal.pone.0144474.
16. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A, Radford K, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(4):321–41.
17. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1012–24.
18. Hu R, Li Y, Zhang Z, Yan W. Antenatal depressive symptoms and the risk of preeclampsia or operative deliveries: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3). doi: 10.1371/journal.pone.0119018.
19. Chung TKH, Lau TK, Yip ASK, Chiu HFK, Lee DTS. Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosom Med*. 2001; 63: 830–4.
20. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Levy DL, Medoff D, Lajonchere CM, Radford- Paregol M. Obstetrical complications in patients with bipolar disorder and their siblings. *Psychiatry Res*. 1993;48(1):47–56.
21. Andersson L, Sundstrom-Poromaa I, Wulff M, Estrom M, Bixo M. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):467–76.
22. Dennis CL, Dowswell T. Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depression (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;31(7). doi: 10.1002/14651858.CD006795.pub3.
23. Biaggi A, Conroy S, Pawlby S, Pariante CM. Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2016; 191:62–77.
24. Murray L, Sinclair D, Cooper P, Ducourneau P, Turner P, Stein A. The socioemotional development of 5-year-old children of postnatally depressed mothers. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40(8):1259–71.
25. Verbeek T, Bockting CLH, Pampus MG, Ormel J, Meijer JL, Hartman CA, Burger H. Postpartum depression predicts offspring mental health problems in adolescence independently of parental lifetime psychopathology. *J Affect Disord*. 2012;136(3):948–54.
26. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):544.e541–545.
27. Jimenez-Solem E. Exposure to antidepressants during pregnancy—prevalences and outcomes. *Dan Med J*. 2014;61(9):B4916.
28. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, Rolnick SJ, Roblin D, Smith DH, Willy ME, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:194.e191–5.
29. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1565–75.
30. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *World J Biol Psychiatry*. 2016;11(2-2):293–299.
31. Boyer EW, Shannin M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(11): 1112–20.
32. Méray N, Reitsma JB, Ravelli AC, Bonsel GJ. Probabilistic record linkage is a valid and transparent tool to combine databases without a patient identification number. *J Clin Epidemiol*. 2007;60:883–91.
33. Devillij W, Wiegiers TA. Recalibration deprived urban areas NIVEL 2012. 2015.
34. Visser GH, Eilers PH, Elferink-Stinkens PM, Merkus HM, Wit JM. New Dutch reference curves for birthweight by gestational age. *Early Hum Dev*. 2009; 85(12):737–44.
35. Rosenbaum P. Impact of multiple matched controls on design sensitivity in observational studies. *Biometrics*. 2013;69:118–27.
36. Vigod SN, Gomes T, Wilton AS, Taylor VH, Ray JG. Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *BMJ*. 2015;350:10. doi:10.1136/bmj.h2298.
37. Boden R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*. 2012;345. doi: 10.1136/bmj.e7085.
38. Reis M, Kallen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:10
39. Gisladdottir A, Luque-Fernandez MA, Harlow BL, Gudmundsdottir B, Jonsdottir E, Bjarnadottir RI, Hauksdottir A, Aspelund T, Cnattingius S, Valdimarsdottir UA. Obstetric outcomes of mothers previously exposed to sexual violence. *PLOS ONE*. 2015;11(3). doi: 10.1371/journal.pone.0150726.
40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Postpartum Haemorrhage, Prevention and Management (Green-top Guideline No. 52). <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg52/>.

# Менеджмент наследственных нарушений свертываемости крови во время беременности

Руководство № 71 (совместно с UKHCDO)  
Апрель 2017 года

Pavord S, Rayment R, Madan B, Cumming T, Lester W, Chalmers E, Myers B, Maybury H, Tower C, Kadir R  
Green-top Guideline No. 71. BJOG 2017; DOI: 10.1111/1471-0528.14592.

Сокращенный вариант

<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg71/>

*Это первый выпуск совместного руководства Организации врачей центра гемофилии Великобритании (UKHCDO) и Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG), предыдущее руководство было составлено UKHCDO в 2006 году.*

## 1. Цель и область применения

Это руководство предназначено как для специалистов-гематологов, так и для акушеров, которые имеют опыт ведения беременных с нарушениями свертываемости крови. Кроме того, эти рекомендации могут быть полезными для анестезиологов в акушерстве и неонатологов.

Женщины, унаследовавшие нарушения свертываемости крови, могут подвергаться значительному риску кровотечения после выкидышей, аборт, родовых процедур и родов. Они требуют индивидуального мультидисциплинарного специализированного ухода с перекрестной коммуникацией специалистов, в том числе анестезиологов и неонатологов при необходимости.

Был достигнут прогресс в выявлении акушерских проблем у этих женщин и повышении уровня осведомленности об оказании медицинской помощи среди работников здравоохранения. Конкретные аспекты их ведения в акушерстве включают консультацию на этапе пренатальной подготовки, пренатальную диагностику (ПНД), антенатальный, внутриутробный и послеродовой уход и немедленную помощь новорожденному.

## 2. Введение и фоновая эпидемиология

Состояниями, описанными в этом руководстве, являются гемофилия А и В, болезнь Виллебранда, дефицит фактора XI, дефицит редких факторов, фибриногеновые нарушения, синдром Бернара–Сулье (СБС), тромбастения Гланцмана (ТГ) и другие нарушения функции тромбоцитов. Эти состояния значительно различаются в отношении потенциального воздействия на мать и ребенка. Женщины–носители гемофилии А и В обычно (хотя и не всегда) имеют нормальный уровень фактора VIII и IX, и главная проблема заключается в идентификации и безопасном ведении ребенка мужского пола, подверженного риску гемофилии. У женщин с низким уровнем фактора свертывания фенотипически могут проявляться легкие или тяжелые кровотечения, которые могут улучшиться или не улучшиться во время беременности; некоторые факторы свертывания крови, такие, как фактор XI, не повышаются во время беременности, тогда как другие, такие, как фибриноген, значительно увеличиваются.

## 3. Идентификация и оценка доказательств

Это руководство было разработано с использованием стандартной методологии разработки Green-top Guidelines Королевского Колледжа акушеров и гинекологов (RCOG). Были изучены Кокрановская библиотека (включая Кокрановскую базу данных систематических обзоров, базу данных тезисов обзоров – Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE) и Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований [CENTRAL], EMBASE, MEDLINE и Trip.

Поиск включал все соответствующие статьи, опубликованные до марта 2016 года. Базы данных были исследованы с использованием соответствующих терминов Medical Subject Headings (MeSH), включая все подзаголовки и синонимы совместно с поиском по ключевым словам. Поиск включал следующие термины: haemophilia\* or hemophilia\* or bleeding disorder or bleeding disorders – гемофилия или нарушения свертываемости крови и pregnan\* or delivery or labor or labour or postpartum haemorrhage or postpartum hemorrhage – беременность или роды, или послеродовые кровотечения. Поиск был ограничен данными, касавшимися людей, и документами на английском языке. Были также найдены соответствующие руководства с использованием тех же критериев в Национальном координационном центре и Национальном институте по поиску доказательств по вопросам здоровья и ухода (National Guideline Clearinghouse and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Evidence Search).

При наличии возможности рекомендации основаны на имеющихся доказательствах. Области, где доказательств недостаточно, выделяются и аннотируются как Рекомендации по улучшению клинической практики. Используются разные формулировки (например: должны, могли бы, предполагают, требуются); они преднамеренно поощряют индивидуальный подход там, где это необходимо. Дополнительная информация об оценке доказательств и градации рекомендаций приведена в Приложении I.

## 4. Гемофилия

### 4.1 Какое определение?

- ✓ Клиницисты должны знать, что гемофилия – это X-связанное состояние, сопровождающееся уменьшением или отсутствием фактора свертывания VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В), что вызывает кровотечение.

Гемофилия – это X-связанное нарушение свертываемости крови, вызванное генетической мутацией либо в факторе VIII (гемофилия А) или в факторе IX (гемофилия В), которая вызывает отсутствие, либо уменьшенное производство этого фактора свертывания крови [1–3]. Отличительной чертой состояния являются кровоизлияния в суставы и мышцы.

### 4.2 Как следует оценивать наследственность?

- До 50% новорожденных мальчиков с тяжелой гемофилией не имеют предшествующей семейной истории. В этих случаях существует 90% вероятность того, что мать является носителем с риском для следующего ребенка мужского пола.
- ✓ Для оценки вероятности носительства гемофилии у членов семьи мужского пола, которые находятся в группе риска, должно быть построено генеалогическое дерево.
- ✓ При возможности женщины, которые находятся в группе риска носительства гемофилии, особенно тяжелой гемофилии, должны быть проверены на предмет генетической мутации, присутствующей у больных членов семьи.

Гемофилия А и гемофилия В являются X-связанными рецессивными состояниями. Женщина является «обязательным носи-



телем» для гемофилии А или В, если у ее отца гемофилия или у нее есть пострадавший сын и пострадавший родственник(и) по материнской линии. Женщина, вероятно, будет носителем, если у нее есть один сын с гемофилией или одна дочь-носитель, но это не всегда так, поскольку гемофилия может быть результатом новой мутации у ее потомства. Женщина – возможный носитель, если у нее есть родственник по материнской линии с гемофилией. Для гемофилии А, фактор VIII: коэффициент фактора фон Виллебранда менее 0,7 указывает на носительство, но соотношение более 0,7 не исключает его. При возможности женщины, подверженные риску, должны пройти тестирование на генетическую мутацию, ответственную за гемофилию у больших членов семьи.

Каждый сын женщины-носителя имеет 50% вероятности наследования гемофилии от его матери; аналогично, у каждой дочери – 50% вероятности стать носителем гемофилии [3].

### Уровень доказательств 3

До 50% случаев гемофилии не имеют предшествующей семейной истории, либо из-за отсутствия родственников-мужчин, либо являются следствием спонтанной мутации, что становится причиной 40–50% случаев тяжелой гемофилии. Спонтанные мутации чаще происходят во время сперматогенеза, чем оогенеза, из-за высокого клеточного оборота и неспаренной X-хромосомы. Таким образом, новые случаи тяжелой гемофилии обычно возникают из-за мутации во время сперматогенеза у деда по материнской линии, что дает обязательный статус носителя матери. Эта теория правильна в 90% случаев, и, следовательно, риск для следующего ребенка мужского пола после спонтанно заболевшего брата составляет 45% [4].

### 4.3 Каковы различные фенотипы и как оценивается степень тяжести?

Клиницисты должны знать о различных фенотипах и тяжести гемофилии, поскольку это влияет на риски и требует правильного менеджмента.

### Уровень доказательств 3

Тяжесть классифицируется в соответствии с концентрацией фактора VIII или IX в плазме. Тяжелая гемофилия определяется как концентрация фактора менее 0,01 МЕ/мл; умеренная гемофилия – 0,01–0,05 МЕ/мл; легкая гемофилия – 0,06–0,40 МЕ/мл. Фенотип нарушения свертываемости крови можно в значительной степени предсказать, исходя из абсолютной концентрации фактора. Это важно для оценки риска внутричерепного кровоизлияния и других кровотечений у ребенка мужского пола во время родов (Приложение II). У мужчин с тяжелой гемофилией наблюдаются спонтанные кровоизлияния в мышцы и суставы, они требуют регулярной профилактики с заменой фактора свертывания крови, чтобы избежать артропатии и риска нейрососудистого поражения [5].

У больных с умеренной и легкой гемофилией кровотечения могут наблюдаться только после травм или инвазивных процедур и требуют прикрытия на это время. Каузативная мутация в семье влияет на тяжесть гемофилии и может также влиять на фенотип нарушения свертываемости крови у носителей [6]. Самым значительным осложнением гемофилии является развитие антител (ингибиторов) к препаратам фактора свертывания крови, применяемым для лечения. Это происходит примерно у 10–40% пациентов и связано как с генетическими, так и с негенетическими факторами [7].

### 4.4 Каковы риски при беременности для матери и ребенка?

Известные или потенциальные женщины-носители могут иметь низкий уровень фактора VIII/IX. Уровень следует проверять до инвазивных процедур или при наличии симптомов кровотечения.

Клиницисты должны знать, что носители гемофилии подвергаются повышенному риску кровотечения при инвазивных процедурах, абортax, спонтанных выкидышах и во время родов.

Новорожденные мужского пола с гемофилией подвергаются повышенному риску кровотечения, включая интра- и экстракраниальное кровоизлияние.

Новорожденные мужского пола с гемофилией подвергаются риску ятрогенного кровотечения после родов.

### Уровень доказательств 3

Уровни факторов у женщин-носителей являются переменными и непредсказуемыми. Из-за инактивации X-хромосомы (лионизации), которая возникает в ранней эмбриональной фазе, уровни примерно наполовину меньше, чем у носителей, то есть 0,5 МЕ/мл, хотя исследования показали, что медиана на самом деле немного выше – 0,6 МЕ/мл [6, 8]. Семьи, в которых женщины являются носителями низкого уровня факторов свертывания крови, как полагают, имеют место совместное наследование гена гемофилии и генетически контролируемая восприимчивость к искаженной лионизации [9].

Другие факторы, такие, как группа крови АВ0, также могут влиять на уровни факторов [10]. В значительной степени уровни факторов коррелируют с риском кровотечений и должны определяться как можно раньше у предполагаемых носителей для информирования о риске во время операции или родов. Риск кровотечения может быть увеличен у носителей, даже если они имеют относительно нормальный уровень фактора – 0,4–0,6 МЕ/мл (Приложение II) [6, 8].

Носители гемофилии А имеют повышенную склонность к кровоточивости при инвазивных процедурах, даже когда их уровень составляет от 0,4 до 0,6 МЕ/мл [8]. Риск спонтанного выкидыша у носителей гемофилии не увеличивается, но если это происходит, кровотечение более вероятно может быть тяжелым [11]. Несмотря на то что факторы коагуляции могут нормализоваться во время беременности, они обычно не достигают уровней, наблюдаемых в общей популяции беременных, и, возможно, по этой причине или вследствие раннего снижения уровня в послеродовой период носители гемофилии имеют повышенный риск послеродового кровотечения (ПК) [11].

### Уровень доказательств 2+

Новорожденные подвергаются риску интракраниальных (ИКК) и экстракраниальных кровотечений (ЭКК) в результате процесса родов. В общей популяции риск ИКК составляет 0,058% [12–14] и ЭКК – 0,469% [15, 16]. Риск у детей, страдающих гемофилией, увеличивается до 2,5% и 3,7% соответственно [17–25]. Таким образом, новорожденные с гемофилией имеют соотношение шансов (ОШ) 44 (95% ДИ – 34,7–57,1) для ИКК и 8 (95% ДИ – 5,38–12,60) для ЭКК по сравнению с общей популяцией [26].

### Уровень доказательств 3

Кровотечения у новорожденных с гемофилией отличаются от таких случаев у детей старшего возраста, где преобладают кровоизлияния в мышцы и суставы. В дополнение к рискам интракраниального кровотечения при родах кровотечения у новорожденных обычно являются ятрогенными, возникающими вследствие венепункций, внутримышечного введения витамина К и хирургических вмешательств [27, 28].

### 4.5 Каков менеджмент перед беременностью?

Уровень базового фактора следует определить до беременности.

Перед беременностью необходимо оптимизировать общее состояние здоровья женщин, которые являются носителями гемофилии, включая массу тела и коррекцию любого дефицита железа.

Уровни фактора VIII повышаются с возрастом, и для оценки рисков во время беременности требуется актуальная оценка его уровня. Разумно также проверить базовый уровень фактора IX, а не полагаться на предшествующие результаты.

#### Уровень доказательств 3

Здоровье женщин, которые являются носителями гемофилии, должно быть оптимизировано до беременности, включая устранение любого дефицита железа и ожирения, поскольку оба эти состояния связаны с повышенным риском кровотечения [29].

#### 4.6 Как следует проводить генетическое консультирование?

Женщинам с факторами риска должна предоставляться генетическая консультация, в идеале – до беременности, проводимая квалифицированным и опытным клиническим персоналом.

Письменное информированное согласие должно быть получено до проведения любого генетического тестирования.

Предоставление надлежащего консультирования может потребовать участия мультидисциплинарной команды медицинских работников, например специалистов по гемофилии, акушеров и генетиков.

Пациенты должны быть в состоянии принять собственное обоснованное решение на основе всей необходимой информации и иметь время и возможность получить ответы на возникшие вопросы. Необходимо предоставить информацию о наследовании, клинических аспектах гемофилии (таких, как кровотечения, лечение и осложнения) и возможных вариантах для членов семьи, которые, возможно, пожелают, учитывая генетический диагноз, обсудить вопрос о рождении ребенка с гемофилией. В идеале консультирование носителей гемофилии должно проводиться до беременности.

Обеспечение получения соответствующего информированного согласия для генетической диагностики, включая носительство и/или пренатальную диагностику, лежит на ответственном клиницисте.

#### 4.7 Каковы опции пренатальной диагностики (ПД)?

Носителям тяжелой гемофилии следует предложить преимплантационную генетическую диагностику.

Носители тяжелой гемофилии с плодом мужского пола и подтвержденной гемофилией должны быть проконсультированы для обеспечения возможности информированного выбора.

Всем носителям тяжелой гемофилии должно быть предложено определение пола плода с помощью анализа свободной эмбриональной ДНК с 9-й недели беременности.

Беременным носителям тяжелой гемофилии с мужским плодом, подверженным риску гемофилии, следует предложить взятие ворсин хориона для анализа с целью пренатальной диагностики на 11–14-й неделе беременности.

Всем носителям гемофилии с мужским плодом нужно предлагать амниоцентез в третьем триместре в случае, если ранее не проводились диагностические исследования для определения статуса гемофилии, для оценки вариантов ведения родов.

#### Уровень доказательств 4

В Англии [30] может проводиться три цикла преимплантационной генетической диагностики для пар в группе риска, желающих избежать рождения больного ребенка. Сообщалось о показателях успеха около 30% [31].

Носители тяжелой гемофилии при беременности плодом мужского пола должны быть проконсультированы для обеспечения информированного выбора [32].

#### 4.8 Что такое дородовой менеджмент?

Дородовой менеджмент должен проводиться в контексте мультидисциплинарной команды с гематологами и акушерами, обладающими опытом в этой области.

Материнский фактор VIII/IX должен быть проверен при постановке на учет, перед любой дородовой процедурой и в третьем триместре; уровень фактора VIII повышается во время беременности, но фактор IX имеет тенденцию оставаться стабильным.

Уровень фактора VIII/IX должен составлять, по меньшей мере, 0,5 МЕ/мл для покрытия хирургических или инвазивных процедур или спонтанного выкидыша. При необходимости проведения лечения целевой уровень фактора должен быть 1,0 МЕ/мл и не должен быть ниже 0,5 МЕ/мл, пока не стабилизируется гемостаз.

Транексамовая кислота должна входить в комплексную терапию при уровне фактора ниже 0,5 МЕ/мл или использоваться как монотерапия при уровне выше 0,5 МЕ/мл. После выкидыша данную терапию следует продолжать до прекращения кровотечения.

Десмопрессин может использоваться антенатально для повышения уровня фактора VIII. Из-за антидиуретического эффекта прием жидкости должен быть ограничен до 1 литра в течение 24 часов после приема; если это невозможно, следует проводить мониторинг электролитов.

Рекомбинантный фактор VIII следует использовать, если уровни, полученные с десмопрессином, недостаточны или для известных нонреспондеров.

Рекомбинантный фактор IX необходим для прикрытия инвазивных или хирургических процедур у женщин с уровнем фактора менее 0,5 МЕ/мл.

При проведении лечения для повышения уровня факторов свертывания важно следить за ответом на лечение путем измерения концентрации фактора свертывания в плазме до и после инфузии, а также через 4–6 часов после введения для уточнения дозы.

При любой инвазивной или хирургической процедуре требуется план непрерывного лечения для поддержания коэффициента свертывания в нормальном диапазоне на протяжении времени, необходимого для проведения процедуры.

Предварительный четкий план внутриутробного ухода за носителем и ребенком должен быть составлен до 37-й недели беременности. Женщина должна быть осмотрена анестезиологом, а неонатологи должны быть проинформированы о предполагаемом рождении ребенка с гемофилией.

Если у плода мужского пола не была выполнена антенатальная диагностика, его следует вести как больного.

Следует избегать наружного акушерского поворота у затронутых или потенциально затронутых плодов мужского пола, а также плодов женского пола, которые являются обязательными или возможными носителями тяжелой гемофилии В.

#### Уровень доказательств 3

Для обеспечения безопасности матери и ребенка во время родов требуется тесная работа в рамках мультидисциплинарной команды. Из-за риска развития ИКК у ребенка мужского пола в процессе родов группа неонатологов должна быть проинформирована заранее о предполагаемой дате рождения ребенка с гемофилией и о тактике ухода за новорожденными, включая доступность и наличие соответствующего факторного концентрата [27].

#### Уровень доказательств 2+

Синтез фактора VIII увеличивается с 6-й недели беременности в два-три раза по сравнению с исходным уровнем.

Уровни фактора IX относительно неизменны [11]. Для носителей гемофилии А индуцированный беременностью рост уровня фактора VIII снижает риск кровотечения, хотя он остается высоким на ранних сроках беременности, а также у пациентов с низкими исходными уровнями (например менее 0,15 МЕ/мл), может не достигать нормальных показателей до родов. Женщины с низким уровнем фактора IX остаются под угрозой кровотечения во время беременности.

#### Уровень доказательств 4

Нормальный диапазон для факторов VIII и IX вне беременности составляет 0,5–2,0 МЕ/мл. Уровень выше 0,5 МЕ/мл, вероятно, будет достаточным для гемостаза во время инвазивных процедур, таких, как амниоцентез и биопсия хориона. Поскольку у носителей возможны кровотечения при инвазивных процедурах при уровне около 0,5 МЕ/мл, этот уровень является абсолютным минимально допустимым для проведения большинства процедур, в том числе и кесарева сечения в нижнем сегменте [6]. Если требуется вмешательство, то целевой уровень фактора должен быть 1,0 МЕ/мл, и недопустимо его снижение ниже 0,5 МЕ/мл.

Транексамовая кислота является антифибринолитическим средством, ассоциируется с уменьшением кровотечения при меноррагии, хирургических вмешательствах и травмах [33]. Она используется как монотерапия для женщин с низким уровнем нормального фактора или может использоваться в сочетании с другими видами лечения у женщин с повышенным риском.

#### Уровень доказательств 2+

Десмопрессин является синтетическим аналогом вазопрессина, который может увеличивать уровни как фактора VIII, так и VWF в три–четыре раза [34]. Он не влияет на фактор IX. Механизм действия десмопрессина плохо известен [35, 36], хотя он оказывает свое влияние через  $V_2$ -рецепторы эндотелиальных клеток. Матка экспрессирует рецепторы  $V_1$ , к которым десмопрессин не тропен, и поэтому его использование во время беременности считается безопасным [37–39].

Десмопрессин может использоваться для повышения уровня фактора VIII перед инвазивными процедурами во время беременности и во время родов [40]. Десмопрессин следует использовать в дозе 0,3 мкг на 1 кг массы тела до беременности в виде внутривенной или подкожной инъекции. Повторные дозы могут вводиться каждые 12–24 часа, но могут приводить к тахифилаксии (ответ на лечение уменьшается при дальнейшем введении). Важно следить за реакцией с помощью анализов фактора VIII до и после лечения, чтобы обеспечить адекватные уровни фактора [35, 41].

Десмопрессин обладает антидиуретическими свойствами, что может привести к гипонатриемии. Наблюдались гипонатриемические судороги после введения десмопрессина [36, 37]. Поэтому прием жидкости должен быть ограничен до 1 литра в течение 24 часов после введения, также следует избегать применения десмопрессина у женщин с преэклампсией. Часто во время внутривенной инфузии наблюдаются гипотензия, головная боль и гиперемия лица, но в целом эти проявления мягко выражены. Артериальное давление следует контролировать до и после инфузии. Для женщин с уровнем фактора VIII менее 0,5 МЕ/мл в третьем триместре применение десмопрессина должно рассматриваться в первую очередь. Однако при наличии противопоказаний или если уровни, полученные с десмопрессинном, недостаточны в результате тахифилаксии или у известного нонреспондера, следует использовать рекомбинантный фактор VIII.

Поскольку эндогенный фактор IX не увеличивается, носители гемофилии В с уровнем фактора IX менее 0,5 МЕ/мл требуют лечения рекомбинантным фактором IX для поддержания уровня выше 0,5 МЕ/мл для проведения инвазивных процедур.

Ответ на лечение и продолжительность эффекта (период полураспада) варьирует у разных индивидуумов. Клиническая картина может влиять на период полувыведения фактора свертывания крови, например, он может быть короче в ранний послеоперационный или послеродовой периоды.

В целом после хирургической процедуры лечение направлено на поддержание уровня коагуляционного фактора выше 0,5 МЕ/мл в течение 3–5 дней, чтобы обеспечить заживление раны, однако подход должен быть индивидуальным в соответствии с клинической ситуацией.

#### Уровень доказательств 4

При рассмотрении способа родоразрешения следует учитывать риски материнской и пренатальной заболеваемости, а мультидисциплинарная команда должна обсудить их с матерью заранее. Письменный план ведения родов должен быть доступен в материнской медкарте. В плане должны быть подробно описаны требования в отношении центральной нейроаксиальной анестезии и замены фактора свертывания крови во время родов. Она должна быть осмотрена анестезиологом. План должен включать меры предосторожности для ребенка, необходимые при вагинальных родах, и определять, есть ли необходимость в оценке уровня фактора свертывания крови из пуповины во время родов, а также любых других рекомендаций относительно раннего ведения новорожденного [42].

Нет доказательств относительно использования внешнего акушерского поворота у беременных при наличии нарушений свертываемости крови у плода. В мета-анализе 84 исследований, которые включали 12 955 женщин, общий уровень осложнений составил 6%, а частота серьезных осложнений составила 0,24% (отслойка плаценты в 0,18% и мертворождение в 0,6%). Десять из 11 отслоек плаценты привели к экстренному кесареву сечению [43, 44]. Хотя внутричерепное кровотечение не рассматривается как значительное осложнение в этих исследованиях, необходимо всегда избегать внешнего акушерского поворота в случае известного/подозреваемого нарушения свертываемости крови.

#### 4.9 Каков оптимальный способ и время родов?

- C** Решение о сроках и способе родоразрешения должно быть согласовано совместно женщиной и мультидисциплинарной командой.
- D** Вариант запланированного кесарева сечения в нижнем сегменте следует обсудить при родоразрешении плодом мужского пола, особенно с тяжелой гемофилией, и/или если статус плода неизвестен. Тем не менее, необходимо провести полную оценку преимуществ и недостатков этого способа родов с учетом акушерских факторов, риска материнского кровотечения, предпочтения пациента и репродуктивных планов.
- D** Если планируется плановое кесарево сечение, оно должно проводиться в 39<sup>+0</sup> завершенных недель гестации с четким планом в случае преждевременных спонтанных родов.
- D** При предполагаемом вагинальном родоразрешении спонтанные роды являются предпочтительными при отсутствии других акушерских проблем с целью минимизирования рисков при вмешательстве. Необходимо принять меры для обеспечения экспертизы и наличия необходимых ресурсов в любое время. Плановая индукция родов может потребоваться в тех случаях, когда есть опасения относительно времени, необходимого для поездки в специализированный центр или при наличии других акушерских проблем.
- B** Следует избегать использования вакуум-экстракции и полостных щипцов для младенцев мужского пола, которым грозит гемофилия.
- ✓** Следует избегать взятия проб крови плода (ПКП) и использования фетальных подкожных электродов на



голове плода (ФПЭ) у младенцев, у которых ожидается тяжелая или умеренная гемофилия. У младенцев, страдающих легкой гемофилией, можно рассмотреть разумное использование данных методов для облегчения вагинальных родов и для избежания заболеваемости, ассоциированной с кесаревым сечением в родах. Это решение должен принять старший акушер.

- ✓ План менеджмента и ведения второго этапа родов с обязательным участием старшего акушера необходимо задокументировать.
- ✓ Нет никаких данных, чтобы рекомендовать специальные методы родоразрешения беременных с плодом женского пола. Плод женского пола, который имеет риск носительства тяжелой гемофилии В, теоретически может быть больше подвержен риску ИКК/ЭКК, и это следует учитывать в плане родов.

### Уровень доказательств 2++

Оптимальный способ родоразрешения для беременной может быть обусловлен акушерскими соображениями, собственными личными пожеланиями и логистическими факторами, например, где семья проживает по отношению к наиболее подходящему отделению. Поэтому способ родов должен обсуждаться с женщиной и мультидисциплинарной командой с учетом индивидуальных факторов, включая риск кровотечения для ребенка в соответствии с таблицами стратификации (Приложение II и IV) и акушерской ситуацией предлежания плода, опыт предшествующих родов, материнских рисков и будущих репродуктивных планов [45].

В ряде публикаций сообщается о взаимосвязи между способом родоразрешения и риском развития ИКК и ЭКК у новорожденных в общей популяции и у пациентов с наследственными нарушениями свертываемости крови. В большом ретроспективном исследовании популяции новорожденных от одноплодных беременностей риск развития ИКК был самым высоким у рожденных при использовании щипцов, вакуум-экстракции и экстренного кесарева сечения. Элективное кесарево сечение ассоциировалось с самым низким риском вместе с неосложненными вагинальными родами. В пересчете на отношение шансов, по сравнению с неосложненными вагинальными родами, – это 2,86 (95% ДИ – 1,87–4,37) для щипцов, 2,21 (95% ДИ – 1,68–2,91) – для вакуумной экстракции и 2,10 (95% ДИ – 1,64–2,68) – для кесарева сечения во время родов. Так, вакуум и щипцы имели наибольшее соотношение шансов – 7,45 (95% ДИ – 4,06–13,68), тогда как отношение шансов для запланированного кесарева сечения составляло 0,69 (95% ДИ – 0,39–1,24) [14].

Повышенный риск кровотечения в сочетании с вмешательствами в родах был продемонстрирован в когорте детей с гемофилией; среди шести детей, у которых отмечались интра- или экстракраниальные кровотечения, четверо родились при помощи вагинального родоразрешения, один – экстренного кесарева сечения, а другой – при неосложненных вагинальных родах. Во всех случаях не было известной семейной истории заболеваемости гемофилией [45].

Обзор неонатальных исходов младенцев, родившихся с тяжелой гемофилией в британских центрах гемофилии в период с 2003 по 2013 год, проведенный Врачебной организацией центра гемофилии Соединенного Королевства (UKHCDO), показал частоту ИКК при гемофилии А – 6,2/1000 пациенто-лет (95% ДИ – 4,32–8,95) и для гемофилии В, 4,1/1000 пациенто-лет (95% ДИ – 1,5–10,81). Из 17 зарегистрированных случаев ИКК девять были ассоциированы со спонтанными вагинальными родами (СВР), четыре – с вагинальными родами и вмешательствами (у этих младенцев мужского пола не было известной семейной истории гемофилии), три – с плановым кесаревым сечением и один – с экстренным кесаревым сечением. Интересно, что в двух из этих случаев не было предшествующей семейной истории гемофилии, а в третьем – она неизвестна.

### Уровень доказательств 3

Ретроспективные исследования младенцев с гемофилией подтвердили наибольший риск при вагинальных родах с вмешательствами, особенно при вакуум-экстракции. Однако было сложнее определить относительный риск ИКК при неосложненных СВР по сравнению с кесаревым сечением, а также недостаточно данных, сравнивающих экстренное и плановое кесарево сечение. Поэтому наилучший способ родоразрешения для младенцев, страдающих гемофилией, остается дискуссионным вопросом [46–48].

В литературе сообщается о двух случаях ИКК среди 283 новорожденных с гемофилией, рожденных с помощью кесарева сечения, один из которых был недоношенным, рожденным на 27-й неделе беременности; в то время как 22 случая ИКК были зарегистрированы среди 816 детей, рожденных при СВР [23–25, 49]. Систематический обзор литературы и мета-анализ показали самый низкий риск ИКК при кесаревом сечении с ОШ 0,34 (95% ДИ – 0,14–0,83) [26]. В многоцентровом исследовании в регионе Персидского залива, где более 80% женщин рожают вагинально, частота ИКК составляла 5/163 (3,1%) новорожденных с тяжелой гемофилией; 2/131 (1,5%) – при неосложненных вагинальных родах; 2/6 (33,3%) – при инструментальных родах и 1/26 (3,8%) – при кесаревом сечении, хотя это был недоношенный ребенок, рожденный на 32-й неделе гестации [50].

### Уровень доказательств 2+

Вакуум-экстракция и полостные щипцы значительно повышают риск ИКК и их следует избегать [14, 49, 51, 52]. Выходные щипцы могут использоваться и, вероятно, предпочтительнее кесарева сечения на втором этапе родов.

### Уровень доказательств 4

Плановое кесарево сечение должно быть предложено для родоразрешения детей мужского пола, особенно с тяжелой и умеренной гемофилией. Тем не менее, необходимо всестороннее обсуждение преимуществ и недостатков; кесарево сечение ассоциируется с увеличением заболеваемости плода и матери [53], которая увеличивается при множественных повторных кесаревых сечениях [54]. Оптимальный способ родоразрешения будет зависеть от риска кровотечения у матери и плода (Приложение II и IV), предшествующего опыта родов и репродуктивных планов.

Кесарево сечение до 39 полных недель гестации увеличивает риск неонатальной респираторной заболеваемости [55–57]. Частота ИКК также повышается при преждевременных родах.

### Уровень доказательств 2+

Индукция родов обычно рутинно не применяется, однако в некоторых случаях может быть предпочтительной для оптимизации процесса родов [58, 59].

### Уровень доказательств 4

Нет достаточного количества данных хорошего качества, сообщающих о рисках кровотечения при использовании ПКП или ФПЭ у детей с риском нарушений свертываемости крови. Были обнаружены два отчета о случаях, где ФПЭ ассоциировался с кровоизлиянием в подкожную основу головы у младенцев, которым постнатально диагностировали гемофилию [60, 61]. В одной серии отчетов сообщалось об использовании ФПЭ у ребенка мужского пола без каких-либо неблагоприятных последствий [52]. Не было найдено отчетов о втором кровотоке вследствие использования ФПЭ при нарушениях свертываемости крови у плода.

Не были определены значения для прогнозируемого уровня фактора VIII или IX, выше которых нет ограничений по способу родоразрешения. Хотя умеренная гемофилия маловероятно будет ассоциироваться с сильным кровотечением при рождении (Приложение II).



**Уровень доказательств 4**

Пролонгированные роды ассоциируются с повышенным риском атонии матки и необходимостью инструментальных вагинальных родов, тем самым увеличивая риск кровотечения как для матери, так и для ребенка [62]. Поскольку использование вакуумной экстракции, внутриматочных щипцов и во многих случаях инвазивного мониторинга плода противопоказаны при известной или подозреваемой гемофилии, увеличивается вероятность экстренного кесарева сечения.

Плоды женского пола, которые являются носителями, имеют небольшой риск очень низкого уровня фактора свертывания из-за чрезмерной лионизации, но необходимо учитывать возможность большего риска при проведении инструментальных родов и инвазивного мониторинга плода. Поскольку уровни фактора IX ниже при рождении и не увеличиваются вследствие родов, женщины-носители тяжелой гемофилии В теоретически подвергаются более высокому риску. Консультант-акушер должен участвовать в принятии решений во время родов [63].

**4.10 Как можно безопасно осуществлять обезболивание и анестезию?**

**D** Для введения и удаления эпидурального катетера и применения спинальной анестезии уровни фактора VIII/IX должны быть выше 0,5 МЕ/мл.

**✓** Опытные врачи должны принимать участие в принятии решений о необходимости выполнения центральной нейроаксиальной анестезии, а женщине должна быть предоставлена вся информация, необходимая ей для осознанного выбора.

**D** Наиболее подходящая форма обезболивания зависит от вида родоразрешения. Все носители должны иметь возможность обсудить аналгезию со старшим анестезиологом перед родами. Четкий план обезболивания и анестезии должен быть доступен в материнской медкарте.

**✓** Обычно следует избегать внутримышечных инъекций, если уровни фактора VIII/IX составляют менее 0,5 МЕ/мл. Они могут использоваться, когда фактор женщины VIII/IX поддерживается в нормальном диапазоне с помощью введения фактора свертывания крови или десмопрессина.

**Уровень доказательств 3**

Одним из осложнений центральной нейроаксиальной блокады является развитие компрессионной эпидуральной гематомы с последующим неврологическим поражением. Третий Национальный проект по аудиту (The third National Audit Project) выявил, что гематома позвоночного канала после центральной нейроаксиальной блокады наблюдается среди всех пациентов как 0,85/100 000 (95% ДИ – 1,0–1,8 на 100 000) [64]. Руппен и соавторы [65] проанализировали частоту возникновения эпидуральных гематом, инфекций и неврологических расстройств после центральной нейроаксиальной блокады в акушерской практике в 27 исследованиях с охватом 1,37 млн женщин и выявили заболеваемость эпидуральной гематомой у 1 из 168 000.

**Уровень доказательств 4**

Есть ряд проблем при составлении рекомендаций по безопасности выполнения центральной нейроаксиальной блокады у пациентов с аномалиями коагуляции. Редкость аномалии в сочетании с редкостью возникновения осложнений затрудняет возможность точной оценки частоты осложнений, связанных с нарушениями коагуляции. Уровни факторов свертывания более 0,5 МЕ/мл считаются адекватными для всех типов нейроаксиальной анестезии, хотя данные для этого недостаточны в связи с ограниченным количеством отчетов и небольшими сериями случаев [66]. Это также относится к удалению катетера, где риск кровотечения аналогичен, если не намного больше. Методика однократной спинальной и эпидуральной анестезии

позволяет избежать этой проблемы, но требует повторных процедур, если необходимо пролонгирование анестезии.

Эти соображения широко обсуждались в национальном руководстве «Региональная анестезия и пациенты с аномалиями коагуляции» [7]. Они заявляют, что в ряде обстоятельств использование региональной техники может привести пациента к значительному риску при аномальной коагуляции, альтернатива для этого пациента (часто общая анестезия) может подвергнуть его еще большему риску. Хотя основное внимание здесь уделяется приобретенным нарушениям гемостаза, принципы, изложенные в документе, могут быть распространены на применение центральной нейроаксиальной блокады при родах у женщин с наследственными нарушениями свертываемости крови.

Знание уровня фактора VIII/IX на 32–34-й неделе беременности позволяет анестезиологу обсудить возможности обезболивания и анестезии. Эпидуральная аналгезия является наиболее эффективной формой облегчения боли в родах. Кроме того, имеются четкие свидетельства безопасности центральной нейроаксиальной блокады (эпидуральной и спинальной анестезии) по сравнению с общей анестезией для кесарева сечения [64]. Национальные рекомендации заключаются в том, что более 95% кесаревых сечений 4-й категории (плановые) и более 85% кесаревых сечений 1-й категории (выполняемых при непосредственной угрозе жизни матери или ребенка) проводятся при центральной нейроаксиальной блокаде [67].

Внутримышечные инъекции могут быть ассоциированы с болезненными гематомами, хотя исследование у мальчиков с гемофилией показало, что риск был переоценен [68]. В общем, их следует избегать, пока уровни фактора свертывания крови не нормализуются и не поддерживаются в нормальном диапазоне с помощью замены фактора свертывания крови или десмопрессина. Однако их проведение может быть рассмотрено после анализа риска /пользы.

**4.11 Что такое менеджмент гемостаза во время родов?**

**✓** Если уровень факторов свертывания крови составляет менее 0,5 МЕ/мл, следует назначать десмопрессин для повышения концентрации фактора VIII или концентрат фактора IX для его повышения с целью достижения значений 1,0 МЕ/мл.

**✓** Транексамовую кислоту можно рассматривать как монотерапию для женщин с низкими нормальными уровнями, или в сочетании с десмопрессинном для увеличения уровня фактора VIII, или с основным лечением фактором IX.

**✓** Лечение следует назначать как можно ближе к родам.

**Уровень доказательств 2++**

Недостаточно доказательств использования транексамовой кислоты при ПК, но систематические обзоры предполагают ее вероятную эффективность при отсутствии четких противопоказаний (см. Раздел 4.12) [69–71]. Если транексамовая кислота вводится в начале родов путем внутривенной инъекции, то она может оказывать антифибринолитический эффект сразу же во время отделения плаценты.

**4.12 Что такое менеджмент в послеродовой период?**

**✓** Чтобы свести к минимуму риск ПК, важно рекомендовать/предложить активное ведение третьего периода родов.

**D** Уровни фактора VIII/IX следует поддерживать выше 0,5 МЕ/мл в течение не менее 3 дней после неосложненных вагинальных родов или 5 дней после инструментальных родов или кесарева сечения. Менеджмент должен быть основан на результатах анализа уровней факторов.

**D** Транексамовую кислоту следует применять в послеродовой период до минимизации лохий.

- ✓ *В целом следует избегать фармакологической тромбопрофилактики при уровне фактора 0,6 МЕ/мл или менее, но ее необходимо рассматривать у женщин с факторами риска тромбозов и тщательно оценивать баланс рисков.*
- ✓ *После выписки из больницы центр гемофилии должен поддерживать контакт с женщиной, которой следует рекомендовать сообщать о любом увеличении послеродовой кровопотери.*

#### Уровень доказательств 4

Риск кровотечения у носителей гемофилии увеличивается как для первичных, так и для вторичных ПК [52]. При низком уровне факторов в третьем триместре риск более высокий даже после введения концентрата факторов свертывания [72]. Носители должны курироваться как подверженные повышенному риску ПК с предложением использования утеротоников в третьем периоде родов [73].

Уровни факторов свертывания снижаются со 2-го дня после родов, и хотя механизм прекращения кровотечения в основном механический (сокращение матки), пограничные уровни факторов VIII и IX связаны с повышенным риском ПК [6]. Таким образом, в начальный послеродовой период должен поддерживаться стабильный уровень гемостаза. После проведения лечения оценку уровня факторов следует повторять через 6–12 часов и при необходимости вводить повторные дозы, поскольку уровень потребления фактора в это время может быть выше. Для проведения кесарева сечения и других хирургических процедур уровни не должны быть ниже 0,5 МЕ/мл в течение не менее 5 дней для обеспечения адекватного гемостаза [74].

#### Уровень доказательств 2+

Недостаточно доказательств использования транексамовой кислоты при ПК, но систематические обзоры предполагают вероятную эффективность при отсутствии четких противопоказаний [69–71]. По-видимому, дети, чьи матери принимали транексамовую кислоту во время грудного вскармливания, не имеют долгосрочных неблагоприятных последствий [63]. Женщинам следует рекомендовать принимать транексамовую кислоту после родов до тех пор, пока кровотечение не станет похоже на их обычный менструальный цикл или до прекращения кровотечения. После кесарева сечения транексамовую кислоту следует принимать в течение, как минимум, 7 дней после операции (см. Раздел 5.5).

#### Уровень доказательств 4

При нормализации уровней факторов VIII, IX или при проведении лечения с целью достижения минимального уровня 0,5 МЕ/мл, возможно, что риск венозной тромбозии может перевесить риск ПК. Однако риск вторичного ПК может быть высоким даже несмотря на заместительную терапию [72], и поэтому должна проводиться ежедневная тщательная оценка кровопотери и тромботического риска, а при необходимости назначается тромбопрофилактика.

У носителей гемофилии наблюдается увеличение продолжительности выделения лохий – с 21 до 58 дней [75]. Женщина должна быть проинформирована, что уровень кровопотери должен уменьшиться со временем. Если уровень кровопотери увеличивается или характер выделений меняется на ярко-красный, женщина должна пройти осмотр с оценкой уровня факторов свертывания крови и наличия любой акушерской причины для увеличения кровотечения [73].

#### 4.13 Что такое неонатальный менеджмент?

- ✓ *План по диагностическому тестированию новорожденного после родов, включая отбор проб пуповинной крови, должен быть включен в план ведения беременности.*

**D** *Уровни показателей коагуляции новорожденных следует интерпретировать в сравнении с нормальными уровнями показателей в данной возрастной категории.*

**D** *Отбор проб крови и диагностическое тестирование рекомендуется для всех младенцев мужского пола, рожденных от матерей, которые являются носителями гемофилии A/B, хотя некоторые легкие случаи могут потребовать повторного тестирования в возрасте 3–6 месяцев.*

**D** *Отбор проб крови и диагностическое тестирование младенцев женского пола, рожденных от матерей, которые являются носителями гемофилии, не рекомендуется.*

✓ *Родители новорожденных с гемофилией должны своевременно информироваться о диагнозе и принимать меры для наблюдения за новорожденными в центре гемофилии.*

✓ *У новорожденного с низким уровнем факторов витамина K следует вводить перорально с учетом результатов скрининга крови новорожденных, необходимо избегать давления, чтобы избежать дополнительного кровотечения.*

✓ *Нейросонография должна проводиться до выписки всем новорожденным с тяжелой или умеренной гемофилией.*

**D** *Краниальная магнитно-резонансная томография (МРТ) должна проводиться новорожденным с симптомами или предположительными признаками ИКК даже при нормальных результатах нейросонографии.*

✓ *У новорожденных с гемофилией информация о симптомах и признаках ИКК должна быть предоставлена во время выписки.*

**D** *Краткосрочную первичную профилактику следует рассматривать при тяжелой и умеренной гемофилии у младенцев, которые подвергаются повышенному риску кровотечения из-за травмы при родах или у недоношенных детей.*

**D** *Клинические случаи кровотечения у новорожденных с гемофилией должны контролироваться в соответствии с руководствами по лечению данной патологии.*

#### Уровень доказательств 3

Новорожденные мальчики с гемофилией, особенно с тяжелой и умеренной, подвергаются повышенному риску кровотечения в неонатальный период. Поэтому важно при подозрении на гемофилию верифицировать диагноз вскоре после рождения, поскольку это будет способствовать надлежащему ведению (Приложение V). Однако следует отметить, что 50% случаев гемофилии возникают без семейного анамнеза и не предполагаются антенатально [4].

#### Уровень доказательств 2-

Гемостатические протеины значительно зависят от гестационного и постнатального возраста. Диагноз гемофилии в течение неонатального периода требует понимания влияния возраста на гемостатическую систему и использования соответствующих возрасту нормальных диапазонов [76].

Тестирование на легкую гемофилию в неонатальный период не всегда может быть необходимо или информативно. Это будет зависеть от степени тяжести заболевания в семье и вероятности того, что вы сможете установить диагноз в этой возрастной группе (см. Приложение V).

#### Уровень доказательств 4

Если тестирование целесообразно при рождении, обычно рекомендуется, чтобы образец пуповинной крови был получен во время родов для избежания потенциальной травмы

вследствие венопункции. Тем не менее, аномальный результат должен быть подтвержден образцом, взятым методом венопункции. В некоторых случаях также могут быть полезны молекулярно-диагностические исследования [27].

В норме при рождении уровни фактора VIII находятся в пределах нормальных значений для взрослых, тогда как уровни фактора IX обычно составляют около 50% от взрослых значений и в дальнейшем снижаются у недоношенных новорожденных. Таким образом, диагноз тяжелой или умеренной гемофилии А можно подтвердить у новорожденных независимо от гестационного возраста. При легкой гемофилии А из-за стресса при родах уровень фактора VIII может быть нормальным, повторное тестирование рекомендуется в возрасте 3–6 месяцев [27].

Как правило, тяжелую и умеренную гемофилию В можно диагностировать при рождении, но подтверждение легкой гемофилии В осложняется совпадением значений с нормальными, что требует повторного тестирования в возрасте 3–6 месяцев или молекулярного анализа при наличии информации о генетическом дефекте [27].

У новорожденных женского пола, которые являются обязательными или потенциальными носителями гемофилии А или В, риск кровотечения очень низкий, поэтому рутинный неонатальный скрининг не рекомендуется [27].

### Уровень доказательств 3

Внутримышечное введение витамина К может приводить к локальному кровотечению у детей с гемофилией, включая мышечные гематомы [77]. Поэтому внутримышечное введение витамина К должно быть отсрочено до получения результатов диагностических исследований, а при их значительной задержке витамин К должен быть введен перорально. При диагностированной гемофилии витамин К следует вводить перорально в соответствии со стандартным режимом. Введение 1 мг витамина К перорально так же эффективно, как и внутримышечное введение той же дозы для профилактики классического геморрагического заболевания у новорожденных [78].

### Уровень доказательств 4

Альтернативные методы сканирования, включая МРТ, были использованы у здоровых новорожденных и продемонстрировали, что кровотечение не является редкостью после родов, обычно клинически бессимптомно и рассасывается при дальнейшей визуализации. Данные о новорожденных с наследственными расстройствами свертываемости крови отсутствуют. В настоящее время МРТ-сканирование не рекомендуется как рутинный метод диагностики, но его применение следует рассматривать у любого младенца с симптомами или предположительными признаками, указывающими на ИКК [27].

Сегодня нет стандартной практики, предусматривающей краткосрочную профилактику с введением концентрата фактора при тяжелой или умеренной гемофилии, и нет данных, позволяющих оценить ее эффективность, также не согласован режим введения. Однако следует рассматривать профилактику в случае травмы при родах (например, после инструментального родоразрешения или при продолжительном втором периоде родов), а также у недоношенных новорожденных [27].

## 5. Болезнь фон Виллебранда

### 5.1 Классификация и наследование

**В** *Болезнь фон Виллебранда классифицируется в зависимости от того, является ли дефицит фактора Виллебранда частично количественным (тип 1), качественным (тип 2) или тяжелым количественным (тип 3). Классификация важна для диагностики, лечения и*

*при консультировании пациентов. Однако она ненадежно прогнозирует реакцию на терапию и имеет временную связь с мутациями гена VWF (кодирует фактор Виллебранда).*

✓ *Клиницисты, консультирующие таких пациентов, должны знать, что наследование болезни фон Виллебранда является аутосомным и вариательно доминантным или рецессивным в зависимости от типа.*

✓ *Генетическая консультация о риске передачи болезни и вариабельности ее пенетрации и экспрессии должны предоставляться всем женщинам с болезнью фон Виллебранда.*

### Уровень доказательств 1+

Болезнь фон Виллебранда является результатом количественного или качественного дефицита фактора Виллебранда, являющегося большим и сложным гликопротеином, необходимым для тромбоцитозависимого первичного гемостаза, а также для транспортировки фактора VIII по системе кровообращения. Болезнь фон Виллебранда считается наиболее распространенным наследственным расстройством свертываемости крови. Распространенность клинически значимой болезни фон Виллебранда составляет не более 1/10 000, но случаи с меньшей симптоматикой могут быть более распространенными – до 1/1000 [79]. Он классифицируется в зависимости от характера дефицита; диагностический подход к болезни фон Виллебранда был рассмотрен Ng и соавторами [80].

Клинически значимый фенотип болезни фон Виллебранда 1-го типа является частичным количественным дефицитом фактора Виллебранда, характеризующимся согласованным снижением протеина фактора Виллебранда и уровня функциональной активности менее 0,3 МЕ/мл. Связь между уровнем фактора Виллебранда и фенотипом болезни фон Виллебранда лишь частично объясняется специфическими мутациями гена фактора Виллебранда, так как существуют многофакторные генетические и экологические воздействия на уровни этого фактора. Поэтому наследование болезни фон Виллебранда 1-го типа не является прямым и характеризуется вариабельностью пенетрации и экспрессии фенотипа.

В настоящее время рекомендуется, чтобы пациенты с историей кровотечений и активностью фактора Виллебранда 0,3–0,5 МЕ/мл считались имеющими «низкий уровень фактора Виллебранда», а не болезнь фон Виллебранда [81]. У таких пограничных пациентов следует искать альтернативные причины кровотечения, такие, как дефекты функции тромбоцитов. Оценить риск поможет хорошо собранный анамнез относительно кровотечений у субъекта и семьи с использованием стандартизированной шкалы оценки кровотечений. Когда уровни фактора Виллебранда составляют менее 0,3 МЕ/мл, вероятность того, что существует мутация в гене фактора Виллебранда намного больше, и паттерн наследования в таких случаях вероятнее всего будет аутосомно-доминантным и пенетрантным [82–84].

Болезнь фон Виллебранда 2-го типа возникает из-за множества качественных дефектов фактора Виллебранда, которые обычно проявляются дискордантным сокращением функциональной активности фактора Виллебранда (активность фактора Виллебранда: уровень антигена фактора Виллебранда менее 0,6). В основе патологии может лежать селективная потеря мультимолекул фактора Виллебранда с высокой молекулярной массой, как, например, при болезни фон Виллебранда типа 2А, увеличение или уменьшение связывания с гликопротеином тромбоцитов (ГТр) IВ (типы 2В и 2М болезни фон Виллебранда соответственно) или снижение связывания с фактором VIII (тип 2N болезни фон Виллебранда) [80].



**Уровень доказательств 4**

Наследование болезни фон Виллебранда 2-го типа обычно является доминантным. Генетический диагноз обычно не является клинически полезным. У пациентов с болезнью фон Виллебранда типа 2В во время беременности может усиливаться тромбоцитопения, поэтому необходим тщательный мониторинг уровней фактора Виллебранда и количества тромбоцитов [85].

Болезнь фон Виллебранда типа 2N имеет рецессивное наследование. Диагностика и дифференциация этой патологии от гемофилии А или от носительства гемофилии А требуется для проведения правильного генетического консультирования, точной диагностики носительства и соответствующего лечения эпизодов кровотечения. Генетический диагноз играет важную роль в информативности генетического консультирования по типу 2N [85, 86].

**Уровень доказательств 1+**

Болезнь фон Виллебранда 3-го типа характеризуется практически отсутствием фактора Виллебранда и, следовательно, значительным снижением уровня фактора VIII. Распространенность 3-го типа заболевания в Великобритании составляет около 1/1 000 000 в общей популяции, хотя чаще встречается в общинах, где распространены родственные браки [81].

**Уровень доказательств 4**

Болезнь фон Виллебранда 3-го типа имеет рецессивное наследование, с частым кровным родством. Генетический диагноз является важным при проведении генетического консультирования, выявления бессимптомных носителей и предоставления информации о вариантах пренатальной диагностики (первый триместр – биопсия хориона или третий триместр – амниоцентез; см. Приложение III) [87].

**5.2 Каковы риски при беременности для матери и ребенка?**

**В** Клиницисты должны знать о том, что женщины с болезнью фон Виллебранда имеют повышенные пренатальные риски, а также риски первичного и вторичного ПК.

**В** Все женщины должны быть проконсультированы относительно увеличенного риска кровотечения, особенно женщины с болезнью фон Виллебранда 1-го типа, уровень фактора Виллебранда которых не увеличивается больше 0,5 МЕ/мл, а также с типом 2 или 3.

**Уровень доказательств 2**

Уровни фактора Виллебранда и фактора VIII начинают расти с начала первого триместра и постепенно возрастают на протяжении всей беременности в два-три раза по сравнению с исходным значением [88]. Этот рост обычно достаточен для устранения дефицита фактора Виллебранда у многих пациентов с болезнью фон Виллебранда 1-го типа, у которых уровни нормализуются к моменту родов. Однако у пациентов с тяжелым дефицитом фактора Виллебранда, например, при базовом уровне менее 0,15 МЕ/мл, уровни могут не нормализоваться [89].

У пациентов с болезнью фон Виллебранда 2-го типа, у которых наблюдаются качественные аномалии фактора Виллебранда, они могут не корректироваться и даже усложниться [90]. Это особенно характерно для болезни фон Виллебранда типа 2В, где тромбоцитопения с ее сопутствующим увеличением риска кровотечения может усугубляться с ростом дисфункции [85]. При типе 2N уровни фактора VIII не повышаются, поскольку дефект связан с нарушением связывания аномального фактора Виллебранда. У пациентов с болезнью фон Виллебранда 3-го типа повышение уровня фактора Виллебранда минимальное или не наблюдается [91].

Уровни фактора Виллебранда и фактора VIII начинают снижаться примерно через 3 дня после родов [92], но время возврата к исходному уровню колеблется между несколькими днями и несколькими неделями [88, 93–95].

**Уровень доказательств 3**

Во время беременности и родов женщины с болезнью фон Виллебранда имеют значительно повышенный риск кровотечения; частота родовых кровотечений увеличивается в десять раз, первичные ПК диагностируют у 15–30% женщин, а вторичные ПК – примерно у 25%. Потребность в переливании крови повышается в пять раз, а смертность увеличивается в десять раз по сравнению с женщинами без данной патологии [96]. Хотя гематома промежности является редким осложнением нормальных вагинальных родов, у женщин с болезнью фон Виллебранда наблюдается повышение ее частоты. Однако, как представляется, не существует увеличения риска выкидыша, преждевременных родов, отслойки плаценты, ограничения роста плода или внутриутробной смерти плода [97]. Случаи выкидышей могут осложняться значительными кровотечениями [91].

Уровень неонатального фактора Виллебранда физиологически возрастает при рождении. Это дает некоторую защиту от кровотечения, однако может затруднить диагностику во время неонатального периода [97]. Новорожденные с типом 2, типом 3 и более тяжелым типом 1 будут иметь пониженные уровни при рождении и могут подвергаться повышенному риску кровотечения. Несмотря на этот теоретический риск, возникновение кровотечений у новорожденных с болезнью фон Виллебранда, включая 3-й тип, по-видимому, встречается редко, а об опасном для жизни кровотечении, вторичном по отношению к ИКК, сообщалось очень редко, при том, что такие случаи часто имели дополнительные факторы риска кровотечений. Из шести случаев болезни фон Виллебранда с ИКК, зарегистрированных в одном из центров Канады, ни один случай не был выявлен в неонатальный период, а в британском исследовании ИКК у детей с наследственными расстройствами свертываемости крови не фиксировали случаев болезни фон Виллебранда у новорожденных [98, 99].

**5.3 Какой менеджмент должен осуществляться перед беременностью и в антенатальный период?**

**D** Перед зачатием следует провести оценку фенотипа свертываемости крови, проанализировать анамнестические данные и реакцию на введение десмопрессина.

Для безопасного менеджмента требуется мультидисциплинарный подход.

У всех женщин с болезнью фон Виллебранда должны исследоваться уровень антигенов и активность фактора Виллебранда, уровни фактора VIII при постановке на учет, в третьем триместре и перед любыми инвазивными процедурами.

Женщины с болезнью фон Виллебранда 1-го типа, у которых фактор Виллебранда достигает нормальных уровней, могут безопасно курироваться в стандартных акушерских отделениях в сотрудничестве с персоналом центра гемофилии.

**D** Женщин с типами 2 и 3 или тяжелым типом 1 следует направлять на пренатальное наблюдение и роды в центр, где есть специалисты по акушерским патологиям высокого риска, а также в центры гемофилии. Необходима возможность лабораторного мониторинга уровней фактора Виллебранда и фактора VIII.

Клиницисты должны стремиться к уровню фактора VIII и уровню активности ристоцетин-кофактора фактора Виллебранда 0,5 МЕ/мл или выше для покрытия хирургических процедур или спонтанного выкидыша.



- ✓ В тех случаях, когда требуются инвазивные процедуры, при активности фактора Виллебранда или уровне фактора VIII меньше 0,50 МЕ/мл женщины должны получать гемостатическую поддержку в виде десмопрессина, при наличии ответа на терапию или концентратов, содержащих фактор Виллебранда.
- D При возможности лечение должно проводиться с помощью десмопрессина, это предпочтительнее, чем использование концентратов фактора из препаратов крови. Его использование безопасно во время беременности и при родах, но следует избегать при преэклампсии.
- D Потребление жидкости должно быть ограничено до 1 литра в течение 24 часов после введения десмопрессина для предотвращения материнской гипонатриемии. Если требуется дополнительная жидкость, следует контролировать значения электролитов.
- D Клиницисты должны знать, что у пациентов с болезнью фон Виллебранда типа 2В может развиться тромбоцитопения после лечения десмопрессином.
- ✓ Если требуется заместительная терапия, следует использовать концентрат, содержащий фактор VIII и фактор Виллебранда, изготовленный из безопасного источника плазмы с адекватными вирусными исследованиями и процедурами инактивации.
- ✓ Пиковые уровни активности фактора Виллебранда должны составлять 1,0 МЕ/мл, а поддерживающие уровни – выше 0,5 МЕ/мл до стабилизации гемостаза.
- ✓ Для большинства дородовых процедур достаточно одной предоперационной терапии, но в некоторых случаях может потребоваться вторая доза в течение 12–24 часов в зависимости от характера процедуры и измерения уровней.

#### Уровень доказательств 4

В свете пересмотра классификации умеренной болезни фон Виллебранда, который был проведен в 2014 году [80], факта, что уровни увеличиваются с возрастом [100], и вариативности фенотипов нарушений свертываемости крови любой диагноз в анамнезе следует пересмотреть до беременности. Должна быть проведена повторная оценка тяжести фенотипа нарушения свертываемости крови, учитывая персональный анамнез кровотечений и ответ гемостаза на предыдущие проблемы. Оценочные шкалы кровотечения, такие, как инструмент оценки кровотечений, одобренный Международным обществом по тромбозу и гемостазу, могут быть полезны при прогнозировании вероятности кровотечения [101, 102]. Необходимо проверить исходные исследования и точность диагностики.

#### Уровень доказательств 3

Дефицит железа распространен у пациентов с болезнью фон Виллебранда из-за тяжести менструальных кровотечений [103, 104]. Должны быть проверены уровни гемоглобина и железа, при необходимости назначаются препараты железа.

#### Уровень доказательств 3

Существует вариативность гемостатического ответа на беременность при разных типах и подтипах болезни фон Виллебранда. В норме уровни фактора Виллебранда и фактора VIII значительно увеличиваются, превышая 1 МЕ/мл. При болезни фон Виллебранда 1-го типа наблюдается прогрессирующее увеличение уровней фактора Виллебранда и фактора VIII, при этом уровни у большинства пациентов достигают более 0,5 МЕ/мл [90]. Однако следует проявлять осторожность, поскольку существует гетерогенность фенотипов и генотипов, лежащих в основе болезни фон Виллебран-

да 1-го типа, и рекомендуется тщательное обследование всех беременных с данным диагнозом.

В целом у женщин уровни фактора Виллебранда и фактора VIII, у которых они в начале беременности были более 0,3 МЕ/мл, вероятно, достигнут нормального значения в конце беременности [105]. Обычно у женщин с базовым уровнем менее 0,15–0,2 МЕ/мл при типах 2А и 2М слабое нарастание уровней во время беременности и дефект не корректируется [89, 106]. Происходит значительное увеличение уровня фактора VIII и антигена фактора Виллебранда, но активность фактора Виллебранда остается заметно сниженной.

Большинство женщин с болезнью фон Виллебранда 1-го типа достигают уровней выше 0,5 МЕ/мл по терминам и могут родоразрешаться как обычные беременные с использованием центральной нейроаксиальной анестезии при необходимости [89].

#### Уровень доказательств 3

Десмопрессин увеличивает уровень фактора Виллебранда в три-пять раз, что нормализует уровни в большинстве случаев при заболевании типа 1 и некоторых подкатегориях типа 2. При болезни фон Виллебранда типа 2В после введения десмопрессина часто возникает транзиторная тромбоцитопения, а терапевтический ответ незначительный, поэтому десмопрессин обычно не рекомендуется при типе 2В [110]. При типе 2N аномальное связывание фактора VIII с фактором Виллебранда снижает ответ на терапию. Десмопрессин не следует использовать у пациентов с болезнью фон Виллебранда типа 3, поскольку у них не имеется доступных запасов фактора Виллебранда и они не реагируют на десмопрессин.

Следует избегать лечения с помощью десмопрессина у пациентов с непереносимостью или проявлением побочных эффектов. Его также следует избегать у женщин с преэклампсией [107]. Имеются сообщения об инфаркте миокарда, поэтому десмопрессин следует избегать у пациентов с заболеваниями артерий или неконтролируемой гипертензией [111, 112]. Во время внутривенной инфузии обычно наблюдаются мягко выраженные гипотония, головная боль и гиперемия лица. Артериальное давление следует контролировать до и после инфузии. Потребление жидкости должно быть ограничено до 1 литра в течение следующих 24 часов для предотвращения гипонатриемии у матери. Повторное введение следует тщательно контролировать, поскольку существует вероятность тахифилаксии с уменьшением ответа [106, 113].

#### Концентраты фактора Виллебранда

Существует много ситуаций, когда десмопрессин может быть противопоказан или неэффективен, в этих случаях необходимо введение концентратов фактора Виллебранда. Концентраты обычно содержат фактор VIII, а также фактор Виллебранда. Доступны несколько различных лицензионных препаратов, полученных из плазмы с высокой степенью очистки. Эти концентраты доступны в виде лиофилизированных порошков и могут вводиться путем медленной болюсной внутривенной инфузии после разведения водой для инъекций. Количество фактора VIII широко варьирует в различных препаратах, и следует учитывать соотношение антигена фактора Виллебранда/кофактора фактора Виллебранда. Например, при использовании концентратов с высокой степенью очистки, но небольшим количеством фактора VIII, может потребоваться более 12 часов, чтобы уровень фактора VIII повысился до нормального значения [114, 115].

Концентраты фактора Виллебранда представляют собой продукты плазмы и имеют отличные показатели безопасности. Они подвергаются процессам вирусной инактивации, которые являются неотъемлемой частью производственного процесса. Однако некоторые вирусы, такие, как парвовирус и

гепатит А, относительно устойчивы к этим методам. Несмотря на десятилетия использования не было зарегистрировано ни одного случая ВИЧ, гепатита В или гепатита С [115].

#### 5.4 Что такое менеджмент во время родов?

- ✓ *Время лечения должно быть максимально приближено к родам, а уровень активности фактора Виллебранда и уровень фактора VIII должны измеряться до, после лечения и повторяться после родов или в случае пролонгации родов.*
- ✓ *Транексамовую кислоту следует рассматривать в сочетании с лечением для всех лиц с активностью фактора Виллебранда менее 0,5 МЕ/мл или в качестве монотерапии для лиц с уровнем выше 0,5 МЕ/мл. Может быть назначена перорально или внутривенно и начата до родов.*
- D *При болезни фон Виллебранда типа 2В иногда может потребоваться переливание тромбоцитарной массы, так же, как и введение фактора Виллебранда.*
- ✓ *Способ родоразрешения должен определяться акушерскими показаниями. Спонтанные роды и нормальные вагинальные роды не противопоказаны, если нет других акушерских проблем.*
- ✓ *Для плодов, подверженных риску наличия болезни фон Виллебранда типа 2 или 3, следует избегать ПКП, наружного акушерского поворота, ФПЭ, наложения щипцов и вакуум-экстракции.*

#### Уровень доказательств 3

Тяжелая тромбоцитопения может возникать у пациентов с болезнью фон Виллебранда типа 2В из-за роста аномального фактора Виллебранда во время беременности и усиления агрегации, адгезии и клиренса. Это может еще больше усугубить риск кровотечения [116]. Поэтому для поддержания количества тромбоцитов выше  $50 \times 10^9/\text{л}$  может потребоваться переливание тромбоцитов [84, 85].

#### Уровень доказательств 4

Хотя уровни фактора Виллебранда обычно повышаются при рождении, новорожденные с типом 2, типом 3 и более тяжелыми вариантами типа 1 будут иметь сниженные уровни фактора Виллебранда с или без уменьшения уровня фактора VIII с возможным увеличением риска как ИКК, так и ЕКК [97, 98].

#### 5.5 Как безопасно осуществлять менеджмент обезбоживания и анестезии?

- ✓ *Пациентам с болезнью фон Виллебранда 1-го типа, где активность фактора была нормирована беременностью или лечением, может быть предложена центральная нейроаксиальная анестезия.*
- ✓ *Для пациентов с заболеванием 2-го типа следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии, если только активность фактора Виллебранда не превышает 0,5 МЕ/мл, а гемостатический дефект скорректирован, что бывает трудно достигнуто при 2-м типе; центральная нейроаксиальная анестезия не должна применяться при 3-м типе.*
- ✓ *Для пациентов с болезнью фон Виллебранда типа 2N следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии, если уровень фактора VIII не превышает 0,5 МЕ/мл.*
- ✓ *Перед родами всем женщинам должна быть представлена возможность обсудить аналгезию со старшим акушером-анестезиологом.*
- D *У пациентов, которым был поставлен эпидуральный катетер, следует учитывать необходимость повторного лечения до удаления катетера, поскольку риск кровотечения не меньше, чем при введении.*

Внутримышечные инъекции и постнатальное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) проводится только краткосрочно, когда активность фактора Виллебранда и фактора VIII составляет более 0,5 МЕ/мл.

#### Уровень доказательств 4

Центральная нейроаксиальная анестезия (спинальная и эпидуральная) может считаться безопасной у женщин с болезнью фон Виллебранда 1-го типа, когда активность фактора превышает 0,5 МЕ/мл. При болезни фон Виллебранда типа 2 и 3 гемостаз в теории может не нормализоваться даже при заместительной терапии из-за ассоциированной дисфункции тромбоцитов [117]. Хотя общая анестезия может рассматриваться как более безопасная с точки зрения риска кровотечения, она создает значительные дополнительные риски и анализ риска/пользы для этих пациентов требует участия старшего акушерского анестезиолога.

Обычно следует избегать катетеров, но при их использовании нужно рассмотреть возможность дополнительного лечения перед удалением катетера, так как риск кровотечения не меньше, чем при его установлении [66, 118].

#### 5.6 Что такое менеджмент послеродового периода?

- ✓ *Важно обеспечить поддержание уровня активности фактора Виллебранда и уровня фактора VIII на уровне более 0,5 МЕ/мл в течение не менее 3 дней после неосложненных вагинальных родов и, по меньшей мере, через 5 дней после инструментальных родов или кесарева сечения. Менеджмент должен быть основан на результатах лабораторных исследований.*
- ✓ *В послеродовой период следует рассматривать возможность использования транексамовой кислоты. Стандартная доза составляет 1 г три-четыре раза в день в течение 7–14 дней. В некоторых случаях может потребоваться длительное введение в течение 2–3 недель или более.*
- ✓ *Если необходима тромбопрофилактика, можно назначать низкомолекулярный гепарин (НМГ) при адекватной коррекции показателей мониторинга. При наличии противопоказаний к фармакологической тромбопрофилактике следует использовать механические методы.*
- ✓ *Женщины с болезнью фон Виллебранда должны быть осведомлены о риске отсроченного кровотечения и проинформированы о необходимости сообщения о чрезмерном кровотечении. У женщин с более тяжелыми формами заболевания следует контролировать уровень гемоглобина и регулярно контактировать с пациентом в течение нескольких недель. Пациентам с 3-м типом заболевания после родов может потребоваться лечение концентратом фактора Виллебранда в течение 2–3 недель или даже больше.*

#### Уровень доказательств 4

У женщин с болезнью фон Виллебранда значителен риск кровотечения после родов, который может сохраняться в течение нескольких недель. Индуцированное беременностью увеличение уровней фактора VIII и фактора Виллебранда сохраняется в первые 48 часов после родов, но они начинают снижаться на 3-й день после родов [91]. В норме средняя продолжительность кровотечения после родов составляет 21–27 дней с возникновением отсроченных или вторичных ПК менее чем в 1% случаев. У женщин с болезнью фон Виллебранда они возникают гораздо чаще – в 20–25% случаев. Среднее время развития ПК у женщин составляет 10–20 дней после родов [88, 89, 119].

#### Уровень доказательств 3

Транексамовую кислоту можно использовать во время

родов. Ограниченное ее количество экскретируется с грудным молоком, но вряд ли может вызвать антифибринолитический эффект у младенца [63, 120].

#### 5.7 Что такое менеджмент новорожденных?

- ✓ *План по диагностическому тестированию новорожденного после родов, включая отбор проб пуповинной крови, должен быть включен в план менеджмента материнской беременности.*
- ✓ *Образцы пуповинной крови должны быть взяты у детей с риском развития болезни фон Виллебранда типа 2 и 3.*
- D *Для новорожденных, подверженных риску развития болезни фон Виллебранда типа 2 или 3, витамин К следует назначать перорально, если только активность фактора Виллебранда не является нормальной.*
- D *Новорожденным с болезнью фон Виллебранда 3-го типа показана рутинная краниальная визуализация перед выпиской и краткосрочная профилактика с назначением концентрата факторов, если при родах была возможность травмы.*

#### Уровень доказательств 4

В норме у новорожденных фактор Виллебранда и уровни активности обычно повышаются при рождении [96]. Диагноз легкой формы болезни фон Виллебранда, вероятно, будет затруднен в неонатальный период, поскольку легкие формы могут быть бессимптомными. Тестирование обычно откладывается до 6 месяцев, за исключением случаев клинической манифестации. Как правило, в этой возрастной группе возможно диагностировать более тяжелые формы типа 2 и типа 3 и следует получить образец пуповинной крови для анализа концентрации фактора VIII, активности фактора Виллебранда и антигенов. Все результаты должны интерпретироваться по нормальным диапазонам, скорректированным по возрасту. Направление для последующего тестирования должно быть организовано до выписки.

Новорожденные с болезнью фон Виллебранда типа 3 будут иметь очень низкий /неопределяемый уровень фактора VIII и фактора Виллебранда и могут подвергаться повышенному риску ИКК, хотя частота этого осложнения плохо установлена. Новорожденные со сниженной активностью фактора Виллебранда также могут подвергаться риску мышечных кровотечений после инъекций и должны получать витамин К перорально [97].

### 6. Дефицит фактора XI

#### 6.1 Какова наследственность?

- B *Дефицит фактора XI является нечастым аутосомным расстройством, которое имеет как рецессивные, так и доминантные схемы наследования.*
- A *Заболеваемость в нееврейской популяции составляет 1/1 000 000; распространенность среди евреев ашкенази с гетерозиготностью составляет 8% и 0,2–0,5% среди гомозиготных.*
- D *Клиницисты должны быть осведомлены, что существуют внутри- и межличностные вариации фенотипа расстройства свертываемости крови.*

#### Уровень доказательств 2++

Фактор XI представляет собой гликопротеин, который играет роль в амплификации процесса коагуляции после первичного продуцирования тромбина. Дефицит фактора XI представляет собой расстройство свертываемости крови с аутосомным типом наследования. Паттерн наследования сложный, и описаны как доминантные, так и рецессивные формы наследования. Вместе с тем тенденция к кровотечениям демонстрируют и некоторые гетерозиготы [122, 123].

#### Уровень доказательств 1+

Тяжелый дефицит фактора XI редко встречается в общей популяции, частота составляет 1/1 000 000 [124]. Однако он распространен среди еврейского населения, особенно евреев ашкенази. В этой популяции гетерозиготная форма встречается у 8–9% [125] и гомозиготная – у 0,2–0,5% [126, 127].

#### Уровень доказательств 3

Клиницисты должны знать, что клинические фенотипы различаются даже у людей с одинаковым уровнем фактора. Частично это может быть связано с различиями между функцией тромбоцитов и уровнями фактор Виллебранда [128, 129]. Склонность к кровотечениям также может быть вариабельной у одного и того же индивидуума. Риск кровотечения является самым высоким, если операция или травма включает участки повышенного фибринолиза. Это связано с антифибринолитической ролью фактора XI через активацию тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза [130].

#### 6.2. Каковы фенотипы?

- B *Уровень фактора XI в плазме слабо коррелирует с симптомами кровотечения.*
- C *Спонтанное кровотечение встречается редко, даже при очень низком уровне фактора XI. Тем не менее пациенты часто подвергаются риску кровотечения после операции или травмы.*
- C *Гетерозиготы имеют легкое или умеренное снижение уровней фактора XI (более 0,15–0,20 МЕ/мл). Большинство из них бессимптомно, но пациенты даже с умеренным снижением фактора XI (0,5–0,7 МЕ/мл) могут иметь тенденцию к кровотечению.*

#### Уровень доказательств 2+

Отмечается гетерогенность клинических фенотипов при дефиците фактора XI. Корреляция между уровнем фактора и тенденцией к кровотечениям низкая [129]. Вместе с тем Реуванди и соавторы [131] продемонстрировали слабую корреляцию между уровнем фактора XI и клиническим фенотипом на основе данных, собранных в реестре European Network of Rare Bleeding Disorders. Пациенты, которые страдали тяжелыми кровотечениями, имели уровень активности фактора XI 0,09–0,41 МЕ/мл, в то время как при бессимптомных случаях фиксировали уровни между 0,14 и 0,39 МЕ/мл.

#### Уровень доказательств 3

Пациенты с гомозиготностью или сложной гетерозиготностью имеют уровень фактора менее 0,15–0,20 МЕ/мл.

Хотя это классифицируется как тяжелая недостаточность, спонтанные кровотечения у них встречаются редко. Кровотечения обычно происходят после операции или травмы, например слизистая оболочка полости рта и носа или мочеполовая система [132]. Многие пациенты с выраженным снижением уровня фактора XI не имеют тенденции к кровотечению [133, 134].

#### Уровень доказательств 2+

Гетерозиготы имеют легкое или умеренное снижение уровня фактора XI (уровни между 0,15 и 0,70 МЕ/мл) [129]. Некоторые лаборатории могут указывать верхний предел нормы 0,5 МЕ/мл, но были описаны случаи с тенденцией к кровотечениям с уровнями от 0,5 до 0,7 МЕ/мл [129].

#### 6.3 Каковы риски при беременности для матери и ребенка?

- C *Уровень фактора XI обычно не увеличивается во время беременности; однако уровни следует проверять при постановке на учет, в третьем триместре и до инвазивных процедур.*



- С** Женщины с дефицитом фактора XI могут страдать от чрезмерного кровотечения после выкидыша или прерывания беременности.
- С** Существует повышенный риск ПК у женщин с дефицитом фактора XI.
- С** У пациентов с дефицитом фактора XI следует оценивать наличие других потенциально осложняющих факторов, таких, как низкие уровни фактор Виллебранда и дисфункция тромбоцитов.
- Д** При родах для ребенка не требуются никакие специальные меры предосторожности, если новорожденный не подвержен риску гомозиготности или сложной гетерозиготности.

**Уровень доказательств 2+**

Имеются сообщения об увеличении уровня фактора XI при беременности. Уровень фактора XI следует проверять в третьем триместре или до инвазивных или хирургических процедур [135].

Риск выкидыша, по-видимому, не увеличивается, однако женщины могут страдать от чрезмерного кровотечения после выкидыша или прерывания беременности [90, 136].

Риск ПК увеличивается у женщин с дефицитом фактора XI, как у гомозигот (17–30%) [137], так и у гетерозигот с общим риском 16–22% [136, 138]. Этот риск увеличивается у пациентов с фенотипом кровотечения, с относительным риском 7,2 (95% ДИ 1,99–25,90) [136, 138] Исследование, проведенное в 2015 году, показывает, что наличие группы крови 0(I) увеличивает риск ПК; особы с 0 (I) группой крови имели повышенный почти в пять раз риск по сравнению с особами с остальными группами крови (26,4% против 6,3%); те, у кого группа крови 0(I) и фенотип «кровотечения», имели самый высокий риск – у 32,8% женщин фиксировали ПК. Женщины не с 0(I) группой крови и некровоточивым фенотипом, напротив, имели самый низкий риск – 5,7%, то есть почти стандартный риск ПК [139].

Вероятно, что у пациентов с дефицитом фактора XI другие факторы свертывания крови, такие, как уровни фактора Виллебранда и функция тромбоцитов, могут играть определенную роль при установлении тенденции к кровотечениям. Поэтому для оценки тенденции к кровотечению необходимо измерить другие соответствующие факторы свертывания крови [128].

**Уровень доказательств 3**

Нет сообщений о спонтанном кровотечении или ИКК у новорожденных. Пренатальная диагностика не требуется, поскольку частота дефицита фактора XI является низкой. Кровоизлияния во время родов встречаются редко, но следует избегать травм головы, если существует риск гомозиготности или сложной гетерозиготности. Уровень фактора XI в неонатальный период составляет примерно половину от уровня взрослого [96]. Если ребенок мужского пола и планируется обрезание, следует провести анализ для правильного менеджмента. В первые несколько месяцев легкий дефицит фактора XI не может быть надежно диагностирован.

**6.4 Каковы терапевтические возможности?**

- С** Варианты лечения включают транексамовую кислоту, концентрат фактора XI и свежезамороженную плазму (СЗП), однако у женщин с некровоточивым фенотипом или неизвестным статусом часто может применяться выжидательная тактика. Транексамовую кислоту нельзя назначать одновременно с концентратом фактора XI, поскольку это, как считается, повышает риск тромбоза. Вполне вероятно, что для многих женщин будет достаточно только транексамовой кислоты для предотвращения ПК.

- Д** Рекомбинантный фактор VIIa не лицензирован для лечения этого состояния и, как правило, не рекомендуется, за исключением случаев, когда существует ингибирование фактора XI.

**Уровень доказательств 2-**

Варианты лечения включают транексамовую кислоту, концентрат фактора XI и СЗП [132, 134]. Проблемы с концентратом фактора XI представляют собой риск развития тромбоза и (редко) развития ингибирования у пациентов с очень низким уровнем фактора XI. Сообщения о тромбозе были впервые опубликованы в 1990-х годах [140, 141] и были установлены рекомендации по ограничению дозы для предотвращения повышения уровня выше 0,7 МЕ/мл. Совсем недавно были рекомендованы более низкие дозы, так как у некоторых индивидуумов по-прежнему имелись случаи тромбоза [142].

Поскольку это продукт крови, существует также очень низкий риск передачи инфекции через переливание крови или аллергических реакций. Низкие дозы рекомбинантного активированного фактора VIIa успешно использовались у пациентов с тяжелым дефицитом фактора XI во время хирургических вмешательств [143]. Он позволяет избежать продуктов, полученных из плазмы, но пока еще недостаточное доказательств для рекомендаций по его применению.

**Уровень доказательств 3**

Ингибирование фактора XI может возникать после заместительной терапии фактором XI в случае гомозиготного дефицита. В одном из исследований было продемонстрировано появление ингибиторных антител в 7 из 188 случаев с одинаковым генетическим дефектом [144] и предположено, что необходима тщательная оценка рисков и преимуществ для лечения фактором XI. Низкие дозы рекомбинантного активированного фактора VIIa с транексамовой кислотой показали гемостатическую эффективность во время операций у пациентов с дефицитом фактора XI и ингибиторных антител [145]. В одном случае активированный протромбинный комплексный концентрат был использован для покрытия кесарева сечения [146].

**Уровень доказательств 4**

Для ведения большинства женщин может быть достаточно только транексамовой кислоты, но при необходимости профилактики фактором XI следует избегать их одновременного использования [147].

**Уровень доказательств 4**

Периодически использовался неактивный рекомбинантный фактор VIIa, особенно при наличии ингибиторов [143]. Однако безопасная доза неизвестна, поскольку эффект не может быть легко определен, также его применение было ассоциировано с тромбозом [148].

**Уровень доказательств 3**

В одном исследовании сообщается о разработке протокола, используемого периоперационно при пяти процедурах у пациентов с наличием ингибиторов, использованием транексамовой кислоты за 2 часа до операции и 7–14 дней после операции в дополнение к одной инфузии низкодозированного рекомбинантного фактора VIIa [145].

**6.5 Что такое антенатальный, родовой и послеродовой менеджмент?**

- С** В антенатальный период обычно не требуется применения фактора XI или транексамовой кислоты, за исключением случаев проведения инвазивных процедур или кровотечения после выкидыша или хирургических процедур. Планирование родов должно быть индивидуальным.



**С** Профилактическое введение фактора XI может потребоваться для гомозигот/сложных гетерозигот с предыдущей историей ПК или общей историей кровотечений. В других случаях тактика может быть выжидательной, с монотерапией транексамовой кислотой и введением фактора, при возникновении сильного кровотечения.

### Уровень доказательств 3

При дефиците фактора XI нет повышенного риска антенатального кровотечения или спонтанного выкидыша [136, 138].

Из-за непредсказуемого характера кровотечений и вероятности наличия неизмененного уровня фактора XI во время беременности антенатальное наблюдение и план ведения родов должны быть индивидуализированы. Факторами, которые следует учитывать, являются: персональная история кровотечений (стандартизированная шкала оценки кровотечения помогает в оценке фенотипа) [101], семейная история кровотечений, способ родоразрешения, предыдущий акушерский анамнез, группа крови и уровень фактора XI (менее 0,1–0,2 МЕ/мл). Некоторые авторы полагают, что профилактическое лечение следует назначать пациентам с гомозиготным или сложным гетерозиготным заболеванием при любом виде родоразрешения [149], в то время как другие утверждают, что введение фактора не является обязательным.

В ретроспективном исследовании в 2005 году Salomon и соавторы [137] изучали исходы у 62 женщин с тяжелым дефицитом фактора XI. В целом 43 женщины из 93 не имели ПК при родах (69,4%); у восьми из них было проведено кесарево сечение. Кровотечения были при 19 родах, 17 из которых произошли у шести женщин. Они пришли к выводу, что лечение может быть проведено профилактически у тех, кто демонстрирует тенденцию к кровотечениям.

### 6.6 Можно ли назначать центральную нейроаксиальную анестезию?

**✓** Центральная нейроаксиальная анестезия не должна назначаться женщинам с низким уровнем фактора XI с известным фенотипом повышенного кровотечения, а также тем, у кого фенотип не определен или при сильном снижении уровня. При некровоточивом фенотипе следует провести консультацию относительно рисков и преимуществ проведения нейроаксиальной анестезии с или без введения фактора.

### Уровень доказательств 3

Результаты ретроспективных исследований [138, 139] не предполагают повышенного риска кровотечений при использовании местной анестезии у женщин с дефицитом фактора XI. Тем не менее существует очень низкий риск для популяции в целом, и эти небольшие исследования не могут продемонстрировать, есть ли увеличение риска в группе с дефицитом фактора XI.

Риски и польза должны обсуждаться на индивидуальной основе. При явном, не связанном с кровотечением, фенотипе баланс рисков может свидетельствовать в пользу использования центральной нейроаксиальной анестезии, особенно при одиночной спинальной инъекции. Однако при явной или возможной персональной истории кровотечений (то есть у тех женщин, которым не проводились инвазивные процедуры и невозможно определить фенотип кровотечения) следует отказаться от центральной нейроаксиальной анестезии или провести профилактику для повышения уровня фактора XI из-за редкости заболевания и переменной тенденции к кровотечениям у этих женщин. Отчеты по проведению адекватного введения фактора предполагают, что это безопасно при профилактике спинальной гематомы [150, 151]. Однако эти исследования также очень малы и не

рассчитаны на выявление различий в частоте кровотечений при центральной нейроаксиальной анестезии.

## 7. Редкие нарушения свертываемости крови

### 7.1 Что это такое?

**D** Клиницисты должны знать, что редкие нарушения свертываемости крови включают унаследованные дефицит фибриногена, факторов II, V, VII, X, XI и XIII, комбинированный дефицит фактора V и фактора VIII (фактор V+VIII) и врожденный дефицит витамин K-зависимых факторов.

### Уровень доказательств 3

Редкие нарушения свертываемости крови были определены как моногенные нарушения свертываемости крови, вызванные дефицитом растворимого фактора свертывания (или факторов), отличающегося от такового при болезни фон Виллебранда и гемофилии А или В [122, 152]. Они составляют 3–5% от всех унаследованных дефицитов коагуляции и включают унаследованный дефицит фибриногена, факторов II, V, VII, X, XI и XIII, комбинированный дефицит факторов V + VIII и врожденный дефицит витамин K-зависимых факторов.

Дефицит фактора XI и фибриногена описан в разделах 6 и 8. Доказательства, подтверждающие большинство заявлений, являются слабыми, а рекомендации взяты из мнений экспертов со ссылкой на небольшие опубликованные ретроспективные серии случаев и открытые наблюдательные исследования [123, 131]. Такие данные недостаточно объективны и могут переоценивать тяжесть кровотечений, обусловленных конкретными уровнями факторов. Рекомендации, приведенные в этом руководстве, согласуются с действующими рекомендациями Британского общества гематологов по редким нарушениям коагуляции [123].

### 7.2 Каково наследование дефицита факторов II, V, VII, X и XIII и комбинации факторов V+VIII?

**D** Генетическая консультация должна базироваться на понимании того, что наиболее редкие унаследованные нарушения свертываемости крови являются аутосомно-рецессивными, а гетерозиготное носительство обычно бессимптомно. Необходимо установить кровное родство у больных женщин или бессимптомных гетерозиготных носителей для проведения консультации, при возможности – скрининга, и формирования плана родоразрешения для потенциально пораженного ребенка.

### Уровень доказательств 4

Распространенность тяжелых дефицитов (гомозиготных или сложных гетерозиготных) в общей популяции колеблется примерно 1 на 2 000 000 для дефицита факторов II и XIII, 1 на 1 000 000 – для дефицита фактора V, X и V+VIII и 1 на 500 000 – для дефицита фактора VII [122]. Распространенность выше в районах с высокой степенью кровного родства. Гетерозиготы (родители и дети пробандов) часто имеют примерно половину нормального уровня факторов свертывания и обычно асимптомны [122, 153, 154], хотя некоторые авторы предполагают, что у носителей может наблюдаться усиление симптомов кровотечений [155, 156]. Младенцы с риском гомозиготности или сложной гетерозиготности подвергаются значительному риску кровотечения после родов, включая ИКК [122, 131].

### 7.3 Каковы риски при беременности для матери и ребенка и каковы варианты лечения?

**С** Клиницисты должны понимать, что уровни факторов свертывания могут меняться во время беремен-

ности. Однако это вряд ли повлияет на гемостаз у женщин с тяжелым дефицитом. Необходимо учитывать как уровень факторов, так и наличие кровотечений в клиническом анамнезе.

**D** Планы лечения могут нуждаться в модификации в зависимости от характера отдельных кровотечений или процедур, а также в зависимости от фенотипа свертываемости крови в каждом случае. Факторозаместительная терапия обычно рекомендуется при родах у женщин с тяжелым дефицитом фактора коагуляции и/или с кровотечением в анамнезе. Транексамовую кислоту в дозе 15–20 мг/кг или 1 г четыре раза в день можно использовать для монотерапии при незначительных кровотечениях или в сочетании с введением фактора.

✓ Если ребенок находится в группе риска тяжелого дефицита, план родов должен исключать экстракцию, полостные щипцы, ПКП и ФПЭ.

✓ У женщин с тяжелым дефицитом следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии, послеродовой фармакологической тромбопрофилактики и НПВП, поскольку может быть трудно добиться дальнейшей нормализации гемостаза даже после проведения лечения. Они могут использоваться после индивидуальной оценки, если проводится адекватная заместительная терапия.

#### Уровень доказательств 3

Связь между уровнем активности фактора свертывания крови и клинической тяжестью кровотечения более очевидна для факторов X, фактора XIII и дефицита комбинации факторов V+VIII при более слабой ассоциации с дефицитом факторов V и VII [131]. Уровни факторов VII и X повышаются во время беременности, но обычно остаются недостаточными для гемостаза в тяжелых случаях [157, 158]. Уровни фактора II и фактора V не увеличиваются во время беременности [87, 159], уровень фактора XIII уменьшается во время нормальной беременности [160].

По возможности предпочтительнее использование специфических рекомбинантных или вирусинактивированных плазменных концентратов факторов, чем СЗП или криопреципитата [123]. Транексамовая кислота может использоваться в виде монотерапии при незначительных кровотечениях или в комбинации с заместительной терапией без значительного увеличения риска тромбоза [161]. Лечение должно проводиться во время родов или до начала кесарева сечения.

#### Уровень доказательств 4

Для новорожденных, у которых ожидается гетерозиготное носительство этих редких нарушений свертываемости крови, обычно не противопоказаны оперативные вагинальные роды и инвазивный мониторинг плода, поскольку недостаточно доказательств из отчетов о случаях, ограничивающих использование этих полезных вспомогательных средств при родах. У гетерозиготных носителей обычно не проявляется склонности к кровотечениям [122, 154], хотя это может быть не так при дефиците фактора VII, когда 2% пациентов с тяжелым фенотипом кровотечения являются гетерозиготами [162]. Если существует риск тяжелого заболевания у новорожденного (гомозиготность или сложная гетерозиготность), требуются строгие ограничения (как при тяжелой гемофилии) (см. Приложение IV).

#### Дефицит протромбина (фактора II)

**D** Если активность фактора II составляет менее 0,2 МЕ/мл и имеется значительное кровотечение во время родов или до начала кесарева сечения, необходимо введение концентрата протромбинового комплекса в

дозе 20–40 МЕ/кг для достижения активности фактора II 0,2–0,4 МЕ/мл и последующее введение концентрата протромбинового комплекса 10–20 МЕ/кг с 48-часовыми интервалами для поддержания активности фактора II более 0,2 МЕ/мл в течение не менее 3 дней. Женщины, уже получающие концентрат протромбинового комплекса профилактически, могут получать его на протяжении всей беременности.

#### Уровень доказательств 3

В отчетах о случаях была описана взаимосвязь между дефицитом фактора II и дородовыми кровотечениями (ДК), потерей беременности и ПК [163, 164]. Некоторые женщины, уже получающие концентрат протромбинового комплекса профилактически для поддержания уровня фактора II более 0,1 МЕ/мл, могут принимать его на протяжении всей беременности. Незначительные кровотечения можно контролировать с помощью транексамовой кислоты по 1 г четыре раза в день. Рекомендуется использовать концентрат протромбинового комплекса 20–40 МЕ/кг во время родов, чтобы поддерживать активность фактора II более 0,2 МЕ/мл в течение не менее 3 дней [123, 163].

#### Дефицит фактора V

**D** При значительном кровотечении или родах у женщин с активностью фактора V менее 0,2 МЕ/мл следует вводить СЗП по 15–25 мл/кг один раз в начале родов или перед кесаревым сечением для достижения активности данного фактора 0,2–0,4 МЕ/мл с дальнейшим введением СЗП по 10 мл/кг с интервалом каждые 12 часов для поддержания активности фактора V более 0,2 МЕ/мл в течение не менее 3 дней.

**D** При сильном кровотечении или кесаревом сечении необходимо рассмотреть необходимость дополнительного переливания тромбоцитов.

#### Уровень доказательств 3

Дефицит фактора V ассоциирован с ПК [165, 166]. Были описаны случаи тяжелых кровотечений у пациентов с активностью фактора V более 0,1 МЕ/мл, поэтому следует рассматривать клинический анамнез (например, с использованием шкалы оценки кровотечений Международного общества тромбоза и гемостаза) [101] в дополнение к исследованию лабораторных уровней. Reuvandi и соавторы [131] идентифицировали уровень фактора V для бессимптомных пациентов как 0,12 МЕ/мл (95% ДИ 0,1–0,34).

На сегодня не существует концентрата данного фактора, поэтому рекомендуется лечение с помощью СЗП [67]. При легких кровотечениях может использоваться транексамовая кислота, однако при более значительном кровотечении или при родах у женщин с тяжелым дефицитом фактора V успешно используется очищенная СЗП. Рекомбинантный фактор VIIa также использовался, например, у пациентов с аллергией на СЗП [168, 169].

В качестве дополнительного источника фактора V использовались концентраты тромбоцитов в сочетании с очищенной СЗП [170].

#### Тяжелый дефицит фактора VII

**D** При активности фактора VII менее 0,2 МЕ/мл в третьем триместре с предшествующей историей кровотечения следует применять рекомбинантный фактор VIIa в дозе 15–30 мг/кг каждые 4–6 часов в течение, по меньшей мере, 3 или 5 дней после кесарева сечения. Для всех других женщин рекомбинантный фактор VIIa в дозе 15–30 мг/кг рекомендуется только в ответ на аномальное кровотечение. При легком кровотечении можно использовать транексамовую кис-

лоту (15–20 мг/кг или 1 г четыре раза в день). При сильном кровотечении может быть введен рекомбинантный фактор VIIa в дозе 15–30 мкг/кг с повтором, при необходимости каждые 4–6 часов, обычно в течение минимум трех доз.

### Уровень доказательств 3

Легкий бессимптомный дефицит фактора VII не является чем-то необычным и диагностируется при фиксации изолированного аномального протромбинового времени [155, 171]. Это не требует никакого лечения или ограничений во время беременности, хотя с уровнем фактора VII менее 0,01 МЕ/мл более вероятно сильное кровотечение [172]. Данные из Европейского реестра редких расстройств свертываемости крови выявили уровень фактора между 0,15 и 0,35 МЕ/мл у бессимптомных пациентов, однако корреляция уровня фактора с кровотечением была слабой [131]. Кровотечения в анамнезе имеют большую прогностическую значимость, чем уровень фактора VII [173]. Сообщалось о ДК и ПК при прерывании беременности [156, 174, 175]. Однако у женщин, у которых нет кровотечений в анамнезе, нет повышенного риска ПК [176].

### Тяжелый дефицит фактора X

**D** При родах у женщин с активностью фактора X менее 3 МЕ/мл в третьем триместре с кровотечениями в анамнезе, а также при необходимости проведения кесарева сечения, используют концентрат протромбинового комплекса в дозе 20–40 МЕ/кг (или концентрат фактора X, если таковой имеется) для достижения активности фактора X более 0,4 МЕ/мл. С дальнейшим введением концентрата протромбинового комплекса в дозе 10–20 МЕ/кг один раз в день для поддержания активности фактора X более 0,3 МЕ/мл в течение не менее 3 дней. Антенатальная профилактика с использованием концентрата протромбинового комплекса в дозе 20–30 МЕ/кг два или три раза в неделю, чтобы поддерживать коэффициент X больше 0,01 МЕ/мл, может быть рассмотрена при наличии у женщины в анамнезе рецидивирующих кровотечений или неблагоприятного исхода беременности.

### Уровень доказательств 3

У пациентов с дефицитом фактора X были описаны ДК, потеря беременности и ПК [177, 178]. Профилактика с заместительной терапией была применена антенатально у женщин с предыдущими неблагоприятными исходами беременности [179]. Наблюдалась вариабельность описанных схем заместительной терапии, и мы дали рекомендации, соответствующие рекомендациям UKHCDO по лечению редких нарушений свертываемости крови [123]. Если имеется лицензированный концентрат фактора X, то это может быть использовано в качестве альтернативы концентрату протромбинового комплекса.

### Тяжелый дефицит фактора XIII

**D** Во время беременности требуется усиленная профилактика с использованием плазменного концентрата фактора XIII или рекомбинантного фактора XIII (при дефиците А-субъединицы). Частоту введения следует увеличивать от 28 дней до каждые 14–21 дней для поддержания концентрации фактора XIII более 0,2 МЕ/мл. При родах может потребоваться дополнительное введение концентрата фактора XIII в дозе 10–40 МЕ/кг один раз в начале родов или до начала кесарева сечения в зависимости от времени последней профилактики.

### Уровень доказательств 3

Тяжелый дефицит фактора XIII без лечения ассоциируется с кровотечениями и высокой частотой потери беременности [180]. Долгосрочная профилактика концентратом фактора XIII рекомендуется во всех случаях тяжелого дефицита с личным или семейным анамнезом кровотечений [123], либо с помощью плазменного [181], либо рекомбинантного концентрата фактора XIII у пациентов с дефицитом А-субъединицы [182]. Профилактика должна быть продолжена и усилена во время беременности, чтобы снизить риск потери беременности и ПК [160, 183]. Было высказано предположение, что гетерозиготные носители имеют риск кровотечений, связанных с травмой [156], хотя это не изучалось систематически, и имеются данные о том, что поддержание уровня 0,03–0,10 МЕ/мл может быть достаточным для предотвращения кровотечения у пациентов с тяжелым течением [184, 185].

### Дефицит факторов V+VIII

**D** При родах у женщин с комбинированным дефицитом факторов V+VIII, если активность фактора V менее 0,2 МЕ/мл в третьем триместре, используют очищенную СЗП 15–25 мл/кг один раз в начале родов или до выполнения кесарева сечения для достижения активности фактора V 0,2–0,4 МЕ/мл. В дальнейшем – введение очищенной СЗП 10 мл/кг один раз каждые 12 часов для поддержания уровня активности фактора V более 0,2 МЕ/мл в течение не менее 3 дней. Дополнительное введение рекомбинантного фактора VIII может потребоваться, если активность составляет менее 0,5 МЕ/мл в третьем триместре.

### Уровень доказательств 4

Комбинированный дефицит факторов V+VIII ассоциирован с ПК [186, 187]. Уровень фактора VIII, но не фактора V, возрастает во время беременности [87, 188]. В период беременности используются различные стратегии лечения, включая монотерапию рекомбинантным фактором VIII или в комбинации с СЗП, или рекомбинантный фактор VIII с десмопрессинном [123, 188].

## 8. Фибриногенные расстройства

### 8.1 Какова природа и наследование афибриногемии, гипофибриногемии и дисфибриногемии?

**D** Клиницисты должны знать, что расстройства фибриногена могут быть аутосомно-рецессивными (афибриногемия) или аутосомно-доминантными (с количественными и/или качественными дефектами) и связаны с вариабельностью клинических фенотипов.

### Уровень доказательств 4

Тяжелый дефицит фибриногена – афибриногемия – является аутосомно-рецессивным расстройством и ассоциируется с кровотечениями от легких до тяжелых, частота 1/1 000 000 [122, 131, 189, 190]. Частичная количественная (гипофибриногемия) с качественными дефектами (дисфибриногемией) или без них она может быть аутосомно-доминантной и бессимптомной или ассоциироваться с переменным риском кровотечения и/или венозного и артериального тромбоза [191–194]. Сообщалось также о плохом заживлении ран и разрывах селезенки при тяжелом и частичном дефиците фибриногена [193]. Лабораторная диагностика афибриногемии является простой, но диагноз гипофибриногемии и дисфибриногемии может быть ненадежным у новорожденных и требует повторного тестирования в более поздний период [123].



## 8.2 Каковы риски при беременности для матери и ребенка?

**D** Клиницисты должны быть осведомлены, что тяжелый дефицит фибриногена может быть связан с кровотечениями, но количественный и качественный дефицит также может ассоциироваться с тромбозом и потерей беременности.

### Уровень доказательств 3

Афибриногенемия, гипофибриногенемия и дисфибриногенемия были связаны с ДК, ПК, венозным тромбозом и потерей беременности [175, 195–197]. У новорожденных афибриногенемия ассоциировалась с ИКК и пулочным кровотечением [189, 198]. Хотя уровни фибриногена увеличиваются во время беременности [87], однако это не обязательно защищает от осложнений.

## 8.3 Какова тактика ведения беременности и родов?

**D** Если функциональный фибриноген составляет менее 0,5 г/л, может потребоваться профилактика на протяжении всей беременности с первоначальным введением концентрата фибриногена в дозе 50–100 мг/кг два раза в неделю с поправкой на поддержание активности фибриногена на уровне более 1 г/л. По мере прогрессирования беременности для поддержания активности фибриногена, вероятно, потребуются более высокие дозы концентрата. Необходимо принимать во внимание дополнительную необходимость в концентрате фибриногена в начале родов для обеспечения активности фибриногена более 1,5 г/л в течение не менее 3 дней. При незначительных кровотечениях может использоваться транексамовая кислота.

**D** Из-за вариабельности клинических фенотипов, связанных с гипофибриногенемией и дисфибриногенемией, для принятия решений необходимы данные персонального и/или семейного анамнеза. Если нет личной или семейной истории кровотечений или тромбозов, рекомендуется выжидательная тактика при ведении беременных или новорожденных.

Заместительная терапия фибриногеном связана с высоким риском тромбоза и требует бдительности. Следует рассматривать тромбопрофилактику с НМГ у беременных с тромботическим фенотипом или другими факторами риска венозного тромбоза и с низким риском кровотечений.

Как правило, следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии, НПВП и внутримышечных инъекций у женщин с тяжелой фибриногенной недостаточностью, а также персональной или семейной историей кровотечений из-за трудности обеспечения коррекции при помощи концентрата факторов свертывания крови. Они могут использоваться после индивидуальной оценки.

Следует избегать использования полостных щипцов, выходных щипцов, вакуум-экстракции, ПКП и ФПЭ у ребенка с риском дефицита фибриногена, ассоциированного с фенотипом кровотечения.

### Уровень доказательств 3

Плазменный концентрат фибриногена рекомендуется для лечения или профилактики кровотечения в тяжелых случаях [123], а транексамовая кислота является вариантом при незначительных кровотечениях. Если концентрат фибриногена недоступен, можно использовать криопреципитат [190]. Антенатальная профилактика с заместительной терапией рекомендуется при тяжелом дефиците фибриногена (для снижения риска кровотечения и потери беременности), имеются данные о лучших результатах, раннем начале [164]. Более высокие дозы концентрата фибриногена, вероятно, потребуются для поддержания ак-

тивности по мере прогрессирования беременности [197, 199]. Необходимо принимать во внимание дополнительную необходимость в концентрате фибриногена в начале родовой деятельности для обеспечения активности фибриногена более 1,5 г/л в течение, по меньшей мере, 3 дней [123]. Непрерывная инфузия – это возможность минимизировать колебания дозы [199].

У женщин с дисфибриногенемией могут возникать подобные осложнения беременности, как и у женщин с гипофибриногенемией. Имеются отдельные сообщения о случаях, предполагающие их предотвращение путем заместительной терапии на протяжении всей беременности [196, 200]. В обзорах случаев подчеркивается, что дисфибриногенемия часто протекает бессимптомно [191, 192, 194].

Тромботические осложнения очень распространены у пациентов с врожденным дефицитом фибриногена с или без заместительной терапии [198]. Профилактика с помощью НМГ использовалась как антенатально, так и в послеродовой период [200, 201].

Заместительная фибриногенная терапия не обязательно предотвращает все осложнения беременности [198], возможно, из-за трудности поддержания минимально адекватного уровня.

### Уровень доказательств 4

Тяжелый дефицит фибриногена связан с риском развития ИКК у новорожденных [164, 189].

## 9. Нарушения функции тромбоцитов

**D** Клиницисты должны быть осведомлены, что спектр кровотечений у пациентов с расстройствами функции тромбоцитов варьируется и может впервые проявиться во время беременности.

Женщинам с имеющейся дисфункцией тромбоцитов следует пройти дородовое консультирование мультидисциплинарной командой специалистов, обладающих опытом в области ухода за пациентами с нарушениями функции тромбоцитов.

### Уровень доказательств 4

Существует множество нарушений функции тромбоцитов, вызывающих повышенную кровоточивость кожи и слизистых оболочек. Наиболее тяжелые состояния включают тромбастению Гланцмана (ТГ) и синдром Бернара–Сулье (СБС), вызванные дефицитом функциональных интегринов, GP IIb/IIIa или Ib соответственно. Тяжесть кровотечений варьируется от незначительных до потенциально фатальных и различается даже в пределах одной семьи [202, 203].

### Уровень доказательств 3

Беременность и роды представляют значительные геморрагические риски и требуют тщательного менеджмента. Женщины должны быть проинформированы о риске их возникновения до беременности [204].

## 9.1 Синдром Бернара–Сулье (СБС)

### 9.1.1 Какова этиология?

Клиницисты должны знать, что СБС вызван генетической аномалией важного рецептора адгезии тромбоцитов (рецептор GP Ib-IX-V) и часто ассоциируется с тяжелым фенотипом кровотечения.

### Уровень доказательств 4

СБС обусловлен количественным или качественным дефицитом комплекса GP Ib-IX-V мембраны, что приводит к аномальной адгезии тромбоцитов. Было выявлено более 30 генетических мутаций, определяющих различные степени тяжести кровотечений [205]. Кровотечения часто начинаются в детском возрасте с пероральных и носовых кровотечений, но диагноз мо-



жет быть впервые установлен во время беременности. Меноррагии являются обычным явлением и могут тяжело поддаваться коррекции [202]. СБС ассоциируется с тромбоцитопенией и большим размером тромбоцитов, что осложняет дифференциацию с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, особенно в том случае, когда количество тромбоцитов менее  $30 \times 10^9$ /л и может варьироваться у одного и того же индивидуума [202].

### 9.1.2 Какова наследственность?

✓ СБС – аутосомно-рецессивное расстройство. В областях с высоким кровным родством может быть разумным протестировать отца, используя проточную цитометрию тромбоцитов для определения поверхностной плотности GP Ib.

#### Уровень доказательств 4

СБС в основном наследуется как аутосомно-рецессивный признак; гетерозиготность обычно протекает бессимптомно. Плод большой матери будет гетерозиготным, если отец не является носителем. В областях с высоким кровным родством может быть разумным протестировать отца с использованием проточной цитометрии тромбоцитов для определения поверхностной плотности GP Ib [206].

### 9.1.3 Каковы материнские риски?

A СБС ассоциируется со значительным риском первичного и вторичного ПК и возникновением гематом. Поэтому менеджмент родов требует тщательного планирования с участием многопрофильной команды.

D Менеджмент в процессе родов должен быть основан на индивидуальной оценке фенотипа.

D Пациентам с кровотечением в анамнезе следует профилактически назначать трансфузию тромбоцитов при родах или перед кесаревым сечением в сочетании с транексамовой кислотой. По возможности тромбоциты должны быть HLA-совместимы для снижения риска аллоиммунизации и рефрактерности тромбоцитов.

D Транексамовую кислоту следует назначать в начале родов и регулярно вводить в послеродовой период до тех пор, пока лохии не станут минимальными.

D Десмопрессин имеет переменную эффективность и вряд ли будет полезен в качестве монотерапии при СБС.

✓ Следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии.

#### Уровень доказательств 2++

В систематическом обзоре литературы были выявлены сообщения о 30 беременностях у 18 женщин. Первичное ПК имело место у 33%, а вторичное – у 40%. Двум женщинам проведена экстренная гистерэктомия, у 15 было необходимо переливание крови [207]. Также сообщалось о раневых гематомах в связи с кесаревым сечением и травмами промежности [208–210].

#### Уровень доказательств 4

В зависимости от индивидуального фенотипа кровотечения требуемое лечение может варьироваться от выжидательной тактики до профилактического переливания тромбоцитов в сочетании с внутривенным введением транексамовой кислоты [204].

В литературе мало сообщений о ведении СБС во время беременности, но отчеты о случаях заболевания и мини-серии случаев показывают, что профилактическое переливание тромбоцитов является предпочтительным в большинстве случаев. Однако переливание тромбоцитов связано с риском аллоиммунизации, и каждое переливание требует тщательного рассмотрения [211].

Наблюдательные исследования и отчеты о случаях продемонстрировали успешное применение транексамовой кислоты при профилактике и лечении кровотечений после ваги-

нальных родов и кесарева сечения с уменьшением кровопотери и необходимости переливания [71].

В некоторых случаях время кровотечения может быть уменьшено с помощью десмопрессина [212, 213], но эффект не является надежным и вряд ли будет достаточным в качестве монотерапии при беременности. При использовании следует обратить внимание на ограничение жидкости в течение следующих 24 часов (см. Раздел 4.9).

Следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии у женщин с СБС даже после лечения с использованием тромбоцитов из-за изменчивости индивидуального ответа и возможности рефрактерности тромбоцитов.

## 9.2 Тромбастения Гланцмана (ТГ)

### 9.2.1 Какова этиология?

✓ Клиницисты должны знать, что ТГ является расстройством функции тромбоцитов с аутосомно-рецессивным типом наследования и часто ассоциируется с тенденцией к тяжелым кровотечениям.

### 9.2.2 Каковы материнские риски?

D ТГ связан со значительным риском кровотечения в родах и ПК, поэтому необходим тщательный план менеджмента.

D Совместимое по системе HLA переливание тромбоцитов и/или рекомбинантный фактор VIIa следует назначать профилактически при родах пациентам с кровотечением в анамнезе. В зависимости от клинической картины могут потребоваться повторные дозы.

✓ Десмопрессин не доказал своей эффективности при ТГ и вряд ли будет полезен.

✓ Транексамовую кислоту следует назначать с началом родовой деятельности и продолжать беспрерывно вводить в послеродовой период до тех пор, пока лохии не станут минимальными.

✓ Следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии.

#### Уровень доказательств 2-

Систематический обзор 40 случаев ТГ при беременности, описанных в литературе, обнаружил антенатальное кровотечение у 50% женщин, первичный ПК – у 34% и вторичный ПК – у 24%. В то время как антенатальное кровотечение, как правило, было легким, послеродовые кровотечения часто были тяжелыми и возникали до 20 дней после родов [214].

#### Уровень доказательств 3

Систематический обзор [214] показал лишь частичный успех при проведении профилактической трансфузии тромбоцитов до родов с развитием ПК у 38% лечившихся женщин по сравнению с 63%, которые не получали тромбоциты. Тромбоциты должны быть HLA-селективными, начинать терапию с одной или двух взрослых доз и дополнительных доз в зависимости от наблюдаемого кровотоечения.

Рекомбинантный фактор VIIa лицензирован для использования у пациентов с ТГ, которые имеют антитела к GP IIb/IIIa и/или HLA, а также с рефрактерностью к переливанию тромбоцитов в прошлом или в настоящее время [215]. Рекомендуемая доза составляет 90 мкг/кг (диапазон 80–120 мкг/кг), введение путем внутривенной инъекции каждые 2 часа (диапазон 1,5–2,5 часа). Для обеспечения гемостаза у пациентов с активным кровотечением следует вводить, по крайней мере, три дозы. Из-за малого количества пациентов с ТГ и рефрактерностью тромбоцитов клинический опыт в этом вопросе ограничен. В соответствии с директивой UKHSCDO с 2006 года рекомбинантный фактор VIIa в сочетании с транексамовой кислотой может помочь уменьшить потребность в переливании тромбоцитов, однако в трех отчетах о случаях не было установлено, что терапия была успешной [214].

**Уровень доказательств 4**

Десмопрессин был опробован у некоторых пациентов с ТГ и может сократить время кровотечения, но его применение не имеет заметной клинической эффективности [216]. Транексамовая кислота может быть полезной как монотерапия, так и в комбинации с тромбоцитами для профилактики или лечения кровотечений.

Следует избегать центральной нейроаксиальной анестезии у женщин с тяжелыми дефектами функции тромбоцитов даже после лечения тромбоцитами из-за неопределенности индивидуального ответа и возможности рефрактерности тромбоцитов.

**9.2.3 Каковы риски для плода?**

- B** Аллоиммунизация у матери к фетальным тромбоцитарным антигенам (GP IIb/IIIa) может вызывать тромбоцитопению у плода, риск ИКК и других кровотечений.
- Если фетально-материнская аллоиммунизация не развивается, нет необходимости в ограничении способов ведения родов.

**Уровень доказательств 4**

Необходимость переливания тромбоцитов приводит к высокой распространенности аллоиммунизации против тромбоцитарного антигена человека или эпитопов HLA с рефрактерностью тромбоцитов и риском фетально-материнской аллоиммунизации [217]. Из описанных 40 беременностей три плода (7%) умерли от ИКК в течение 24–31 недель гестации [214]. Самый высокий риск наблюдается у женщин, которым проводили множественные переливания тромбоцитов, однако может также наблюдаться у женщин, которым не проводили трансфузии.

**9.2.4 Каковы варианты лечения?**

- C** У женщин необходимо следить за наличием тромбоцитарных аллоантител при приеме на учет и на 28-й и 34-й неделе беременности.
- D** Если развивается фетально-материнская аллоиммунизация, в менеджменте должно принимать участие фетальное медицинское отделение с опытом курации таких состояний.
- Амниоцентез с типированием тромбоцитов можно рассматривать в случаях гетерозиготности по отцовской линии.
- B** Если ребенок находится в группе риска гомозиготности ТГ или фетально-материнской аллоиммунной тромбоцитопении (ФМАИ), следует применять ограничения на способ родоразрешения, как и для всех младенцев, которым грозит риск ИКК. Следует избегать использования полостных щипцов, выходных щипцов, вакуум-экстракции, ПКП и ФПЭ. В зависимости от риска можно рассматривать экстренное кесарево сечение.
- D** Неонатальный уход при потенциальной аллоиммунизации требует подсчета тромбоцитов пуповинной крови и отсрочку внутримышечного введения витамина К до получения результатов или до его введения перорально. При сниженном количестве тромбоцитов их подсчет необходимо повторить на 3–5-й день. Трансфузия тромбоцитов должна быть назначена, если количество тромбоцитов меньше  $30 \times 10^9/\text{л}$ .

**Уровень доказательств 2+**

Следует контролировать наличие аллоантител у женщин при постановке на учет и на 28-й и 34-й неделе беременности. Титры антител в настоящее время не измеряют, так как имеются противоречивые доказательства корреляции с риском кровотечений [218, 219]. Повышенные риски у плода

можно ожидать, если у матери наблюдается рефрактерность тромбоцитов или тромбоцитопения плода в анамнезе.

**Уровень доказательств 2++**

Большинство случаев ИКК, связанных с ФМАИ, происходят внутриутробно и при преждевременных родах путем кесарева сечения [222].

**Уровень доказательств 4**

Неонатальная тромбоцитопения при ФМАИ может приводить к болезненным мышечным гематомам от внутримышечных инъекций, а введение витамина К следует отсрочить до исключения диагноза или вводить перорально. Трансфузию тромбоцитов следует проводить, если количество тромбоцитов меньше  $30 \times 10^9/\text{л}$ , или при видимых кровоизлияниях или кровотечениях. Тромбоциты должны быть совместимы по системе АВ0 и резус-фактору D, лишены антител и скринингованы на цитомегаловирус. У младенцев с ФМАИ ответ, вероятно, будет непродолжительным из-за циркулирующих материнских антител. Внутривенный иммуноглобулин может обеспечить более устойчивый ответ, но обычно наблюдается задержка в 24–48 часов до достижения удовлетворительного увеличения количества тромбоцитов [226].

**9.3 Другие врожденные дефекты функции тромбоцитов**

**9.3.1 Каковы терапевтические возможности?**

- Женщины с легкими нарушениями функции тромбоцитов могут потребовать лечения для покрытия родов.
- D** Десмопрессин и/или транексамовую кислоту можно использовать для покрытия родов.
- Транексамовую кислоту следует вводить после родов до тех пор, пока лохии не станут минимальными.
- Центральную нейроаксиальную анестезию следует применять только в том случае, если польза перевешивает риски, а гемостатический дефект был исправлен. Может потребоваться заблаговременное переливание тромбоцитов, а эпидуральный катетер должен быть убран.

**Уровень доказательств 3**

Десмопрессин следует назначать в процессе родов, при наличии тромбоцитов в резерве, если возникнет сильное кровотечение. Антидиуретический эффект десмопрессина требует, чтобы пациент был ограничен в жидкости до 1 литра в течение 24 часов после введения.

**10. Ведение женщин с наследственными нарушениями свертываемости крови, которые требуют прерывания беременности**

- Женщины, у которых есть нарушения со средним или высоким риском кровотечения (Приложение II), требуют мультидисциплинарного менеджмента в отделении с 24-часовым доступом к препаратам крови, факторам свертывания и консультациям специалиста-гематолога.
- Уровни факторов следует измерять у носителей гемофилии, женщин с болезнью фон Виллебранда и у женщин с известным дефицитом факторов (факторы VII, X, XI и XIII) до проведения манипуляций.
- Уровни факторов следует корректировать относительно тем, которые указаны для родов, с проведением лечения, описанного выше, и поддерживать в течение 24 часов после процедуры.
- Кровотечения после процедуры следует внимательно отслеживать, так же, как и проводить стационарное и аналогичное лечение, описанное для послеродового ведения.
- После процедуры пациентка должна иметь доступ к гинекологическим отделениям и центрам гемофилии, поскольку риск кровотечения может оставаться в течение нескольких недель.

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

### Приложение I

| Классификация уровней доказательств  | Класс рекомендаций   |
|--|--|
| <b>1++</b> Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки  | <b>[A]</b> По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++ и непосредственно применимо к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов |
| <b>1+</b> Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки   | <b>[B]</b> Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+  |
| <b>1-</b> Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки   | <b>[C]</b> Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++  |
| <b>2++</b> Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований, или исследования случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений | <b>[D]</b> Уровень доказательств 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+   |
| <b>2+</b> Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений   | <input checked="" type="checkbox"/> Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства   |
| <b>2-</b> Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений  |  |
| <b>3</b> Неаналитические исследования, например, сообщения о случае, серии случаев   |  |
| <b>4</b> Мнение эксперта   |  |

### Приложение II: Стратификация риска материнского кровотечения

| Уровень риска     | Стратификация риска материнского кровотечения  | Предлагаемый менеджмент в родах (и примечания к послеродовому уходу)   |
|-------------------|--|--|
| Высокий риск      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Тип 3 болезни фон Виллебранда</li> <li>– Тяжелые (гомозиготные) редкие коагулопатии</li> <li>– Тяжелые нарушения функции тромбоцитов</li> <li>– Носители гемофилии со значительным кровотечением в анамнезе</li> </ul>  | <p>Адекватная заместительная терапия должна быть назначена после начала родов.</p> <p>Избегайте центральной нейроаксиальной анестезии, если не подтверждена адекватность заместительной терапии.</p> <p>Поддерживайте нормальные уровни, как минимум, 3 дня после родов или 5 дней после кесарева сечения</p>  |
| Средний риск      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Тип 2 болезни фон Виллебранда</li> <li>– Умеренное уменьшение материнского уровня факторов VIII, IX или активности фактора Виллебранда в третьем триместре</li> <li>– Дефицит фактора XI с фенотипом клинического кровотечения</li> </ul>                                     | <p>Адекватная заместительная терапия должна быть назначена после начала родов.</p> <p>Избегайте центральной нейроаксиальной анестезии, если не подтверждена адекватность заместительной терапии.</p> <p>Поддерживайте нормальный уровень, как минимум, 3 дня после родов или 5 дней после кесарева сечения</p> |
| Легкий риск       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Легкая тромбоцитарная дисфункция</li> <li>– Носители гемофилии с уровнем факторов VIII/IX <math>\geq 0,5</math> МЕ/мл в третьем триместре беременности</li> <li>– Тип 1 болезни фон Виллебранда с скорректированной активностью фактора <math>&gt;0,5</math> МЕ/мл</li> </ul> | <p>Обдумать назначение транексамовой кислоты при родах и в послеродовой период</p>   |
| Риск маловероятен | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Редкие коагулопатии без фенотипа кровотечения (например гетерозиготный дефицит факторов V, VII, X, XI)</li> <li>– Дефицит фактора XII (любой тяжести)</li> </ul>  | <p>Никакой заместительной терапии не требуется.</p> <p>Возможно применение центральной нейроаксиальной анестезии</p>   |

*Примечание.* Дисфибриногенемия, как правило, ассоциирована с тромбозом, но может вызвать кровотечение.

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

**Приложение V: Неонатальные риски кровотечений и их ведение**

| Фактор                  | Риск раннего кровотечения при тяжелом дефиците    | Фактор / активность тромбоцитов в норме у новорожденных относительно термина | Диагноз тяжелого и умеренного дефицита   | Диагноз легкого дефицита*  |
|-------------------------|---|--|--|--|
| Фактор VIII             | Частота ИКК 1-4%                                  | Нормальный или слегка увеличенный  | Да   | Возможен при рождении в большинстве случаев, но необходимо повторное тестирование через 3-6 месяцев для подтверждения уровня |
| Фактор IX               | Сообщалось об ИКК                                 | Уменьшенный  | Да   | Тестирование требуется в 3-6 месяцев   |
| Болезнь фон Виллебранда | Сообщалось об ИКК                                 | Увеличенный  | Да при дефицитах типа 3 и некоторых типах 2  | Тестирование не следует проводить до достижения 6-месячного возраста, если нет клинической необходимости                     |
| Фибриноген              | Сообщалось об ИКК и пупочных кровотечениях        | Нормальный или слегка уменьшенный (зависит от оценки)                        | Да   | Обычно возможен при рождении. Подтверждение требуется в возрасте 3-6 месяцев   |
| Фактор II               | Сообщалось об ИКК и пупочных кровотечениях        | Уменьшенный  | Да   | Тестирование требуется в возрасте 3-6 месяцев  |
| Фактор V                | Сообщалось об ИКК                                 | Нормальный или слегка уменьшенный  | Да   | Обычно возможен при рождении. Подтверждение требуется в возрасте 3-6 месяцев   |
| Фактор VII              | Сообщалось об ИКК                                 | Уменьшенный  | Да   | Тестирование требуется в возрасте 3-6 месяцев  |
| Фактор X                | Сообщалось об ИКК и пупочных кровотечениях        | Уменьшенный  | Да   | Тестирование требуется в возрасте 3-6 месяцев  |
| Фактор XI               |   | Уменьшенный  | Да   | Тестирование требуется в возрасте 3-6 месяцев  |
| Фактор XIII             | Сообщалось об ИКК и пупочных кровотечениях        | Уменьшенный  | Да   | Тестирование требуется в возрасте 3-6 месяцев. Легкий дефицит может быть клинически незначимым                               |
| Тромбастения Гланцмана  | Тяжелое кровотечение является относительно редким | Неонатальные тромбоциты обычно гипореактивны                                 | Да. PFA-100 может использоваться для скрининга. Окончательное тестирование – анализ PMG методом проточной цитометрии | Нет данных   |
| Синдром Бернара–Сулье   | Тяжелое кровотечение является редким              | Неонатальные тромбоциты обычно гипореактивны                                 | Да. PFA-100 может использоваться для скрининга. Окончательное тестирование – анализ PMG методом проточной цитометрии | Нет данных   |

*Примечание.* \* – Тестирование при рождении может быть нецелесообразным во всех случаях.



Приложение IV: Стратификация риска кровотечений у плода/новорожденного

| Уровень риска           | Возможный или подтвержденный диагноз плода   | Предлагаемое управление родами   |
|-------------------------|--|--|
| Высокий риск            | – Мальчики с тяжелой и средней гемофилией А или В<br>– Болезнь фон Виллебранда тип 3<br>– Тяжелые (гомозиготные) редкие коагулопатии или тяжелые тромбоцитарные расстройства                         | Рассмотрение амниоцентеза в третьем триместре для диагностики болезни. Обсудите способ родов, принимая во внимание факторы матери и плода, но избегайте использования щипцов, вакуум-экстракции, FBS, FSE и наружного акушерского поворота.<br>Образец пуповинной крови для анализа.<br>Витамин К перорально, если только результат не является нормальным |
| Средний риск            | – Мальчики с легкой гемофилией А или В<br>– Тип 2 WVD  | Рассмотрение амниоцентеза в третьем триместре для диагностики болезни. Избегайте использования щипцов, вакуум-экстракции и наружного акушерского поворота.<br>Разумное использование FBS и FSE<br>Образец пуповинной крови для анализа.<br>Витамин К перорально, если только результат не является нормальным  |
| Легкий риск             | – Клинически умеренный или тяжелый тип 1 WVD в семье<br>– Плоды женского пола, которые являются обязательными/возможными носителями тяжелой гемофилии В<br>– Легкие нарушения тромбоцитарной функции | Избегайте вакуумной экстракции и наружного акушерского поворота.<br>Разумное использование FBS и FSE   |
| Вряд ли существует риск | – Клинически умеренный тип 1 WVD в семье<br>– Все остальные обязательные/возможные носители гемофилии женского пола<br>– Гетерозиготные редкие коагулопатии  | Никаких специальных мер предосторожности не нужно  |

Примечания: FBS – забор крови плода; FSE – инвазивный мониторинг состояния плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bowen DJ. Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Mol Pathol* 2002;55:127–44.
- Wacey AJ, Tuddenham EG. Mutation databases on the Web. *J Med Genet* 1998;35:529–33.
- de Brasi C, El-Maarri O, Perry DJ, Oldenburg J, Pezeshkpoor B, Goodeve A. Genetic testing in bleeding disorders. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:54–8.
- Kasper CK, Lin JC. Prevalence of sporadic and familial haemophilia. *Haemophilia* 2007;13:90–2.
- Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010;149:498–507.
- Miesbach W, Alesci S, Geisen C, Oldenburg J. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17: 246–51.
- Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated haemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010;8:1256–65.
- Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Friends AH, van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108:52–6.
- Renault NK, Dyack S, Dobson MJ, Costa T, Lam WL, Greer WL. Heritable skewed X-chromosome inactivation leads to haemophilia A expression in heterozygous females. *Eur J Hum Genet* 2007;15:628–37.
- Orstavik KH, Scheibel E, Ingerslev J, Schwartz M. Absence of correlation between X chromosome inactivation pattern and plasma concentration of factor VIII and factor IX in carriers of haemophilia A and B. *Thromb Haemost* 2000;83:433–7.
- Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14: 56–64.
- Sachs BP, Acker D, Tuomala R, Brown E. The incidence of symptomatic intracranial hemorrhage in term appropriate-for-gestation-age infants. *Clin Pediatr (Phila)* 1987;26:355–8.
- Hanigan WC, Powell FC, Miller TC, Wright RM. Symptomatic intracranial haemorrhage in full-term infants. *Childs Nerv Syst* 1995;11:698–707.
- Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999; 341:1709–14.
- Hughes CA, Harley EH, Milmo G, Bala R, Martorella A. Birth trauma in the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:193–9.
- Mosavat SA, Zamani M. The incidence of birth trauma among live born term neonates at a referral hospital in Rafsanjan, Iran. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:337–9.
- Ljung RC, Sjörin E. Origino mutation-insporadiccasesof haemophilia A. *Br J Haematol* 1999;106:870–4.
- Yoffe G, Buchanan GR. Intracranial hemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. *J Pediatr* 1988;113:333–6.
- Klinge J, Auberger K, Auerswald G, Brackmann HH, Mauz-Korholz C, Kreuz W. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S162–5.
- Revel-Vilk S, Golomb MR, Achonu C, Stain AM, Armstrong D, Barnes MA, et al. Effect of intracranial bleeds on the health and quality of life of boys with hemophilia. *J Pediatr* 2004;144:490–5.
- MacLean PE, Fijnvandraat K, Beijlevelt M, Peters M. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:560–4.
- Tarantino MD, Gupta SL, Brusky RM. The incidence and outcome of intracranial haemorrhage in newborns with haemophilia: analysis of the Nationwide Inpatient Sample database. *Haemophilia* 2007;13:380–2.
- Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, Presley R, Shapiro A, Gill J, et al.; Haemophilia Treatment Center Network Investigation. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia* 2009;15:1281–90.
- Kenet G, Chan AKC, Soucie JM, Kulkarni R. Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:168–75.
- Richards M, Lavigne Lissalde G, Combescure C, Batorova A, Dolan G, Fischer K, et al.; European Haemophilia Treatment and Standardization Board. Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:374–82.
- Davies J, Kadir RA. Mode of delivery and cranial bleeding in newborns with haemophilia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Haemophilia* 2016;22:32–8.
- Chalmers E, Williams M, Brennan J, Liesner R, Collins P, Richards M; Paediatric Working Party of United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol* 2011; 154: 208–15.
- Kulkarni R, Ponder KP, James AH, Soucie JM, Koerper M, Hoots WK, et al. Unresolved issues in diagnosis and management of inherited bleeding disorders in the perinatal period: a White Paper of the Perinatal Task Force of the Medical

- and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation, USA. *Haemophilia* 2006;12:205–11.
29. Maternal obesity and maternal health [www.noo.org.uk/NOO\_about\_obesity/maternal\_obesity/maternalhealth]. Accessed 2015 Oct 7.
30. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Pre-implantation Genetic Diagnosis (PGD). Leeds: NHS England, 2014 [www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/04/e01-med-gen-0414.pdf]. Accessed 2016 Jun 15.
31. Fernandez RM, Pecina A, Sanchez B, Lozano-Arana MD, Garcia-Lozano JC, Perez-Garrido R, et al. Experience of preimplantation genetic diagnosis for hemophilia at the University Hospital Virgen Del Rocío in Spain: technical and clinical overview. *Biomed Res Int* 2015;2015:406096.
32. Kadir RA, Sabin CA, Goldman E, Pollard D, Economides DL, Lee CA. Reproductive choices of women in families with haemophilia. *Haemophilia* 2000;6:33–40.
33. Tengborn L, Blomback M, Berntorp E. Tranexamic acid drug still going strong and making a revival. *Thromb Res* 2015;135:231–42.
34. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. *Brit J Haematol* 1981;47:283–93.
35. Kaufmann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost* 2003;1:682–9.
36. Leissinger C, Carcao M, Gill JC, Jourmeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 2014;20:158–67.
37. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18:25–33.
38. Street AM, Ljung R, Lavery SA. Management of carriers and babies with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14 Suppl 3:181–7.
39. Abdul-Kadir R, Davies J, Halimeh S, Chi C. Advances in pregnancy management in carriers of hemophilia. *J Appl Hematol* 2013;4:125.
40. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;105:3382.
41. Knofler R, Koscielny J, Tauer JT, Huhn B, Gneuss A, Kuhlisch E, et al. Desmopressin testing in haemophilia A patients and carriers: results of a multi centre survey. *Hamostaseologie* 2012;32:271–5.
42. Dunkley SM, Russell SJ, Rowell JA, Barnes CD, Baker RI, Sarson MI, et al.; Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. A consensus statement on the management of pregnancy and delivery in women who are carriers of or have bleeding disorders. *Med J Aust* 2009;191:460–3.
43. Grootsholten K, Kok M, Oei SG, Mol BW, van der Post JA. External cephalic version-related risks: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;112:1143–51.
44. Kok M, Cnossen J, Gravendeel L, van der Post J, Opmeer B, Mol BW. Clinical factors to predict the outcome of external cephalic version: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:630.e1–7; discussion e1–5.
45. Altisent C, Martorell M, Vidal F, Sanchez MA, Parra R. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant: further considerations. *Haemophilia* 2011;17:818–9.
46. Ljung R. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is vaginal delivery. *Haemophilia* 2010;16:415–9.
47. Madan B, Street AM. What is the optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant-vaginal delivery or caesarean delivery. *Haemophilia* 2010;16:425–6.
48. James AH, Hoots K. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery. *Haemophilia* 2010;16:420–4.
49. Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, Tengborn L. Normal vaginal delivery is to be recommended for hemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr* 1994;83:609–11.
50. Nazir HF, Al Lawati T, Beshlawi I, AlSharidah S, Elshinawy M, Alkasim F, et al. Mode of delivery and risk of intracranial haemorrhage in newborns with severe haemophilia A: a multicentre study in Gulf region. *Haemophilia* 2016;22:e134–8.
51. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chaddock WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates. Causes and management. *Am J Dis Child* 1989;143:1107–10.
52. Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:803–10.
53. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Caesarean Section. Consent Advice No. 7. London: RCOG; 2009.
54. Marshall NE, Fu R, Guise JM. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:262.e1–8.
55. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008;336:85–7.
56. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:101–6.
57. Smith GC, Wood AM, White IR, Pell JP, Cameron AD, Dobbie R. Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2004;89:956–60.
58. Bouvain M, Marcoux S, Bureau M, Fortier M, Fraser W. Risks of induction of labour in uncomplicated term pregnancies. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:131–8.
59. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG* 2011;118:578–88.
60. Modanlou H, Smith E, Paul RH, Hon EH. Complications of fetal blood sampling during labor. The pediatrician should always be informed when scalp samples have been taken. *Clin Pediatr (Phila)* 1973;12:603–6.
61. Sabir H, Stannigel H, Schwarz A, Hoehn T. Perinatal hemorrhagic shock after fetal scalp blood sampling. *Obstet Gynecol* 2010;115:419–20.
62. Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. How long is too long: does a prolonged second stage of labor in nulliparous women affect maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:933–8.
63. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med* 2014;9:407–10.
64. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA; Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009;102:179–90.
65. Ruppen W, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Incidence of epidural haematoma and neurological injury in cardiovascular patients with epidural analgesia/anaesthesia: systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2006;6:10.
66. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg* 2009;109:648–60.
67. Working Party; Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland, The Obstetric Anaesthetists' Association, Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia* 2013;68:966–72.
68. Evans D, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *Br Med J* 1990;300:1694–5.
69. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6): CD007872.
70. Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, Deruelle P, Dreyfus M, Perrotin F, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2015;114:576–87.
71. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:503–16.
72. Stooft SC, van Steenberg HW, Zwagemaker A, Sanders YV, Cannegieter SC, Duvetkot JJ, et al. Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey. *Haemophilia* 2015;21:505–12.
73. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. Green-top Guideline No. 52. London: RCOG; 2009.
74. Chi C, Shiltagh N, Kingman CE, Economides DL, Lee CA, Kadir RA. Identification and management of women with inherited bleeding disorders: a survey of obstetricians and gynaecologists in the United Kingdom. *Haemophilia* 2006;12:405–12.
75. Chi C, Bapir M, Lee CA, Kadir RA. Puerperal loss (lochia) in women with or without inherited bleeding disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2001;203:56.e1–5.
76. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;72:1651–7.
77. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001;112:264–74.
78. Jørgensen FS, Felding P, Vinther S, Andersen GE. Vitamin K to neonates. Peroral versus intramuscular administration. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:304–7.
79. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:160–74.
80. Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood* 2015;125:2029–37.
81. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167:453–65.
82. Eikenboom J, Van Marion V, Putter

- H, Goodeve A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Linkage analysis in families diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD. *J Thromb Haemost* 2006;4:774–82.
83. James PD, Paterson AD, Notley C, Cameron C, Hegadorn C, Tinlin S, et al. Genetic linkage and association analysis in type 1 von Willebrand disease: results from the Canadian type 1 VWD study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 783–92.
84. Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, Rodeghiero F, Federici AB, Battle J, et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMMD-1VWD). *Blood* 2007; 109: 112–21. Erratum 2008; 111: 3299–300.
85. Ranger A, Manning RA, Lyall H, Laffan MA, Millar CM. Pregnancy in type 2B VWD: a case series. *Haemophilia* 2012;18:406–12.
86. Biguzzi E, Siboni SM, Ossola MW, Zaina B, Migliorini AC, Peyvandi F. Management of pregnancy in type 2B von Willebrand disease: case report and literature overview. *Haemophilia* 2015;21:e98–103.
87. Kasatkar P, Shetty S, Ghosh K. Prenatal diagnosis in severe von Willebrand disease families from India using combination of phenotypic and genotypic assays. *Prenat Diagn* 2014; 34: 377–81.
88. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52:176–82.
89. Ramasahoye BH, Davies SV, Dasani H, Pearson JF. Obstetric management in von Willebrand's disease: a report of 24 pregnancies and a review of the literature. *Haemophilia* 1995;1:140–4.
90. Conti M, Mari D, Conti E, Muggiasca ML, Mannucci PM. Pregnancy in women with different types of von Willebrand disease. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 282–5.
91. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:314–21.
92. Huq FY, Kulkarni A, Agbim EC, Riddell A, Tuddenham E, Kadir RA. Changes in the levels of factor VIII and von Willebrand factor in the puerperium. *Haemophilia* 2012;18:241–5.
93. Sanchez-Luceros A, Meschengieser SS, Marchese C, Votta R, Casais P, Woods AI, et al. Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:647–51.
94. Mahieu B, Jacobs N, Mahieu S, Naelaerts K, Vertessen F, Weyler J, et al. Haemostatic changes and acquired activated protein C resistance in normal pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:685–8.
95. Kjellberg U, Andersson NE, Rosén S, Tengborn L, Hellgren M. Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14: 647–51.
96. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2007;5:1165–9.
97. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnson M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70:165–72.
98. Labarque V, Stain AM, Blanchette V, Kahr WH, Carcao MD. Intracranial haemorrhage in von Willebrand disease: a report of six cases. *Haemophilia* 2013; 19: 602–6.
99. Chalmers E, Alamelu J, Collins P, Mathias M, Payne J, Richards M, et al. on behalf of the Paediatric and Rare Disorders Working Parties of UKHCDO. Intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders in the UK 2003–2013. *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 2:243.
100. Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BA, Meijer K, van der Bom JG, Cnossen MH, et al.; WiN study group. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost* 2014;12:1066–75.
101. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al.; ISTH/SSC joint WWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardised questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2063–5.
102. Rydz N, James PD. The evolution and value of bleeding assessment tools. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2223–9.
103. Chen YC, Chao TY, Cheng SN, Hu SH, Lius JY. Prevalence of von Willebrand disease in women with iron deficiency anaemia and menorrhagia in Taiwan. *Haemophilia* 2008;14:768–74.
104. Rae C, Furlong W, Horsman J, Pullenayegum E, Demers C, St-Louis J, et al. Bleeding disorders, menorrhagia and iron deficiency: impacts on health-related quality of life. *Haemophilia* 2013;19:385–91.
105. Leone G, Moneta E, Papparati G, Boni P. Letter: Von Willebrand's disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1975;293:456.
106. Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand's disease and different von Willebrand factor mutations. *Haematologica* 2010;95:963–9.
107. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53:450–5.
108. Rodeghiero F, Castaman G, Di Bona E, Ruggeri M. Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand's disease and hemophilia A. *Blood* 1989;74: 1997–2000.
109. Castaman G, Rodeghiero F, Tosetto A, Cappelletti A, Baudo F, Eikenboom JC, et al. Hemorrhagic symptoms and bleeding risk in obligatory carriers of type 3 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2164–9.
110. Holmberg L, Nilsson IM, Borge L, Gunnarson M, Sjöström E. Platelet aggregation induced by 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in Type IIB von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 1983;309:816–21.
111. Bond L, Bevan D. Myocardial infarction in a patient with hemophilia treated with DDAVP. *N Engl J Med* 1988;318:121.
112. Bymes JJ, Lacarda A, Moake JL. Thrombosis following desmopressin for uremic bleeding. *Am J Hematol* 1988;28:63–5.
113. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82:87–93.
114. Goudemand J, Negrier C, Ounnoughene N, Sultan Y. Clinical management of patients with von Willebrand's disease with a VHP WWF concentrate: the French experience. *Haemophilia* 1998;4 Suppl 3:48–52.
115. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost* 2007;5:1115–24.
116. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, Baronciani L, Bucciarelli P, Canciani MT, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. *Blood* 2009; 113: 526–34.
117. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171–232.
118. Chi C, Lee CA, England A, Hingorani J, Paintsil J, Kadir RA. Obstetric analgesia and anaesthesia in women with inherited bleeding disorders. *Thromb Haemost* 2009; 101: 1104–11.
119. Silwer J. von Willebrand's disease in Sweden. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1973;238:1–159.
120. Cyklo-f 500 mg film coated tablets [www.medicines.org.uk/emc/medicine/27753]. Accessed 2015 Oct 7.
121. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Clinical Guidance. Contraception After Pregnancy. London: FSRH; 2017.
122. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243–52.
123. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdhary P, Grainger J, et al.; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167:304–26.
124. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* 2002;8:308–21.
125. Seligsohn U. Factor XI deficiency. *Thromb Haemost* 1993;70:68–71.
126. Seligsohn U. High gene frequency of factor XI (PTA) deficiency in Ashkenazi Jews. *Blood* 1978; 51: 1223–8.
127. Shpilberg O, Peretz H, Zivelin A, Yativ R, Chetrit A, Kulka T, et al. One of the two common mutations causing factor XI deficiency in Ashkenazi Jews (type II) is also prevalent in Iraqi Jews, who represent the ancient gene pool of Jews. *Blood* 1995;85:429–32.
128. Tavori S, Brenner B, Tatarsky I. The effect of combined factor XI deficiency with von Willebrand factor abnormalities on haemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1990;63:36–8.
129. Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EG. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds—a clinical and laboratory study. *Thromb Haemost* 1995; 73: 194–202.
130. Von dem Borne PA, Bajzar L, Meijers JC, Nesheim ME, Bouma BN. Thrombin-mediated activation of factor XI results in a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-dependent inhibition of fibrinolysis. *J Clin Invest* 1997; 99: 2323–7.
131. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10:615–21.
132. Salomon O, Steinberg DM, Seligshon U. Variable bleeding manifes-



- tations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia* 2006;12:490–3.
133. Bolton-Maggs PH, Young Wan-Yin B, McCraw AH, Slack J, Kernoff PB. Inheritance and bleeding in factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1988;69:521–8.
134. Bolton-Maggs PH. Factor XI deficiency—resolving the enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;1:97–105.
135. Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:141–54.
136. Myers B, Pavord S, Kean L, Hill M, Dolan G. Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency. *BJOG* 2007;114:643–6.
137. Salomon O, Steinberg DM, Tamarin I, Zivelin A, Seligsohn U. Plasma replacement therapy during labor is not mandatory for women with severe factor XI deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:37–41.
138. Chi C, Kulkarni A, Lee CA, Kadir RA. The obstetric experience of women with factor XI deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1095–100.
139. Myers B, Neal R, Curry N, Kadir R, Pavord S. Blood group, bleeding phenotype and post-partum haemorrhage in factor XI-deficient women. *International Society on Thrombosis and Haemostasis 2015 Congress, 20–25 June 2015, Toronto, Canada. Poster 175.*
140. Bolton-Maggs PH, Colvin BT, Satchi G, Lee CA, Lucas GS. Thrombogenic potential of factor XI concentrate. *Lancet* 1994;344:748–9.
141. Mannucci PM, Bauer KA, Santagostino E, Faioni E, Barzegar S, Coppola R, et al. Activation of the coagulation cascade after infusion of a factor XI concentrate in congenitally deficient patients. *Blood* 1994;84:1314–9.
142. Bolton-Maggs P, Goudemand J, Hermans C, Makris M, de Moerloose P. FXI concentrate use and the risk of thrombosis. *Haemophilia* 2014; 20:e349–51.
143. Riddell A, Abdul-Kadir R, Pollard D, Tuddenham E, Gomez K. Monitoring low dose recombinant factor VIIa therapy in patients with severe factor XI deficiency undergoing surgery. *Thromb Haemost* 2011;106:521–7.
144. Salomon O, Zivelin A, Linnat T, Dardik R, Loewenthal R, Avishai O, et al. Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. *Blood* 2003;101:4783–8.
145. Linnat T, Tamarin I, Mor Y, Winckler H, Horowitz Z, Korianski Y, et al. Recombinant activated factor VII and tranexamic acid are haemostatically effective during major surgery in factor XI-deficient patients with inhibitor antibodies. *Thromb Haemost* 2009; 102:487–92.
146. Ginsberg SS, Clyne LP, McPhedran P, Duffy TP, Hanson T. Successful childbirth by a patient with congenital factor XI deficiency and an acquired inhibitor. *Br J Haematol* 1993;84: 172–4.
147. Bolton-Maggs PH. Treatment of Hemophilia: Factor XI deficiency and its management. 3rd ed. Montr eal, Quebec: World Federation of Hemophilia; 2008 [www.exodontia.info/files/Treatment\_of\_H\_mophilia\_2008\_Factor\_XI\_D\_efficency\_Its\_Management.pdf]. Accessed 2016 Jul 26.
148. O'Connell NM, Pascoe GM, Riddell AR, Brown SA, Perry DJ, Lee CA. Prevention of surgical bleeding with recombinant factor VIIa in patients with factor XI deficiency. *Blood* 2002; 100:697a.
149. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard DA, Hinchcliffe-Wood A, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006; 12:301–36.
150. Singh A, Harnett MJ, Connors JM, Camann WR. Factor XI deficiency and obstetrical anesthesia. *Anesth Analg* 2009;108:1882–5.
151. Reuveni A, Orbach-Zinger S, Eidelman LA, Ginosa Y, Ioscovich A. Peripartum anesthetic management of patients with Factor XI deficiency. *J Perinat Med* 2013;42:295–300.
152. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10:593–628.
153. Herrmann FH, Auerswald G, Ruiz-Saez A, Navarrete M, Pollmann H, Lopaciuk S, et al.; Greifswald Factor X Deficiency Study Group. Factor X deficiency: clinical manifestation of 102 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 10 gene. *Haemophilia* 2006;12:479–89.
154. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015;125:2052–61.
155. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM; North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004;2:248–56.
156. Ivaskevicius V, Biswas A, Bevans C, Schroeder V, Kohler HP, Rott H, et al. Identification of eight novel coagulation factor XIII subunit A mutations: implied consequences for structure and function. *Haematologica* 2010;95:956–62.
157. Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2006; 12: 413–6.
158. Konje JC, Murphy P, de Chazal R, Davidson A, Taylor D. Severe factor X deficiency and successful pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:910–1.
159. Condie RG. A serial study of coagulation factors XII, XI and X in plasma in normal pregnancy and in pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:636–9.
160. Sharief LA, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia* 2013;19: e349–57.
161. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, Bjørnsen S, Ueland T, Pripp AH, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20: 369–75.
162. Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, et al.; International Factor VII Deficiency Study Group. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005; 93:481–7.
163. Catanzarite VA, Novotny WF, Cousins LM, Schneider JM. Pregnancies in a patient with congenital absence of prothrombin activity: case report. *Am J Perinatol* 1997;14:135–8.
164. Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999;82:1207–14.
165. Lak M, Sharifian R, Peyvandi F, Mannucci PM. Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients. *Br J Haematol* 1998;103:1067–9.
166. Noia G, De Carolis S, De Stefano V, Ferrazzani S, De Santis L, Carducci B, et al. Factor V deficiency in pregnancy complicated by Rh immunization and placenta previa. A case report and review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:890–2.
167. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008; 14:671–84.
168. Girolami A, Scandellari R, Lombardi AM, Girolami B, Bortoletto E, Zanon E. Pregnancy and oral contraceptives in factor V deficiency: a study of 22 patients (five homozygotes and 17 heterozygotes) and review of the literature. *Haemophilia* 2005;11:26–30.
169. Coppola A, Maruotti GM, Feola G, Catalano A, Quaglia F, Tomaiuolo M, et al. Management of patients with factor V deficiency: open issues from the challenging history of a woman with anaphylactic transfusion reactions. *Haemophilia* 2010;16: 560–3.
170. Di Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia* 2001;7 Suppl 1: 16–22.
171. Herrmann FH, Wulff K, Auerswald G, Schulman S, Astermark J, Batorova A, et al.; Greifswald Factor FVII Deficiency Study Group. Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. *Haemophilia* 2009;15:267–80.
172. Bernardi F, Dolce A, Pinotti M, Shapiro AD, Santagostino E, Peyvandi F, et al.; International Factor VII Deficiency Study Group. Major differences in bleeding symptoms between factor VII deficiency and hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2009;7:774–9.
173. Di Minno MN, Dolce A, Mariani G; STER Study Group. Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited FVII deficiency. *Thromb Haemost* 2013; 109:1051–9.
174. Fadel HE, Krauss JS. Factor VII deficiency and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;73:453–4.
175. Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:990–1005.
176. Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Reding MT. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency. *Haemophilia* 2013;19:827–32.
177. Girolami A, Randi ML, Ruzzon E, Lombardi AM, Girolami B, Fabris F. Pregnancy and oral contraceptives in congenital bleeding disorders of the vitamin K-dependent coagulation factors. *Acta Haematol* 2006;115:58–63.
178. Nance D, Josephson NC, Paulyson-Nunez K, James AH. Factor X deficiency and pregnancy: preconception counselling and therapeutic options. *Haemophilia* 2012; 18: e277–85.
179. Kumar M, Mehta P. Congenital coagulopathies and pregnancy: report of four pregnancies in a factor X-deficient woman. *Am J Hematol* 1994;46:241–4.
180. Burrows RF, Ray JG, Burrows EA. Bleeding risk and reproductive capacity among patients with factor XIII deficiency: a case presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:103–8.
181. Nugent D. Corifact TM/Fibrogammin P in the prophylactic treatment of hereditary factor XIII deficiency: results of a prospective, multicenter, open-label study. *Thromb Res* 2012;130 Suppl 2:S12–4.
182. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D.



- Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood* 2012; 119: 5111–7.
183. Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:255–60.
184. Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. *Br J Haematol* 1999; 107: 468–84.
185. Mannucci PM. Bleeding symptoms in heterozygous factor XIII [corrected] deficiency. *Haematologica* 2010;95:e6.
186. Seligsohn U, Zivelin A, Zwing E. Combined factor V and factor VIII deficiency among non-Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1982;307:1191–5.
187. Peyvandi F, Tuddenham EG, Akhtari AM, Lak M, Mannucci PM. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol* 1998;100:773–6.
188. Oukkache B, El Graoui O, Zafad S. Combined factor V and VIII deficiency and pregnancy. *Int J Hematol* 2012; 96: 786–8.
189. Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol* 1999; 107: 204–6.
190. Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1634–7.
191. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995;73:151–61.
192. Miesbach W, Scharer I, Henschen A, Neerman-Arbez M, Spitzer S, Galanakis D. Inherited dysfibrinogenemia: clinical phenotypes associated with five different fibrinogen structure defects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:35–40.
193. de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:585–95.
194. Shapiro SE, Phillips E, Manning RA, Morse CV, Murden SL, Laffan MA, et al. Clinical phenotype, laboratory features and genotype of 35 patients with heritable dysfibrinogenemia. *Br J Haematol* 2013;160:220–7.
195. Goodwin TM. Congenital hypofibrinogenemia in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:157–61.
196. Yamanaka Y, Takeuchi K, Sugimoto M, Sato A, Nakago S, Maruo T. Dysfibrinogenemia during pregnancy treated successfully with fibrinogen. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:972–3.
197. Roqu e H, Stephenson C, Lee MJ, Funai EF, Popiolek D, Kim E, et al. Pregnancy-related thrombosis in a woman with congenital afibrinogenemia: a report of two successful pregnancies. *Am J Hematol* 2004;76:267–70.
198. Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost* 2011;9:1687–704.
199. Mensah P, Oppenheimer C, Watson C, Pavord S. Congenital afibrinogenemia in pregnancy. *Haemophilia* 2011;17:167–8.
200. Munoz J, Schering J, Lambing A, Neal S, Goyert G, Green PM, et al. The dilemma of inherited dysfibrinogenemia during pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:775–7.
201. Franchini M, Raffaelli R, Musola M, Memmo A, Poli G, Franchi M, et al. Management of inherited dysfibrinogenemia during pregnancy: a description of four consecutive cases. *Ann Hematol* 2007;86:693–4.
202. Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998; 91: 4397–418.
203. Prabu P, Parapia LA. Bernard-Soulier syndrome in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 2006;28:198–201.
204. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Leisner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006;135:603–33.
205. Kunishima S, Kamiya T, Saito H. Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. *Int J Hematol* 2002;76:319–27.
206. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol* 2011; 155: 30–44.
207. Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, Otomewo O, Tuddenham EG, Kadir RA. Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. *Haemophilia* 2010;16:584–91.
208. Michalas S, Malamitsi-Puchner A, Tseveren H. Pregnancy and delivery in Bernard-Soulier syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:185–6.
209. Heslop HE, Hickton CM, Laird E, Tait JD, Doig JR, Beard EJ. Twin pregnancy and parturition in a patient with the Bernard Soulier syndrome. *Scand J Haematol* 1986;37:71–3.
210. Zafar S, Sultana S, Iqbal W, Bhatti FA, Khanam Akhtar KA, Muhammed A, et al. Pregnancy Outcome in Bernard-Soulier Syndrome Complicated by Preeclampsia. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2007;8:324–6.
211. Stroncek DF, Rebullia P. Platelet transfusions. *Lancet* 2007;370:427–38.
212. Waldenstrom E, Holmberg L, Axelsson U, Winqvist I, Nilsson IM. Bernard-Soulier syndrome in two Swedish families: effect of DDAVP on bleeding time. *Eur J Haematol* 1991; 46:182–7.
213. Cattaneo M. Desmopressin in the treatment of patients with defects of platelet function. *Haematologica* 2002; 87: 1122–4.
214. Siddiq S, Clark A, Mumford A. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia* 2011; 17: e 858–69.
215. Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004;104:3858–64.
216. Coppola A, Di Minno G. Desmopressin in inherited disorders of platelet function. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 1:31–9.
217. Santoro C, Rago A, Biondo F, Conti L, Pulcinelli F, Laurenti L, et al. Prevalence of allo-immunization anti-HLA and anti-integrin alphaIIb beta3 in Glanzmann Thrombasthenia patients. *Haemophilia* 2010;16:805–12.
218. Ghevaert C, Campbell K, Stafford P, Metcalfe P, Casbard A, Smith GA, et al. HPA-1a antibody potency and bioactivity do not predict severity of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2007; 47:1296–305.
219. Killie MK, Husebekk A, Kaplan C, Taaning E, Skogen B. Maternal human platelet antigen-1a antibody level correlates with the platelet count in the newborns: a retrospective study. *Transfusion* 2007; 47:55–8.
220. Radder CM, Brand A, Kanhai HH. A less invasive treatment strategy to prevent intracranial hemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 683–8.
221. Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ Jr, Bussell JB, McFarland JG, Saade GR. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a management algorithm based on risk stratification. *Obstet Gynecol* 2011;118:1157–63.
222. Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, Roberts DJ, Bussell JB, Murphy MF. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5): CD004226.
223. Seligsohn U, Mibashan RS, Rodeck CH, Nicolaidis KH, Millar DS, Coller BS. Prenatal diagnosis of Glanzmann's thrombasthenia. *Lancet* 1985;28:1419.
224. French DL, Coller BS, Usher S, Berkowitz R, Eng C, Seligsohn U, et al. Prenatal diagnosis of Glanzmann thrombasthenia using the polymorphic markers BRCA1 and THRA1 on chromosome 17. *Br J Haematol* 1998;102:582–7.
225. Srivastava A, Usher S, Nelson EJ, Jayandharan G, Shaji RV, Chandy M, et al. Prenatal diagnosis of Glanzmann thrombasthenia. *Natl Med J India* 2003; 16:207–8.
226. van der Lugt NM, van Kampen A, Walther FJ, Brand A, Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2013;105:236–43.
227. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2010; 149: 813–23.
228. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:627–36.
229. Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998;62:768–75.
230. Hill M, Finning K, Martin P, Hogg J, Meaney C, Norbury G, et al. Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice. *Clin Genet* 2011;80:68–75.
231. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia* 2013;19:904–7.
232. Keeney S, Sempasa B, Sutherland M, Cumming A, Hay C, Nash M, et al. Management of delivery options informed by third trimester amniocentesis for inherited bleeding disorders – a single centre experience. *Br J Haematol* 2014;165 Suppl 1:45. Abstract 103.
233. Geraedts G, De Wert GM. Preimplantation genetic diagnosis. *Clin Genet* 2009; 76:315–25.
234. Michaelides K, Tuddenham EG, Turner C, Lavender B, Lavery SA. Live birth following the first mutation specific pre-implantation genetic diagnosis for haemophilia A. *Thromb Haemost* 2006; 95: 373–9.
235. Sanchez-Garcia JF, Gallardo D, Navarro J, Marquez C, Gris JM, S anchez MA, et al. A versatile strategy for preimplantation genetic diagnosis of haemophilia A based on F8-gene sequencing. *Thromb Haemost* 2006; 96:839–45.
236. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303–7.
237. Laurie AD, Hill AM, Haraway JR, Fellows AP, Phillipson GT, Benny PS, et al. Preimplantation genetic diagnosis for hemophilia A using indirect linkage analysis and direct genotyping approaches. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 783–9.
238. Tsui NB, Kadir RA, Chan KC, Chi C, Mellars G, Tuddenham EG, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of haemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA. *Blood* 2011; 117:3684–91.

# Гормональний статус пацієнток після хірургічного лікування фіброзно-кістозної мастопатії та можливості його корекції

Ю.Я. Присташ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Мета дослідження:** вивчення ефективності застосування Мастодинону за показаннями у підвищених дозах у порівнянні зі стандартною дозою.

**Матеріали та методи.** Були проаналізовані дані 60 пацієнток після хірургічного лікування фіброзно-кістозної мастопатії. Залежно від післяопераційної терапії, яку отримували хворі, вони були розподілені на три групи. Група I (n=20): хворі спостерігались згідно зі стандартами, встановленими у мамологічній практиці, та не отримували спеціальних засобів, які впливають на гормональний гомеостаз. Група II (n=20): крім спостереження хворі отримували препарат Мастодинон® (1 таблетка або 30 крапель 2 рази на добу) протягом 6 міс. Група III (n=20): пацієнтки отримували для післяопераційної реабілітації Мастодинон® у подвійній дозі (2 таблетки або 60 крапель 2 рази на добу) протягом 6 міс.

**Результати.** Хірургічне лікування без консервативної терапії ліквідує тільки органічні зміни у грудних залозах (ГЗ), але гормональні порушення, що призвели до патолого-гістологічних змін тканин ГЗ, продовжують існувати протягом тривалого часу і можуть призвести до повторних вузлуотворювань. У 25% групи I хворих протягом 2 років виконували повторні секторальні резекції з приводу рецидиву вузлуотворення. Використання препарату Мастодинон® у стандартних дозах (група II) для післяопераційної реабілітації сприяє значному покращенню гормонального гомеостазу (нормалізація рівня пролактину, естрадіолу та прогестерону), зниженню ступеня циклічної мастодинії на 24,7 мм за даними візуально-аналогової шкали (ВАШ) та покращенню УЗ-картини ГЗ у 75% хворих. Найбільш яскраво позитивний вплив такого підходу до реабілітації після етапу хірургічного лікування відзначено за використання Мастодинону у подвійних дозах (2 таблетки або 60 крапель 2 рази на добу) у групі III. У цих пацієнток ступінь зниження циклічної мастодинії становив 30 мм за ВАШ та позитивні зміни у тканинах ГЗ було відзначено у 85% хворих. Але найвищу частоту небажаних явищ також відзначено у групі III, хоча вони були тимчасового характеру і не потребували відміни препарату чи зниження дози.

**Заключення.** Незважаючи на наявність побічних ефектів, які мали нетривалий перебіг і у групі із застосуванням подвійної дози Мастодинону, наше дослідження засвідчило кращі результати такого лікування, ніж при застосуванні стандартних доз, більш швидкий і стійкий терапевтичний ефект. Ураховуючи отримані результати, можна стверджувати, що вживання підвищених доз Мастодинону можна рекомендувати пацієнткам для лікування мастопатії.

Для більш повного вивчення такого важливого аспекту, як переносимість підвищених доз Мастодинону, доцільно проведення більш масштабних досліджень з урахуванням лікарської форми та застосування інших препаратів.

**Ключові слова:** мастопатія, післяопераційна реабілітація, Мастодинон®, мастодинія.

Сьогодні все більше жінок звертаються до мамолога з приводу виникнення неприємних симптомів у грудних залозах (ГЗ). Причиною їхньої появи зазвичай стають дисгормональні захворювання грудей, які діагностують у 30–43% хворих. У випадку, коли у жінки є при цьому й гінекологічні хвороби, частота виявлення дисгормональної патології сягає 65–70%. Також слід зазначити, що жінки, у яких виявляють подібні захворювання, потрапляють у групу ризику щодо розвитку онкологічної патології. Етіологічні фактори і сам механізм розвитку захворювання зумовлені гормональним дисбалансом. Провідна роль у формуванні мастопатії відводиться станам, при яких спостерігається дефіцит прогестерону [1, 3]. Відбувається порушення функції яєчників і/або абсолютна чи відносна гіперестрогенія. Це зумовлено тим, що естрогени спричиняють проліферацію епітелію в альвеолах, молочних протоках, посилюють активність фібробластів, що також призводить до проліферації епітелію і стромі. Також у механізмі формування захворювання має значення і гіперпролактинемія, і надлишок простагландинів (провокують появу мастодинії, а потім і мастопатії). Для розвитку гормонального дисбалансу необхідний вплив провокуючих факторів:

- раннє менархе, раннє статеве дозрівання – до 12 років (призводить до швидкої гормональної перебудови, що впливає на стан ГЗ);
- пізня менопауза (припинення менструацій після 55 років також несприятливо діє на ГЗ унаслідок тривалого гормонального впливу на їхні тканини);
- переривання вагітності (різкий гормональний спад після абортів або викидня призводить до гормональних порушень і розвитку мастопатії);
- відсутність вагітності та пологів взагалі;
- короткий період лактації або категорична відмова від годування груддю;
- спадковість (доброякісні та злоякісні захворювання грудей у жінок за материнською лінією);
- вік (понад 35 років);
- стреси як причина ендокринної патології;
- шкідливі звички (тютюнопаління, зловживання алкоголем);
- травми ГЗ;
- запальні процеси ГЗ;
- гормональнозалежні гінекологічні захворювання (порушення менструального циклу, ановуляція і безплідність, міома, ендометріоз);
- нестача йоду;
- патологія печінки, щитоподібної залози;
- ожиріння (жирова тканина виконує функцію депо естрогенів, а їхній надлишок призводить до гормональних порушень).

Причини появи дисгормональних захворювань у кожному випадку індивідуальні.

## Дисгормональна гіперплазія ГЗ

Мастопатія (фіброаденоматоз, хвороба Реклю та ін.) виникає внаслідок нейроендокринних порушень в організмі і

проявляє себе проліферативними (розростання) та гіперпластичними (новоутворення клітин) процесами у тканині ГЗ. Розрізняють вузлову і дифузну форми дисгормональної гіперплазії. Вузлова мастопатія характеризується наявністю у ГЗ обмежених ущільнень у формі вузлів (аденоматозних, фіброзних), які виявляють під час пальпації [5].

Дифузна форма проявляється поширеним ураженням залозистої (аденоматозна) або сполучної (фіброзна) тканини чи їхнього поєднання (фіброзно-аденоматозна).

Вирішальне значення для встановлення діагнозу мастопатії після огляду мамолога є пункційна біопсія (морфологічне обстеження,) УЗД ГЗ та мамографія. А одним із основних чинників успішного лікування такої когорти пацієнтів є дослідження гормонального статусу. Гормональний дисбаланс – головний етіопатогенний чинник дифузної мастопатії – зумовлює обґрунтованість коригувальної терапії. У першу чергу визначають рівень естрогену і прогестерону, естрадіолу, за підозри на гіперпролактинемію – рівень пролактину.

Оперативне лікування вузлових форм мастопатії не усуває головної причини захворювання – гормональних порушень (гіперпролактинемія, відносна гіперестрогенія) [2]. Крім цього, оперативне втручання і пов'язаний з ним стрес можуть ще більше погіршити ступінь гормональних негативних змін, а порушення анатомічної цілісності тканин ГЗ можуть спричинити виникнення повторних вузлуотворень або призвести до посилення ознак мастопатії у другій ГЗ. Патогенетична дія Мастодинону, його здатність м'яко регулювати гормональний гомеостаз через вплив на вісь гіпоталамус–гіпофіз–яєчники зумовлюють поліпшення стану тканини ГЗ, але, беручи до уваги глибини патологічних порушень, повного регресу патологічних змін у більшості пацієнток не відбувається [5]. На сьогодні існують дані стосовно того, що позитивна дія спеціального екстракту ВНО 1095 – дозозалежна [6]. Крім того, існують клінічні дані дослідження використання Мастодинону у подвійних дозах під час лікування порушень менструального циклу та недостатності лютеїнової фази. Результати лікування за використання подвійних доз виявлялися кращими, ніж за використання стандартних доз. Щодо застосування подвійних доз під час лікування фіброзно-кістозної мастопатії, то такого клінічного досвіду не існує. Усе це створює підґрунтя для вивчення гормонального статусу жінок та стану ГЗ у разі застосування підвищених доз препарату Мастодинон®.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності застосування Мастодинону за показаннями у підвищених дозах у порівнянні зі стандартною дозою.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективне дослідження проводили за клінічними даними 60 пацієнток, які перенесли оперативне втручання щодо вузлової фіброзно-кістозної мастопатії. Дані для проведення дослідження були отримані із історій хвороб і амбулаторних карт пацієнток, результатів лабораторних і інструментальних обстежень за 2016–2017 рр., проведених на базі обласного онкологічного диспансеру м. Львова. До аналізу не включали дані хворих у випадку наявності: морфологічних ознак

проліферації внутрішньопроктового епітелію, що вимагають призначення антиестрогенових препаратів (тамоксифену); злоякісних новоутворень ГЗ, справжніх доброякісних пухлин ГЗ (фіброаденома, внутрішньопроктова папілома, карцинома in situ); декомпенсованих захворювань печінки.

Збір і оцінювання індивідуальних даних (скарги, суб'єктивні відчуття, психоемоційний стан пацієнток у період лікування і після нього) проводили згідно зі спеціально розробленою візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), що використовується у мамологічній практиці. Віковий діапазон пацієнток становив 18–45 років. Гістологічний аналіз матеріалу проводили за загальноприйнятою методикою. Гормонограму (пролактин, естрадіол, прогестерон) виконували у стандартизованій лабораторії на 7–14–21-й день менструального циклу у наступному місяці після операції, а також на 3, 6-у місяці лікування після операції. Статистичний аналіз полягав у визначенні показників частоти появи ознак. Залежно від тактики лікування, яке отримували хворі на етапі післяопераційної терапії, пацієнтки були розподілені на три групи:

- група I (n=20) – пацієнтки, які отримували загальні рекомендації та яким проводили спостереження без використання засобів спеціальної терапії;
- група II (n=20) – пацієнтки, які отримували препарат Мастодинон® у звичайних дозах (1 таблетка або 30 крапель двічі на день) протягом 6 міс;
- група III (n=20) – пацієнтки, які отримували препарат Мастодинон® у подвійних дозах (2 таблетки або 60 крапель двічі на день) протягом 6 міс.

Усі хворі проходили такі обстеження:

- мамографію (BI-RADS) перед операцією і через 6, 12 та 24 міс після операції,
- УЗД грудних залоз (до операції і через 6, 12 та 24 міс після операції),
- визначення рівня естрадіолу до лікування та після лікування,
- визначення рівня пролактину до лікування та після лікування,
- визначення рівня прогестерону до лікування та після лікування.

Також хворим було проведено оцінювання мастодиніи за ВАШ.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

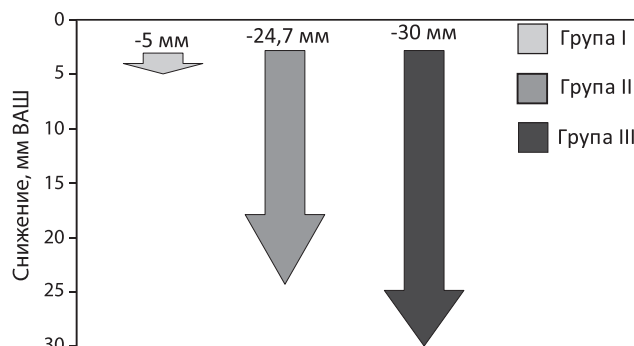
У всіх групах перед початком лікування були проведені мамографія, УЗД ГЗ та гормонограма. Вихідні рівні пролактину та естрадіолу в усіх трьох групах були підвищені на 31 та 25±6% відповідно. Рівень прогестерону знижений на 16,1±2% в обох групах (таблиця).

Різниця між показниками гормонального гомеостазу у групах на початок лікування не була статистично значуща. Тобто групи були зіставні за ступенем порушення гормонального гомеостазу.

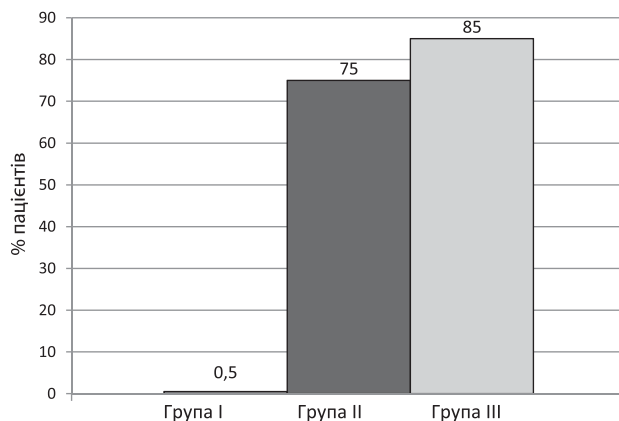
Аналіз результатів даного дослідження засвідчив, що консервативна післяопераційна реабілітація з використан-

#### Початковий рівень пролактину, естрадіолу та прогестерону у групах дослідження

| Гормон             | Норма                       | Група I, n=20        | Група II, n=20        | Група III, n=20       |
|--------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Пролактин, мМО/л   | 61-500                      | 575-704 (639,5±9)    | 589-712 (650±11)      | 584-711 (647,5±14)    |
| Естрадіол, пг/мл   | Фолікулінова фаза - 5-53    | 64-81 (72,5±7)       | 61-74 (67,5±6)        | 64-73 (68,5±5,5)      |
|                    | Фаза овуляції - 90-290      | 370-395 (382,5±12)   | 378-410 (394±11)      | 382-413 (397,5±13)    |
|                    | Лютеїнова фаза - 11-116     | 131-163 (147±11)     | 129-156 (142,5±10,5)  | 131-157 (144±12)      |
| Прогестерон, мкг/л | Фолікулінова фаза - 0,3-0,7 | 0,2-0,26 (0,23±0,08) | 0,22-0,26 (0,24±0,06) | 0,21-0,25 (0,23±0,05) |
|                    | Фаза овуляції - 0,7-1,6     | 0,41-0,59 (0,5±0,07) | 0,5-0,56 (0,53±0,09)  | 0,45-0,55 (0,5±0,04)  |
|                    | Лютеїнова фаза - 4,7-18,0   | 3,2-4,0 (3,6±0,7)    | 3,1-4,3 (3,7±0,5)     | 3,2-4,1 (3,65±0,4)    |



Мал. 1. Динаміка мастодинії за даними ВАН



Мал. 2. Кількість пацієнтів з покращанням УЗ-картини, %

ням Мастодинону достатньо ефективна. Під час лікування зменшилась кількість днів, у які жінки відчували біль. А сама інтенсивність больового синдрому, яку реєстрували за ВАН, не зменшилась, але швидкість настання позитивних змін та їхній ступінь були різні. Так, у групі III позитивну динаміку відзначено вже на 6–7-й тиждень, а саме, зменшення масталгії. А сама інтенсивність больового синдрому, яку реєстрували за ВАН, знизилась. Тоді як перший позитивний результат у групі II отримано на 8–10-у тижнях лікування. У групі I усе залишилося без змін.

Крім того, у групі III спостерігалось значне зменшення больових відчуттів до 3-го місяця лікування.

Згідно з даними ВАН у групі III – на 30 мм, у групі II – на 24,7 мм, а у групі I зменшення больових відчуттів спостерігалось лише на 5 мм (мал. 1).

Під час проведення ультразвукографії ГЗ через 3 міс у групі III констатовано значне покращання клінічної картини – зменшення набряку залозистого компонента, фіброзного компонента, кількості і розміру кіст у 85% пацієток. У групі II ця цифра становила 75%. У групі I результати ультразвукографії практично не відрізнялись від даних до початку дослідження (мал. 2).

Як бачимо, більш стійкий і більш швидкий терапевтичний ефект проявився у групі III. Аналогічна картина при ультразвукографії ГЗ у групі III щодо позитивних змін: виражене зменшення фіброзного компонента, відсутній набряк стромі, зменшення кількості кіст відзначали раніше, ніж у групі II, хоча до завершення дослідження нормалізація структури ГЗ була абсолютно задовільна в обох групах – II і III. На відміну від групи I, де не відзначено аналогічних змін та зберігався виражений фіброзний компонент з набряком стромі, розширеними протоками і великою кількістю кіст (різного діаметра). Відповідно жінки цієї групи продовжували скаржитися на дискомфорт, зок-

рема і в післяопераційній ділянці, масталгію і виражений передменструальний синдром.

Крім позитивної динаміки щодо скарг та ультразвукографічної картини, тільки у групах I та II, пацієтки яких проходили лікування з використанням Мастодинону, спостерігалась нормалізація рівнів пролактину, прогестерону та естрадіолу, тоді як у групі I не було статистично значущих змін з боку гормонального фону.

Найважливішим фактом є те, що у групах II і III пацієтки не потребували і не були повторно оперовані, а у групі I 5 пацієток (25%) повторно перенесли секторальну резекцію протягом 2 років спостереження!

У III групі у перші два тижні від початку лікування хворі скаржилися на нудоту (5 пацієток – 25%), запаморочення (10 пацієток – 50%), та в 1 (5%) пацієтки спостерігалось помірне шкіряне висипання. Проте важливо зазначити, що ці побічні ефекти мали помірний та тимчасовий характер і в жодному випадку зменшення дози або відміни препарату не було зафіксовано. У групах I та II подібних небажаних явищ відзначено не було.

## ВИСНОВКИ

Незважаючи на наявність побічних ефектів, які мали нетривалий перебіг і швидко купірувалися у групі із застосуванням подвійної дози Мастодинону, наше дослідження засвідчило кращі результати такого лікування, ніж при застосуванні стандартних доз, більш швидкий і стійкий терапевтичний ефект. Ураховуючи отримані результати, можна стверджувати, що вживання підвищених доз Мастодинону можна рекомендувати пацієткам для лікування мастопатії.

*Перспективи подальших досліджень.* Для більш повного вивчення такого важливого аспекту, як переносимість підвищених доз Мастодинону, доцільно проведення більш масштабних досліджень з урахуванням лікарської форми та застосування інших препаратів.



**Гормональный статус пациенток после хирургического лечения фиброзно-кистозной мастопатии и возможности его коррекции  
Ю.Я. Присташ**

**Hormonal status of patients after surgical treatment of fibrocystic mastopathy and possibilities of its corrections  
Yu. Ya. Pryshash**

**Цель исследования:** изучение эффективности применения Мастодинона по показаниям в повышенных дозах по сравнению со стандартной дозой.

**Материалы и методы.** Были проанализированы данные 60 пациенток после хирургического лечения фиброзно-кистозной мастопатии. В зависимости от послеоперационной терапии, которую получали больные, они были разделены на три группы. Группа I (n=20): больные наблюдались в соответствии со стандартами, установленными в маммологической практике, и не получали специальных средств, влияющих на гормональный гомеостаз. Группа II (n=20): помимо наблюдения больные получали препарат Мастодион® (1 таблетка или 30 капель 2 раза в сутки) в течение 6 мес. Группа III (n=20): пациентки получали для послеоперационной реабилитации Мастодион® в двойной дозе (2 таблетки или 60 капель 2 раза в сутки) в течение 6 мес.

**Результаты.** Хирургическое лечение без консервативной терапии ликвидирует только органические изменения в грудных железах (ГЖ), но гормональные нарушения, которые привели к патологическим изменениям тканей ГЖ, продолжают существовать в течение длительного времени и могут привести к повторным узлообразованиям. В группе I 25% больных в течение 2 лет выполняли повторные секторальные резекции по поводу рецидива узлообразования. Использование препарата Мастодион® в стандартных дозах (группа II) для послеоперационной реабилитации способствует значительному улучшению гормонального гомеостаза (нормализация уровня пролактина, эстрадиола и прогестерона), снижению степени циклической мастодии на 24,7 мм по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и улучшению УЗ-картины ГЖ у 75% больных. Наиболее ярко положительное влияние такого подхода к реабилитации после этапа хирургического лечения отмечено при использовании Мастодинона в двойных дозах (2 таблетки или 60 капель 2 раза в сутки) в группе III. У этих пациенток степень снижения циклической мастодии составляла 30 мм по ВАШ, и положительные изменения в тканях ГЖ были отмечены у 85% больных. Но самую высокую частоту нежелательных явлений также отмечено в группе III, хотя они были временного характера и не требовали отмены препарата или уменьшения дозы.

**Заключение.** Несмотря на наличие побочных эффектов, которые имели непродолжительное течение и быстро купировались в группе с применением двойной дозы Мастодинона, наше исследование показало лучшие результаты такого лечения, чем при применении стандартных доз, более быстрый и стойкий терапевтический эффект. Учитывая полученные результаты, можно утверждать, что употребление повышенных доз Мастодинона можно рекомендовать пациенткам для лечения мастопатии.

Для более полного изучения такого важного аспекта, как переносимость повышенных доз Мастодинона, целесообразно проведение более масштабных исследований с учетом лекарственной формы и применением других препаратов.

**Ключевые слова:** мастопатия, послеоперационная реабилитация, Мастодион®, мастодия.

**The purpose of the study** was to investigate the efficacy of Mastodynon in terms of indications in elevated doses versus the standard dose.

**Materials and methods.** Data were analyzed for 60 patients after surgical treatment of fibro-cystic mastopathy. Depending on the postoperative therapy received by the patients, they were divided into three groups. Group I (n = 20): patients were observed in accordance with the standards established in mammal practice and did not receive special agents that affect hormonal homeostasis. Group II (n = 20): In addition to observation, patients received Mastodynon® (1 tablet or 30 drops 2 times a day) for 6 months. Group III (n = 20): Patients were given for a post-operative rehabilitation Mastodynon® in a double dose (2 tablets or 60 drops 2 times a day) for 6 months.

**Results** Surgical treatment without conservative therapy eliminates organic changes in the thoracic glands (GH), but hormonal disorders that have led to pathologic and histological changes in the tissues of GZ continue to exist for a long time and can lead to repeated nodal formations. In group I, 25% of patients within 2 years performed repeated sectoral resections on recurrence of nodule formation.

In group I, 25% of patients within 2 years performed repeated sectoral resections on recurrence of nodule formation. The use of Mastodynon® in standard doses (group II) for postoperative rehabilitation contributes to a significant improvement in hormonal homeostasis (normalization of prolactin, estradiol and progesterone levels), a 24.7 mm decrease in the degree of cyclic mastodynia according to the visual analog scale (VAS), and the improvement of ultrasound scan Pictures of GZ in 75% of patients. The most pronounced effect of this rehabilitation approach after the surgical treatment phase was noted for the use of Mastodynone in double doses (2 tablets or 60 drops 2 times a day) in Group III. In these patients, the degree of reduction of cyclic mastodynia was 30 mm for VAS and positive changes in the tissues of GH were noted in 85% of patients. However, the highest incidence of adverse events was also noted in Group III, although they were temporary in nature and did not require withdrawal or dose reduction.

**Conclusion.** Despite the presence of short-term side effects and rapid rebounding in the double-dose Mastodynon® group, our study showed better results than standard doses, faster and more stable therapeutic effect. Taking into account the results obtained, it can be argued that the use of high doses of Mastodynon® may be recommended to patients for the treatment of mastopathy.

For a more complete study of such an important aspect as the tolerability of high doses of Mastodynon®, it is advisable to conduct more extensive studies, taking into account the dosage form and the use of other drugs.

**Key words:** mastopathy, postoperative rehabilitation, Mastodynon®, mastodynia.

**Сведения об авторе**

**Присташ Юрий Ярославович** – Кафедра онкологии и радиологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета, 79031, г. Львов, ул. Я. Гашека, 2а; тел.: (032) 223-14-81, 295-37-70. E-mail: yura197713@outlook.com (ORCID ID /0000-0002-2769-0326)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ**

1. Смоланка І.І., Ляшенко А.О. Фіброзно-кістозна мастопатія // Жіночий лікар. – 2007. – № 1. – С. 16.  
2. Зайцев В.Ф. Тактика хірурга при вузлових утвореннях молочних залоз / В.Ф. Зайцев, Т.А. Ніколасенко, С.В. Сугак // Актуальні проблеми клінічної медицини. – Мн., 1999. – С. 35–36.  
3. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Ким Е.А. Дисгормональные дисплазии молочных желез // Маммология. – 2006. – № 2. – С. 9–12.  
4. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Ос-

новные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 7–9.  
5. Тагиева Т.Т., Волобуев А.И. Применение Мастодинона у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией // Здоров'я України. – 2002. – № 5.  
6. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – Pharmacology and clinical indications W. Wuttke, H. Jarry, V. Christoffe, B. Spengler, and D. Seidlová-Wuttke Phytomedicine 10: 348–357, 2003.

Статья поступила в редакцию 12.06.17

# Сучасні можливості лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку

**Вл.В. Подольський, В.В. Подольський**

**ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної Академії медичних наук України», м. Київ**

**Мета дослідження:** оцінювання можливості лікування в амбулаторних умовах хронічних запальних захворювань статевих органів (ХЗЗСО) бактеріально-хламідійної етіології у жінок фертильного віку (ЖФВ).

**Матеріали та методи.** Комплексно було обстежено 100 ЖФВ з ХЗЗСО, у яких визначали стан мікробіоценозу піхви до та після лікування. У жінок з ХЗЗСО нижнього рівня проводили дослідження ефективності використання у комплексній терапії препарату, що містить ципрофлоксацину 500 мг та орнідазолу 500 мг (Орципол).

Аналіз бактеріального спектра піхви та облік результатів здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 234 від 2005 р. **Результати.** Результати проведених досліджень засвідчили, що більшість жінок страждали на ХЗЗСО нижнього рівня протягом року (30%), дещо менше було жінок з давністю захворювання до 3 (27%) та до 5 років (25%).

Серед інших гінекологічних захворювань в обстежених жінок найчастіше виявляли ерозію шийки матки (14%) та синдром полікістозних яєчників (18%). Досить часто діагностували кісти яєчників (10%), генітальний ендометріоз (11%) та гіперпластичні процеси ендометрія (9%).

Дослідження мікробіому піхви у ЖФВ з ХЗЗСО встановило збільшення кількості КУО/мл резидентної мікрофлори та інфекцій, що передаються статевим шляхом, а саме: *Chlamydia trachomatis* (25%), *Ureaplasma urealyticum* (23%). У ЖФВ з ХЗЗСО після лікування спостерігалось різке зменшення кількості патогенної та умовно-патогенної мікрофлори.

**Заключення.** 1. Найбільш частою причиною порушення дисбіозу піхви у жінок, які спостерігались амбулаторно, були інфекції, що передаються статевим шляхом, серед яких переважала *Chlamydia trachomatis*.

2. У процесі розвитку запальних реакцій з боку органів репродуктивної системи та загострення хронічних запальних захворювань статевих органів основну роль відіграють мікробні та вірусно-мікробні асоціації, в яких виявляють *Chlamydia trachomatis* та *Ureaplasma urealyticum*.

3. Використання у комплексній терапії хронічних запальних захворювань нижнього відділу статевих органів препарату Орципол засвідчило свою високу ефективність (95%) і добру переносимість.

**Ключові слова:** хронічні запальні захворювання нижнього відділу статевих органів, жінки фертильного віку, інфекції, що передаються статевим шляхом, лікування в амбулаторних умовах, Орципол.

Демографічна ситуація в нашій країні, на превеликий жаль, не вирізняється позитивними змінами. Негативний приріст населення зумовлений низькою народжуваністю та високою загальною смертністю і має тенденцію до збереження протягом наступних років. Причинами цього є не тільки соціально-економічні, екологічні та інші чинники, а насамперед погіршення стану соматичного та репродуктивного здоров'я населення [2].

Отже, стан соматичного та репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку (ЖФВ) з розряду наукових проблем переходить у розряд пріоритетних напрямків розвитку охорони здоров'я нашої країни [1].

Серед причин порушень репродуктивного здоров'я провідне місце посідають хронічні запальні захворювання статевих органів (ХЗЗСО). Частота ХЗЗСО підвищується рік від року, це зумовлюють міграція населення, неупорядковані статеві стосунки, особливо у молоді (наявність 2 та більше статевих партнерів), шкідливі звички (тютюнопаління, надмірне вживання алкоголю та наркотиків), нестабільна економічна ситуація в країні, збільшення кількості стресорних та шкідливих факторів навколишнього середовища. ХЗЗСО у структурі гінекологічної захворюваності становить від 60% до 80% [3].

Хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів призводять до тяжких змін у репродуктивній системі жінки – безплідності (38,9%), порушення менструальної функції (42,3%), полікістозності яєчників (45,7%), фіброміоми матки (3,9%), гіперпластичних процесів ендометрія (6,2%), утворення спайок в області органів малого таза [4].

У всьому світі щорічно у 10% дорослого населення репродуктивного віку діагностують інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Щорічно реєструють більше 200 млн випадків гонореї, 250 млн випадків хламідіозу. Сумарна кількість хворих з ІПСШ у рік становить понад 500 млн осіб. В Україні щорічно реєструють від 200 000 до 230 000 нових випадків захворювання на ІПСШ. На жаль, Україна посідає одне з перших місць в Європі за поширеністю ІПСШ [7].

Спектр етіологічних чинників ХЗЗСО у сучасних умовах характеризується наявністю мікст-інфекції. Частіше це поєднання умовно-патогенної, патогенної кокової мікрофлори та представників інфекційних агентів кишечника з ІПСШ та грибами роду *Candida spp.* Тим не менш, у сучасній українській та закордонній науковій медичній літературі з'являються статті, що підтверджують вплив хламідій, уреаплазми, вірусу статевого герпесу та іншої патогенної мікрофлори на розвиток порушень репродуктивного здоров'я у ЖФВ [11].

Підвищення пріоритету ролі жінки у сучасному суспільстві, значне прискорення ритму життя, спровоковане розвитком технологій, та збільшення навантаження на організм жінок, небажання лікуватися у стаціонарних умовах – усе це значною мірою зумовлює необхідність пошуку можливостей надання амбулаторної допомоги жінкам, що страждають на ХЗЗСО [5].

Завдяки останнім нормативним документам МОЗ України стала можливою імплементація світового досвіду у лікуванні запальних захворювань органів репродуктивної системи, що також більшою мірою спрямована на амбулаторне лікування. При цьому медична допомога у випадку неускладненої хламідійної інфекції нижнього відділу сечоста-

тевого тракту надається в амбулаторних умовах, а тривалість лікування становить 10 діб.

Сучасні дослідження мікробіому людини свідчать про велике різноманіття видів мікробної мікрофлори, що підтримують нормоциноз статевих органів. Збільшення кількості колоній утворюючих організмів (КУО) здатне спричинити запальний процес, який перебігає клінічно значно несприятливіше за наявності ППСШ [12].

Наші попередні дослідження встановили, що у ЖФВ з ХЗССО під час обстеження в амбулаторних умовах етіологічний, мікробний фактор виявляли у формі асоціації мікроорганізмів [8].

Серед ППСШ найбільш часто у ЖФВ фіксують *Chlamidia trachomatis*. Саме цей вид хламідій є найбільш частим збудником урогенітальної інфекції. Цей мікроорганізм з внутрішньоклітинним циклом репродукції здатен утворювати L-форми, що, у свою чергу, пояснює виявлення ДНК мікроорганізму через значний проміжок часу після статевого контакту [11].

**Мета дослідження:** оцінювання можливості лікування в амбулаторних умовах ХЗССО бактеріально-хламідійної етіології у жінок фертильного віку.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Комплексно було обстежено 100 жінок з ХЗССО, у яких визначали стан мікробіоценозу піхви до та після лікування. Під час встановлення діагнозу у жінок з ХЗССО ми користувалися МКХ-10. Згідно з МКХ-10, створеної відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ та прийнятої в Україні [9], існують такі форми ХЗССО нижнього відділу: хронічний вульвіт, хронічний вагініт, хронічний ендочервіцит, хронічний цервіцит.

Аналіз бактеріального спектра піхви та облік результатів здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 234 від 2005 р.

Для аналізу слизу використовували наступні диференціально-діагностичні поживні середовища: кров'яний агар, жовточко-сольовий агар, «шоколадний» агар, середовища Ендо, Плоскірева, Сабуро, середовище АГВ, середовище MRS для лактобацил.

Результати бактеріологічних досліджень підлягали статистичному обробленню за методом Стьюдента.

Для корекції змін мікробіоценозу піхви у жінок з ХЗССО використовували комплексний антибактеріальний препарат Орципол виробництва Ворлд Медицини (Франція), який містить ципрофлоксацину 500 мг та орнідазолу 500 мг. Для лікування жінок з ХЗССО препарат призначали по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 10 днів. Наш вибір використання цього препарату для лікування ХЗССО, спричинених бактеріально-хламідійною асоціацією, у ЖФВ в амбулаторних умовах був зумовлений високою чутливістю виявлених патогенів до компонентів препарату та можливістю використання його за показаннями до призначення зокрема при лікуванні змішаних інфекцій, спричинених мікроорганізмами і найпростішими, чутливими до компонентів препарату; запальних захворюваннях жіночих статевих органів; захворюваннях, що передаються статевим шляхом; ускладненій або рецидивній інфекції сечових шляхів (цистит, пієлонефрит).

Перевагами обраного препарату є широкий спектр антимікробної дії, здатність впливати на атипові збудники та найпростіші, а також наявність постантибіотичного ефекту. Надійні фармакокінетичні характеристики (високі біодоступність та проникність в органи і тканини, створення значних концентрацій у вогнищах інфекцій, проникнення у біоплівки, низьке зв'язування з білками плазми, повільне виведення з організму, елімінація як нирковим, так і позанир-

Таблиця 1

#### Розподіл ХЗССО в обстежених жінок за нозологією та формою захворювання, абс. число (%)

| Нозологія          | Форма захворювання |            |
|--------------------|--------------------|------------|
|                    | Поєднана           | Ізольована |
| Хронічний вульвіт  | 10 (10)            | 7 (7)      |
| Хронічний вагініт  | 39 (39)            | 12 (12)    |
| Хронічний цервіцит | 22 (22)            | 10 (10)    |

Таблиця 2

#### Термін наявності ХЗССО у ЖФВ, абс. число (%)

| Термін захворювання, роки | Група жінок, n=100 |
|---------------------------|--------------------|
| До 1 року                 | 30 (30)            |
| До 3 років                | 27 (27)            |
| До 5 років                | 25 (25)            |
| Більше 5 років            | 18 (18)            |

ковим шляхами, відсутність накопичення) дозволяють використовувати препарат двічі на добу. Висока клінічна ефективність, добра переносимість і низька частота розвитку побічних ефектів дає можливість застосовувати препарат в амбулаторних умовах короткими курсами.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі обстежені жінки були фертильного віку. Найбільше жінок знаходились у віковій категорії 20–30 років (85%).

Соціологічні дослідження, проведені під час обстеження жінок, дозволили визначити, що 68% з них були у шлюбі, у решти жінок сімейний стан був різний. У 39% жінок була благополучна родина.

За рівнем освіти 55% жінок мали вищу освіту, 29% – професійно-технічну, а решта – середню.

Службовцями були 37% жінок, 28% – робітницями, 11% – домогосподарками, 10% – безробітними та 14% жінок навчалися.

Після обстеження жінкам з ХЗССО був встановлений діагноз за нозологією та формою захворювання згідно з існуючою класифікацією (табл. 1).

З наведених даних видно, що ізольовані форми ХЗССО нижнього відділу діагностують значно менше, ніж поєднані.

Особливу увагу було приділено визначенню терміну наявності ХЗССО (табл. 2).

З наведених даних видно, що більшість жінок хворіють протягом року (30%), дещо менше було жінок з давністю захворювання до 3 (27%) та до 5 років (25%).

Дане обстеження дозволило визначити також інші гінекологічні захворювання у жінок з ХЗССО (табл. 3).

Таблиця 3

#### Показники гінекологічної захворюваності у ЖФВ з ХЗССО, абс. число (%)

| Нозологічні форми гінекологічних захворювань | Група жінок, n=100 |
|--|--------------------|
| Ерозія шийки матки                           | 14 (14)            |
| Лейоміома матки                              | 6 (6)              |
| Гіперпластичні процеси ендометрія            | 9 (9)              |
| Кісти яєчників                               | 10 (10)            |
| Генітальний ендометріоз                      | 11 (11)            |
| Синдром полікістозних яєчників               | 18 (18)            |

**Показники мікроекології статевих шляхів у жінок з хронічними запальними захворюваннями нижніх відділів статевих шляхів до лікування**

| Вид мікроорганізмів        | Група жінок                  |    |               |
|----------------------------|------------------------------|----|---------------|
|                            | Жінки з ХЗЗСО                |    | Здорові жінки |
|                            | Кількісний рівень мікрофлори |    |               |
|                            | Ig КУО/мл                    | %  | Ig КУО/мл     |
| S. epidermidis з гемолізом | 5,1±0,03*                    | 28 | 2,1±0,01      |
| S. aureus                  | 5,0±0,01*                    | 22 | -             |
| S. faecalis                | 4,8±0,03*                    | 26 | 3,7±0,02      |
| E.coli                     | 5,0±0,01*                    | 25 | 3,8±0,02      |
| E.coli з гемолізом         | 5,2±0,02*                    | 19 | -             |
| Klebsiella spp.            | 4,9±0,03*                    | 21 | 2,6±0,02      |
| Enterobacter spp.          | 4,8±0,01*                    | 17 | 2,2±0,01      |
| Гриби роду Candida         | 5,4±0,03*                    | 31 | 2,6±0,02      |
| Lactobacillus spp.         | 3,1±0,01*                    | 61 | 6,4±0,08      |
| Gardnerella vaginalis      | -                            | 30 | -             |
| Chlamydia trachomatis      | -                            | 25 | -             |
| Ureaplasma urealyticum     | -                            | 23 | -             |

Примітка: \* – Різниця статистично вірогідна між показниками жінок віку з ХЗЗСО та здоровими жінками, p<0,05.

Серед інших гінекологічних захворювань в обстежених жінок найчастіше виявляли ерозію шийки матки (14%) та синдром полікістозних яєчників (18%). Досить часто діагностували кісти яєчників (10%), генітальний ендометріоз (11%) та гіперпластичні процеси ендометрія (9%).

Привертає увагу висока частота перенесених артіфіційних абортів в обстежених жінок (25%).

Серед соматичної захворюваності у 30% обстежених жінок фіксували соматоформну дисфункцію вегетативної нервової системи та у 12% – захворювання ЛОР-органів.

Захворювання ЛОР-органів, серед яких переважав хронічний тонзиліт, можуть бути екстрагенітальним вогнищем інфекції та джерелом вторинного поширення її на рівень статевих органів.

У більшості жінок з ХЗЗСО статевий потяг проявився у період з 15 до 18 років (75%). Такі ознаки раннього початку статевого життя можуть бути фактором ризику інфікування під час статевих відносин, що в подальшому може призвести до ХЗЗСО і розвитку порушень репродуктивного здоров'я.

Опитування жінок щодо сексуального анамнезу засвідчило, що задоволення від статевого життя отримували 65% жінок. Решта жінок з ХЗЗСО або не відчували статевого потягу або не відчували задоволення, повного чи часткового, від статевих стосунків. Тому необхідність у додаткових статевих партнерах фіксували 25% жінок.

Такий варіант вирішення проблем статевих стосунків підтверджує негативні тенденції, які спостерігаються за даними соціологічних опитувань в нашій країні, що може бути причиною порушень репродуктивного здоров'я, поширення ПІСШ та вірусу ВІЛ/СНІДу.

Частина жінок (10%) з ХЗЗСО вже у дитинстві мали запальні захворювання статевих органів.

Порушення менструальної функції спостерігалось в 11% жінок, у 24% жінок діагностована безплідність.

Проведене нами дослідження мікробіому піхви у ЖФВ з ХЗЗСО встановило збільшення кількості КУО на 1 мл резидентної мікрофлори та ПІСШ (табл. 4).

Таблиця 5

**Показники мікроекології статевих шляхів у жінок з хронічними запальними захворюваннями нижніх відділів статевих шляхів після лікування**

| Вид мікроорганізмів    | Ig КУО/мл |
|------------------------|-----------|
| S. epidermidis         | 2,9±0,03  |
| S. aureus              | -         |
| S. faecalis            | -         |
| E.coli                 | -         |
| E.coli з гемолізом     | -         |
| Klebsiella spp.        | -         |
| Enterobacter spp.      | 2,2±0,02  |
| Candida spp.           | 2,0±0,03  |
| Lactobacillus spp.     | 5,6±0,01  |
| Gardnerella vaginalis  | -         |
| Chlamydia trachomatis  | -         |
| Ureaplasma urealyticum | -         |

Так, до дисбіотичних порушень можна віднести зміни частоти та інтенсивності колонізації статевих органів мікроорганізмами з плазмокоагулювальними та гемолітичними властивостями: S. epidermidis з гемолізом (28%), S. aureus (22%), E.coli з гемолізом (19%). Також спостерігались значні зміни у частоті та інтенсивності колонізації піхви бактеріями кишкової групи: S. faecalis (26%), E.coli (25%), Enterobacter spp. (17%). У третини обстежених жінок у підвищеному титрі висівали гриби роду Candida.

Серед грамнегативних аеробів також виявляли Klebsiella spp. (21%).

У значній кількості обстежених жінок фіксували транзитні інфекції, а саме: Chlamydia trachomatis (25%), Ureaplasma urealyticum (23%).



У ЖФВ з ХЗЗСО після лікування спостерігалось різке зниження кількості патогенної та умовно-патогенної мікрофлори (табл. 5).

Таким жінкам був рекомендований контрольний візит через тиждень для проходження КОН-тесту та визначення відновлення нормоценозу піхви. У всіх жінок, що брали участь у даному дослідженні, спостерігалось відновлення нормоценозу.

### ВИСНОВКИ

1. Найбільш частими причинами порушення дисбіозу піхви у жінок були інфекції, що передаються

статевим шляхом, серед яких переважали *Chlamydia trachomatis*.

2. У процесі розвитку запальних реакцій з боку органів репродуктивної системи та загострення хронічних запальних захворювань статевих органів основну роль відіграють мікробні та вірусно-мікробні асоціації, в яких виявляють *Chlamydia trachomatis* та *Ureaplasma urealiticum*.

3. Використання в амбулаторних умовах у комплексній терапії хронічних запальних захворювань нижнього відділу статевих органів препарату Орципол засвідчило свою високу ефективність (95%) і добру переносимість.

### Современные возможности лечения хронических воспалительных заболеваний половых органов у женщин фертильного возраста

*Вл.В. Подольский, В.В. Подольский*

**Цель исследования:** оценка возможности лечения в амбулаторных условиях хронических воспалительных заболеваний половых органов (ХВЗПО) бактериально-хламидийной этиологии у женщин фертильного возраста (ЖФВ).

**Материалы и методы.** Комплексно было обследовано 100 ЖФВ с ХВЗПО, у которых определяли состояние микробиоты влагалища до и после лечения. У женщин с ХВЗПО нижнего уровня проводили исследование эффективности использования в комплексной терапии препарата, содержащего ципрофлоксацина 500 мг и орнидазола 500 мг (Орципол).

Анализ бактериального спектра влагалища и учет результатов осуществляли согласно Приказу МЗ Украины № 234 от 2005 г.

**Результаты.** Результаты проведенных исследований показали, что большинство женщин страдало ХВЗПО нижнего уровня в течение года (30%), несколько меньше было женщин с давностью заболевания до 3 (27%) и до 5 лет (25%).

Среди других гинекологических заболеваний у обследованных женщин чаще выявляли эрозию шейки матки (14%) и синдром поликистозных яичников (18%). Достаточно часто диагностировали кисты яичников (10%), генитальный эндометриоз (11%) и гиперпластические процессы эндометрия (9%).

Исследование микробиоты влагалища у ЖФВ с ХВЗПО установило увеличение количества КОО/мл резидентной микрофлоры и инфекций, передающихся половым путем, а именно: *Chlamydia trachomatis* (25%), *Ureaplasma urealiticum* (23%).

У ЖФВ с ХВЗПО после лечения наблюдалось резкое уменьшение количества патогенной и условно-патогенные микрофлоры.

**Заключение.** 1. Наиболее частой причиной нарушения дисбиоза влагалища у женщин, которые наблюдались амбулаторно, были инфекции, передающиеся половым путем, среди которых преобладала *Chlamydia trachomatis*.

2. В процессе развития воспалительных реакций со стороны органов репродуктивной системы и обострения хронических воспалительных заболеваний половых органов основную роль играют микробные и вирусно-микробные ассоциации, в которых выявляют *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealiticum*.

3. Использование в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний нижнего отдела половых органов препарата Орципол показало свою высокую эффективность (95%) и хорошую переносимость.

**Ключевые слова:** хронические воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов, женщины фертильного возраста, инфекции, передающиеся половым путем, лечение в амбулаторных условиях, Орципол.

### Modern options of outpatient treatment of chronic inflammatory diseases in fertile aged women caused

*Vi.V. Podolskyi, V.V. Podolskyi*

**The objective:** to evaluate the outpatient treatment of chronic pelvic inflammatory diseases of fertile aged women caused by mixed infection, including Chlamydia.

**Patients and methods.** We examined 100 women chronic pelvic inflammatory diseases determining vaginal microbiota condition before and after treatment. Provided research of efficiency in the treatment of drug containing ciprofloxacin – and ornidazole 500 mg – 500 mg (Ortsypol) in women with chronic pelvic inflammatory diseases in lower levels of genital tract.

Analysis of the vaginal bacterial spectrum and records of the results was performed according to the order number 234 of the Ministry of Health of Ukraine 2005

**Results.** Our results have shown that most women suffered from chronic pelvic inflammatory diseases in lower level of genital tract during one year (30%), slightly less women had disease duration of 3 years (27%) and 5 years (25%).

Among other gynecological diseases in examined women often diagnosed cervical erosion (14%) and the polycystic ovarian syndrome (18%). Often diagnosed ovarian cysts (10%), endometriosis (11%) and endometrial hyperplasia (9%).

Examination of vaginal microbiome in fertile aged women with chronic pelvic inflammatory diseases showed increased number of resident microflora and STIs, mainly: *Chlamydia trachomatis* (25%), *Ureaplasma urealiticum* (23%).

We observed significant reduction of the number of pathogenic and conditionally pathogenic microflora in fertile aged women with chronic pelvic inflammatory diseases after treatment rizke.

**Conclusion.** 1. The most common cause of vaginal dysbiosis in women that were attending outpatient clinic, were sexually transmitted infections, among which most commonly we diagnosed *Chlamydia trachomatis*.

2. In the development of inflammatory reactions in reproductive organs and chronic pelvic inflammatory diseases main role plays microbial and viral and microbial associations in which *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealiticum* are present.

3. Use of a complex chronic pelvic inflammatory diseases treatment of lower genital tract using Ortsypol shown to be highly effective (95%).

**Key words:** chronic inflammatory diseases, fertile aged women, infections, sexually transmitted infections, outpatient treatment, Ortsypol.

### Сведения об авторах

**Подольский Владимир Васильевич** – Отделение «Проблем здоровья женщины фертильного возраста» ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 484-40-64. E-mail: podolskyivv@gmail.com (orcid.org/0000-0003-2875-6195)

**Подольский Василий Васильевич** – Отделение «Проблем здоровья женщины фертильного возраста» ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 484-40-64. E-mail: podolskyivv@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5480-7825)

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Антипкін Ю.Г. Наукові та практичні аспекти збереження репродуктивного здоров'я жінок / Антипкін Ю.Г., Подольський В.В. // Актуальні питання підтримки репродуктивного здоров'я населення м. Києва. – Матеріали науково-практичної конференції, м. Київ, 4 грудня 2006 р. – К. – С. 7–8.
2. Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні / Ю.Г. Антипкін // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 476–485.
3. Запорожан В.Н. Иммунологические аспекты патогенеза воспалительных процессов придатков матки / В.Н. Запорожан, В.В. Беспоясная, Е.П. Грушецкая // Лік. справа (Врач. дело). – 2001. – № 3. – С. 21–24.
4. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство / Под ред. В.К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. – 187 с.
5. Лук'янова О.М. Безпечне материнство – важливий напрямок в охороні здоров'я матері і дитини // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 1–4.
6. Маркін Л.Б. Хронічні інфекції в акушерстві та гінекології / Маркін Л.Б., Луцик Б.Д., Попович А.І. //3б. наук. пр. І пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України. – Ужгород, 1999. – С. 336–338.
7. Нагорная В.Ф. Диагностика и лечение инфекций половых органов у беременных / В.Ф. Нагорная // Метод. рекоменд. – 2004. – С. 32.
8. Подольський В.В., Дронова В.Л., Латышева З.М. Лечение хламидийной инфекции у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов //Здоровье женщины. – 2003. – № 4 (16). – С. 53–55.
9. Міжнародна статистична класифікація хвороб МКХ-10. Короткий адаптований варіант для використання в Україні (в трьох розділах) I [під заг. ред. А.М. Сердюка]. – К.: Центр медстатистики МОЗ України, 1998. – 307 с.
10. Savaris RF, Fuhrich DG, Duarte RV, Franik S, Ross J. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease // Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 24;4:CD010285. doi: 10.1002/14651858.CD010285.pub2.
11. Low N, Redmond S, Uusküla A, van Bergen J, Ward H, Andersen B, Götz H. Screening for genital chlamydia infection. // Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 13;9:CD010866. [Epub ahead of print].
12. O'Connell CM, Ferone ME. Chlamydia trachomatis Genital Infections. // Microb Cell. 2016 Sep 5;3(9):390-403. doi: 10.15698/mic2016.09.525.

*Статья поступила в редакцию 14.06.17*

# Орципол

Ципрофлоксацин 500 мг + Орнідазол 500 мг

КОМБІНОВАНИЙ  
ПРЕПАРАТ  
ДЛЯ ЕМПІРИЧНОЇ  
ТЕРАПІЇ  
ЗМІШАНИХ АЕРОБНИХ  
ТА АНАЕРОБНИХ  
ІНФЕКЦІЙ



\* **ОРЦИПОЛ. Показання.** Лікування змішаних інфекцій, що спричинені збудниками (мікроорганізмами і найпростішими), чутливими до компонентів препарату: захворювання сечостатевої системи: гострий і хронічний пієлонефрит, простатит, цистит, епідидиміт, ускладнені або рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів; захворювання, що передаються статевим шляхом. **Протипоказання.** Печерчуватість до компонентів препарату; підвищена чутливість до похідних фторхінолонів та похідних нітроїмідазолу; епілепсія, розсіяний склероз; ураження центральної нервової системи зі знизеним судинним порогом (після черепно-мозкових травм, інсульту, запальних процесів мозку та мозкових оболонок); вагітність; період годування груддю; препарат не призначають пацієнтам з подовженням інтервалу QT, з некомпенсованою гіпокаліємією, пацієнтам, які приймають протитаритмічні засоби класу IA (зінідин, прокаїнамід) або класу II (аміодарон, соталол); патологічні ураження крові або інші гематологічні аномалії; одночасне застосування з тизанідином; тендітніти в анамнезі; у пацієнтів з розривами сухожиль після застосування фторхінолонів в анамнезі; дитячий вік до 3-х років. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «ЛАБОРАТОРІЯ БЕЙЛ-КРЕАТ», Франція. **Заявник.** «УОРЛД МЕДИЦИН», Велика Британія. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ Міністерства охорони здоров'я України №29 від 24.01.2011 р. Реєстраційне посвідчення №UA/11221/01/01.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

- ▶ Бактерицидний тип дії
- ▶ Висока активність відносно внутріклітинних мікроорганізмів
- ▶ Виражений постантибіотичний ефект
- ▶ Виготовлений у Франції\*\*



**WORLD MEDICINE**  
Pharmaceutical Company

Тел.: (044) 463-61-11 / e-mail: info@worldmedicine.com.ua

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



# Диклоберл®

diclofenac sodium



93,9%

„Золотий” стандарт  
проти запальної терапії!<sup>1</sup>



**Збалансований інгібітор ЦОГ<sup>2\*</sup>**

**Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама<sup>3</sup>**

**Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом<sup>4</sup>**

**Не впливає на метаболізм хряща<sup>5\*\*</sup>**

**Наявність ін'єкційної форми, таблеток, ретардних капсул та ректальних свічок<sup>6</sup>**

**Можливість індивідуального підбору дози<sup>6</sup>**

**В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)<sup>7</sup>**

**\* інгібування простагландину E<sub>2</sub><sup>8</sup>**

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.**  
**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.  
**Склад:**  
 Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.  
 Таблетки: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг.  
 Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);  
 Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.  
**Показання.** Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'язів і тканин Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг та пігулки 50 мг). Напади мігрени (крім Диклоберлу ретард). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких загальних захворюваннях ДОР-органів, які супроводжуються болісними відчуттями, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75), Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Шемінна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).  
**Протипоказання.** Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Печінковий синдром до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопетивних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Шемінна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).  
**Спосіб застосування та дози.** Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовувати більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, колики) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуватися інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сторону). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад, таблетками або супозиторіями) до максимальної сумарної дозової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрени загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.  
**Побічні реакції.** Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотоку (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незнані кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергичний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.  
**За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**  
**Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард 100 мг:** Берлін-Хемі АГ, Плінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.  
**Виробник Диклоберл® N 75:** А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л., Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

<sup>1</sup> Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.  
<sup>2</sup> Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bucassa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.  
<sup>3</sup> Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Bogaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International ME-LISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.  
<sup>4</sup> Dreiser RL, Le Parc JM, Veilicatt P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm.res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.  
<sup>5</sup> Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.  
<sup>6</sup> Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105).  
<sup>7</sup> Lanás A, Garcia-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.  
<sup>8</sup> A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, I De Lepelleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and PJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol.* 2000; 40; 1109  
**\*\* Дослідження "in-vitro".**  
 За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



PPT №UA/9701/01/01, №UA/9701/02/02, №UA/9701/03/01, №UA/9701/04/01

UA-DICL-01-2017-V1-Print. Затверджено до друку 27.01.2017