

Національний медичний  
університет імені О. О. Богомольця

# **Екстремальні стани в акушерстві та гінекології**

Київ – 2017

## ЗМІСТ

Передмова .....	5
Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та в післяпологовому періоді .....	6
Акушерські кровотечі .....	68
Місце транексамової кислоти .....	108
В сучасному акушерстві .....	108
Критичні стани плода .....	112
Гострий живіт .....	128
Використання пробіотиків при вагітності .....	162

### ЗА РЕДАКЦІЄЮ:

**Венцківського Б.М.** – член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, за-  
відувач кафедрою акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О.Богомольця.

Авторський колектив: Венцківська І.Б., Жабицька Л.А., Загородня О.С., Наритник  
Т.Т., Леуш С.Ст., Поладич І.В., Прощенко О.М

Невідкладні стани в акушерстві та гінекології (довідник) / за ред. член-  
кореспондента НАМН України, проф. Венцківського Б.М. – К., 2017. – (назва видав-  
ництва) – ,,,с

У посібнику (довіднику) наведено сучасні підходи до діагностик та лікувальної тактики  
при невідкладних станах в акушерстві та гінекології з огляду на ступінь їх доказовості. При  
створенні довідника було використано рекомендації фахових товариств світу, а також дані  
Кохрейнівської бібліотеки. Довідник призначений для лікарів акушерів-гінекологів, лікарів  
загальної практики - сімейних лікарів, лікарів-інтернів.

## ПЕРЕДМОВА

Акушерство та гінекологія є частиною медичної науки, де поширеність екстремальних ситуацій є чи не найбільшою. Загрозу для життя жінки, що часом розвивається протягом хвилин, становлять акушерські кровотечі, тяжкі форми пізнього гестозу, запальні ураження черевної порожнини. Удосконалення діагностичних можливостей призводить до зростання випадків ургентного ятрогенного розродження через критичний стан плода.

Перехід системи охорони здоров'я на міжнародні критерії передбачає включення до алгоритмів надання медичної допомоги лише заходів з високим рівнем доказовості. Враховуючи значну увагу світової медичної спільноти до клінічних станів, що вимагають негайного прийняття рішення, фахові комітети всіх країн постійно оновлюють національні рекомендації. В запропонованому Вашій увазі довіднику наведено узагальнені дані керівництв фахових співтовариств США та Європи останніх років, обговорено можливості їх практичного застосування та перспективи подальших досліджень.

Дане видання покликане не лише поглибити знання лікарів акушерів-гінекологів та лікарів сімейної практики стосовно сучасних підходів до надання допомоги при невідкладних станах в акушерстві та гінекології, але і пояснити основні принципи формування міжнародних керівництв, їх рівні доказовості та силу рекомендацій.

Дозвольте від імені авторського колективу видання побажати Вам, шановні читачі, невгасимого інтересу до свого фаху, професійного нахнення та успіхів!

*З повагою*  
**Венцківський Б.М.,**  
**член-кореспондент НАМН України,**  
**доктор медичних наук, професор,**  
**зав.кафедрою акушерства та гінекології №1 НМУ**  
**імені О.О.Богомольця та авторський колектив**

## ГІПЕРТЕНЗИВНІ РОЗЛАДИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА В ПІСЛЯПОЛОГОВОМУ ПЕРІОДІ

### Вступ

Гіпертензивні розлади ускладнюють 5-10% вагітностей в усьому світі. Дані досліджень свідчать про тенденцію до зростання захворюваності, що, швидше за все, пов'язано зі збільшенням ваги матері та сидячого способу життя [91]. При незначних відмінностях у всіх міжнародних гайдлайнах до гіпертензивних розладів під час вагітності, пологів та післяпологового періоду відносять: прееклампсію, хронічну/попередню гіпертензію, прееклампсію, що нашаровується на хронічну/попередню гіпертензію, гестаційну гіпертензію та інші гіпертензивні ефекти (транзиторний гіпертензивний ефект, гіпертензія білого халату та замаскований гіпертензивний ефект).

Серед гіпертензивних порушень, що викликають ускладнення під час вагітності, особливо слід виділити такі стани, як прееклампсія і еклампсія. Прееклампсія залишається однією з перших п'яти причин материнської смертності в усьому світі. Згідно даних FIGO (2016) прееклампсія забирає життя більш ніж 70 000 жінок на рік та понад 500 000 плодів та новонароджених помирають щорічно в результаті вагітностей, що ускладнені прееклампсією; це еквівалентно втраті 1600 життів на день [28]. Понад 99% цих втрат виникають у країнах з низьким та середнім рівнем доходу (LMICs), особливо в Індійському субконтиненті та країнах Африки, що розташовані в південній частині Сахари [28, 91].

Незважаючи на те, що жінки з прееклампсією мають найбільший ризик материнських та перинатальних ускладнень, визначення прееклампсії залишається суперечливим, а діагностичні відмінності чітко не визначені.

### Визначення поняття гіпертензія під час вагітності

В огляді міжнародних рекомендацій щодо визначення гіпертензії під час вагітності більшість гайдлайнів прийшли до висновку:

1. Гіпертензія під час вагітності повинна бути встановлена під час амбулаторного прийому у лікаря або в лікарні.
2. Гіпертензія під час вагітності – це стійкий рівень АТс  $\geq 140$  мм рт. ст. та / або АТд  $\geq 90$  мм рт. ст. (необхідно провести в середньому принаймні два вимірювання, з інтервалом не менше 15 хвилин один від одного, використовуючи ту ж руку).
3. Тяжка гіпертензія повинна визначатися як АТс  $\geq 160$  мм рт. ст. та / або АТд  $\geq 110$  мм рт. ст. на основі середнього значення принаймні двох вимірювань, проведених з інтервалом щонайменше 15 хвилин, використовуючи ту ж руку. Це визначення є показанням до термінового обстеження та лікування.
4. «Резистентна гіпертензія» визначається як гіпертензія, яка вимагає три одночасних антигіпертензивних препарати для контролю артеріального тиску після 20 тижнів вагітності.

### Визначення поняття протеїнурія під час вагітності

1. Частота скринінгу на протеїнурію невизначена та недоведена.

Необхідно підкреслити, що протеїнурія є лише одним з діагностичних критеріїв прееклампсії. Ускладнення прееклампсії, а саме ураження органів-мішеней,

можуть виникати і в разі відсутності протеїнурії. Наприклад, в останньому дослідженні жінок з еклампсією у Великобританії лише у 7,5% жінок виявлено протеїнурію (45% не мали ні гіпертонії, ні протеїнурії) за тиждень до їх екламптичного нападу [51].

2. Усім вагітним жінкам необхідно провести скринінг на протеїнурію, як мінімум, при першому антенатальному візиті, щоб виявити наявне захворювання нирок та отримати вихідний рівень білку в сечі у жінок із підвищеним ризиком прееклампсії [96].

3. В ідеалі скринінг на протеїнурію необхідно проводити під час кожного візиту до лікаря акушера-гінеколога, оскільки прееклампсія / еклампсія може вперше виникати з ізольованої протеїнурії [91].

4. Критеріями для кількісного визначення протеїнурії під час вагітності є: 24-годинний сечовий білок  $\geq 0,3$  г або співвідношення протеїн (мг)/креатинін (мг) у добовій порції сечі  $\geq 0,3$  (мг/мг) (або  $\geq 30$  мг/ммоль), [FIGO, 2016, ACOG, NICE, NVOG, PRECOG, PRECOG II, SOGC].

Цей поріг не обов'язково визначає жінок, які мають підвищений ризик несприятливого результату матері та / або плода. На сьогодні не визначено рівень протеїнурії, вище якого підвищується ризик материнських та / або перинатальних ускладнень. Нещодавнє дослідження показало, що жінки з протеїнурією  $\geq 0,5$  г/д мали більш високий ризик несприятливих наслідків, ніж при протеїнурії 0,3-0,5 г/д [91].

### Примітка

Абревіатура клінічних гайдлайнів (Clinical Practice Guidelines): ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)<sup>37</sup>, FIGO (International Federation of Gynecology & Obstetrics)<sup>91</sup>, NICE (National Institutes of Clinical Excellence)<sup>64</sup>, NVOG (National Obstetrics and Gynaecology Society, Netherlands)<sup>66</sup>, PRECOG (Pre-eclampsia Community Guideline)<sup>57</sup>, PRECOG II (Pre-eclampsia Community Guideline II)<sup>58</sup>, SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)<sup>51</sup>.

### Визначення гіпертензивних розладів при вагітності

Виділяють наступні основні гіпертензивні розлади, що пов'язані з вагітністю: прееклампсія, хронічна/попередня гіпертензія, прееклампсія, що нашаровується на хронічну/попередню гіпертензію, гестаційна гіпертензія, інші гіпертензивні ефекти (транзиторний гіпертензивний ефект, гіпертензія білого халату та замаскований гіпертензивний ефект) (FIGO 2016<sup>91</sup>, SOGC<sup>51</sup>).

- **Прееклампсія** – мультисистемний прогресуючий розлад, що характеризується виникненням гіпертензії *de novo* та одним або декількома з наступних показників, що виникли після 20 тижнів вагітності або після пологів у раніше нормотензивної жінки:

- Протеїнурія *de novo*, або
- Одна / більше несприятлива ознака ( табл. 2), або
- Одне / більше тяжке ускладнення ( табл. 2).

- **Еклампсія** відноситься до розвитку нападів генералізованих тоніко-кловічних судом (*grand mal seizures*) у жінки з прееклампсією, за відсутності інших неврологічних станів, які можуть призвести до судом (Дивись «Еклампсія»).

- **HELLP синдром** [H (hemolysis) – гемоліз, EL (elevated liver function tests) – підвищення ферментів печінки, LP (low platelets) – зниження тромбоцитів], ймовірно, являє собою тяжку форму прееклампсії, але цей взаємозв'язок залишається

Розвивається після 20-го тижня вагітності у жінок, які, як правило, вважаються нормотензивними до вагітності.
Новий початок АТс $\geq 140$ мм.рт. ст <b>Або</b> АТд $\geq 90$ мм.рт. ст
Артеріальний тиск повинен бути підвищений принаймні в двох випадках принаймні протягом шести годин.

Адаптовано з: Phyllis August, MD, MPH, Baha M Sibai, MD. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. Aug 17, 2017.

Жінки з гестаційною гіпертензією мають материнські та перинатальні ризики, які сильно залежать від гестаційного віку, а також ризик розвитку преєклампсії. Якщо гестаційна артеріальна гіпертензія виникає до 34 тижнів, приблизно у 35% цих жінок розвивається преєклампсія та пов'язаний з нею підвищений ризик материнських та перинатальних ускладнень [49].

**Інші гіпертензивні ефекти (згідно рекомендаціям SOGC<sup>51</sup> відносяться до гіпертензивних розладів під час вагітності):**

- Транзиторний гіпертензивний ефект – підвищення АТ може бути пов'язане, наприклад, з подразниками навколишнього середовища або з болем в пологах.
- Гіпертензивний ефект «білого халату» – АТ, що підвищується в медичному кабінеті (АТс  $\geq 140$  мм.рт.ст. або АТд  $\geq 90$  мм.рт.ст.), але постійно залишається в нормі поза медичним кабінетом ( $< 135/85$  мм.рт.ст.).
- «Замаскований» гіпертензивний ефект – АТ постійно є нормальним в медичному кабінеті (АТс  $< 140$  мм.рт.ст. або АТд  $< 90$  мм.рт.ст.), але піднімається поза медичним кабінетом ( $\geq 135 / 85$  мм.рт.ст.) .

## ПРЕЕКЛАМПСІЯ

Преєклампсія відноситься до гіпертензивних розладів вагітності, пов'язаних з найбільшим ризиком материнських та перинатальних ускладнень, особливо якщо це «тяжка» преєклампсія, або преєклампсія, що розвивається до 34 тижнів. В останньому випадку частота мертвородження складає приблизно 10%, а рівень перинатальної смертності щонайменше 5%, високий ризик народження дитини з малою вагою для гестаційного віку [91]. Крім того, жінки з преєклампсією входять до групи ризику розвитку майбутніх серцево-судинних захворювань [72].

Згідно з настановою FIGO (2016)<sup>91</sup> **преєклампсію** слід розглядати як мульти-системний прогресуючий розлад, що характеризується виникненням **гіпертензії de novo та одним або декількома з наступних показників, що виникли після 20 тижнів вагітності або після пологів у раніше нормотензивної жінки:**

- **Протеїнурія de novo**, або
- **Одна / більше несприятлива ознака** ( табл. 2), або
- **Одне / більше тяжке ускладнення** ( табл. 2).

«**Несприятливі ознаки**», пов'язані з преєклампсією, складаються з материнських симптомів та ознак, патологічних результатів лабораторних досліджень у матері та патологічних результатів моніторингу плода, що може свідчити про розвиток більш **тяжких ускладнень** (табл. 1). Вони є ознаками, на які потрібно

суперечливим; HELLP може бути самостійним розладом. Щонайменше від 15 до 20% уражених пацієнтів не мають одночасної гіпертензії та протеїнурії, що дозволяє деяким авторам визнати, що синдром HELLP є окремим від преєклампсії розладом (Дивись «HELLP синдром»).

• **Хронічна / попередня гіпертензія.** Хронічна / попередньо наявна гіпертензія визначається при АТс  $\geq 140$  мм.рт.ст. та / або АТд  $\geq 90$  мм.рт.ст., що встановлено до вагітності або має місце принаймні в двох випадках до 20-го тижня вагітності або зберігається довше, ніж 12 тижнів після пологів. Це може бути первинна (первинна гіпертензія, раніше називалася «сенсіальною гіпертензією») або вторинна через різні медичні розлади [72, 91].

Попередня гіпертензія пов'язана з несприятливими наслідками для матері та дитини. Для матері підвищені наступні ризики: так звана «нашарована» преєклампсія (superimposed preeclampsia) – приблизно 20%, передчасні пологи – близько 33%, та відшарування плаценти – 1,8% [17, 91]. Діти, що народилися у жінок з гіпертонічною хворобою, також мають підвищений ризик гострої або хронічної гіпоксії/ацидозу, мертвородження. Приблизно 15% цих дітей народжуються з малою для гестаційного віку вагою [17, 19].

• **Преєклампсія, що нашарувалася на хронічну / попередньо наявну гіпертензію** – також відома як «нашарована преєклампсія», характеризується виникненням одного або декількох з наступних показників, що розвинулись після 20 тижнів вагітності у жінки з хронічною/попередньою гіпертензією:

- Протеїнурія *de novo* або протеїнурія, що посилюється, або
- Одна / більше несприятлива ознака ( табл. 2), або
- Одне / більше тяжке ускладнення ( табл. 2).

Для жінок з хронічною / попередньою гіпертензією, які мають протеїнурію на більш ранніх термінах вагітності, нашарування преєклампсії визначається погіршенням або резистентною гіпертензією в останній половині вагітності або розвитком тяжких ускладнень (табл. 2).

• **Гестаційна гіпертензія** – гестаційна гіпертензія означає гіпертензію без протеїнурії або інших ознак / симптомів преєклампсії, що розвивається після 20 тижнів вагітності (табл. 1) [72, 91]. У деяких жінок (від 10 до 25 %) з гестаційною гіпертензією в подальшому можуть розвинути ознаки та симптоми преєклампсії. Гестаційна гіпертензія повинна зникати до 12 тижнів після пологів. Якщо гіпертензія зберігається довше, ніж 12 тижнів після пологів, діагноз «переглядається» як хронічна / попередня гіпертензія, яка маскується за рахунок фізіологічного зниження артеріального тиску на ранніх термінах вагітності. Якщо гіпертензія зникає після пологів, а ознаки та симптоми преєклампсії не розвинулися, діагноз може бути «переглянутий» до транзиторної гіпертензії вагітності (гестаційна гіпертензія).

Таблиця 1.

### Критерії гестаційної гіпертензії

Новий початок АТс $\geq 140$ мм.рт. ст <b>Або</b> АТд $\geq 90$ мм.рт. ст
<b>Та</b> Немає протеїнурії або ознак пошкодження органів-мішеней

обов'язково реагувати (наприклад, низька насиченість киснем), щоб уникнути тяжких ускладнень преєклампсії в органах-мішенях (наприклад, набряк легенів).

Набряк та збільшення маси тіла залишаються виключеними з визначення преєклампсії, оскільки жодна з них не має суттєвого зв'язку з перинатальною смертністю та захворюваністю [91].

Таблиця 2.

**Несприятливі ознаки, що визначають преєклампсію та «тяжку» преєклампсію відповідно до SOGC<sup>51</sup>**

Орган / система пошкоджені	Несприятливі ознаки (що підвищують ризик тяжких ускладнень)	Тяжкі ускладнення (що вимагають розродження)
ЦНС	Головний біль / порушення зору	Еклампсія PRES Коркова сліпота або відшарування сітківки Кома за шкалою Глазго <13 Stroke, TIA, або RIND
Кардіореспіраторна	Біль у грудях / задишка Насичення киснем <97%	Неконтрольована тяжка гіпертензія (протягом 12 годин, незважаючи на використання трьох антигіпертензивних препаратів) Киснева насиченість <90%, потреба в ≥50% кисню протягом > 1 год, інтубація (крім кесаревого розтину), набряк легенів Позитивна інтопічна підтримка Ішемія міокарду або інфаркт
Гематологічна	Підвищена кількість лейкоцитів Підвищений показник МНВ або аРТТ Низький вміст тромбоцитів	Кількість тромбоцитів <50*10 <sup>9</sup> / L Переливання будь-якого препарату крові
Ниркова	Підвищений креатинін у сироватці крові Підвищена сечова кислота у сироватці крові	Гостра недостатність нирок (креатинін > 150 мкМ без попереднього захворювання нирок) Нове показання для діалізу
Печінкова	Тошнота або блювота RUQ або епігастральна болі Підвищення АСТ, АЛТ, ЛДГ, або білірубину в сироватці крові Низький плазмовий альбумін	Печінкова дисфункція (МНВ > 2 за відсутності ДВЗ або варфарин / кумарин). Печінкова гематома або розрив
Фето-плацентарна	Незадовільне СБ плода Олігогідроамніон Відсутній або реверсний кровоток при доплерометрії	Відшарування плаценти з порушенням стану матері чи плода. Реверсна хвиля A ductus venosus Загибель плода

АСТ, аспартат амінотрансферази; АЛТ, аланін амінотрансфераза; аРТТ, активований частковий тромбопластиновий час; ДВЗ, дисемінована внутрішньосудинна коагуляція; СБ, серцебиття плода; МНВ, міжнародне нормалізоване співвідношення; ЛДГ, лактатдегідрогеназа; PRES, синдром зворотньої реверсивної лейкоенцефалопатії; RIND, реверсний неврологічний дефіцит <48 год; RUQ, правий верхній квадрант; TIA, транзиторна ішемічна атака.

Adanтовано з: Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. *Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens Can. SOGC 2014;4(2):105-145.*

Продовжується дискусія щодо визначення терміну «тяжка» преєклампсія. На сьогодні FIGO (2016)<sup>91</sup> схвалює канадський підхід щодо визначення «тяжкої»

преєклампсії. У Канаді «тяжка» преєклампсія визначається як преєклампсія з одним або декількома важкими ускладненнями, включаючи мертвонародження (табл. 2). Таким чином, жінки з «тяжкою» преєклампсією, як визначено в Канаді, потребують розродження незалежно від гестаційного віку.

Згідно гайдлайнів Великої Британії (www.nice.org.uk/guidance)<sup>38</sup>, Австралії (www.somanz.org)<sup>46</sup>, Сполучених Штатів (www.acog.org)<sup>37</sup> та ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy www.isshp.org)<sup>92</sup> «преєклампсія з тяжкими ознаками» (попередньо називалась тяжка преєклампсія) визначається терміном criteria for the severe end of the disease spectrum. І повинна встановлюватися у пацієнта з преєклампсією при наявності будь-якого з наступних ознак/симптомів пошкодження органів/мішеней, що наведені в таблиці 3.

Таблиця 3.

**У пацієнта з преєклампсією наявність одного або кількох з наведених нижче означає діагноз «преєклампсія з тяжкими ознаками»**

<b>Симптоми дисфункції центральної нервової системи:</b>
Мозкові порушення та порушення зору, що виникли вперше
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фотопсія, коркова сліпота, вазоспазм сітківки, скотома</li> <li>• Сильний головний біль (порушує дієздатність, «найгірший головний біль який був у мене коли-небудь») або головний біль, який зберігається і прогресує, незважаючи на анальгетичну терапію</li> <li>• Змінений психічний стан</li> </ul>
<b>Аномалії печінки:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сильний стійкий біль у правому верхньому квадранті або біль у епігастрії, що не купується медикаментозно і не пояснюється альтернативним діагнозом</li> </ul>
або
<ul style="list-style-type: none"> <li>• концентрація трансаміназ в сироватці ≥ 2 рази верхньої межі нормального діапазону</li> </ul>
або
<ul style="list-style-type: none"> <li>• обидва критерії</li> </ul>
<b>Тяжка гіпертензія:</b>
АТс ≥160 мм.рт.ст. та / або АТд ≥110 мм.рт.ст. на основі середнього значення принаймні двох вимірювань
<b>Тромбоцитопенія:</b>
<100 000 тромбоцитів / microL
<b>Ниркові розлади</b>
Прогресивна ниркова недостатність (креатинін у сироватці крові > 1,1 мг / дл [97,2 мкмоль/л] або подвоєння концентрації креатиніну в сироватці за відсутності інших захворювань нирок)
<b>Набряк легенів</b>

На відміну від старих критеріїв, критерії 2013 року не включають протеїнурію > 5 г /24 години та затримку росту плода.

Adanтовано з: *Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122:1122.*

**УСКЛАДНЕННЯ ПРЕЄКАМПСІЇ** – жінки з преєклампсією мають підвищений ризик розвитку акушерських або медичних ускладнень, що загрожують життю, включаючи відшарування плаценти, гостру ниркову недостатність, мозкові крововиливи, печінкову недостатність або розрив печінки, набряк легенів, інсульт, серцеву недостатність та прогресування до еклампсії.

У всьому світі від 10 до 15 % материнської смертності від акушерських ускладнень вагітності пов'язані з преєклампсією/еклампсією [72]. Преєклампсія/еклампсія є од-

Ожиріння
Африканська раса
Водянка плода
Жінка сама народилась з малою вагою для гестаційного віку
Затримка росту плода, відшарування плаценти або загибель плода при попередній вагітності
Тривалий інтервал між вагітностями, якщо попередня вагітність була нормотензивною. Якщо попередня вагітність була пreeклampтичною, короткий інтервал між вагітностями збільшує ризик рецидиву.
Фактори, пов'язані з партнером (новий партнер, обмежена експозиція сперми [наприклад, попереднє застосування бар'єрної контрацепції])
In vitro запліднення

Адаптовано з: Phyllis August, MD, MPH, Baha M Sibai, MD. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. Aug 17, 2017.

нією з п'яти основних причин материнської смертності, разом з кровотечами, серцево-судинними захворюваннями, тромбоемболією та сепсисом. Існує приблизно одна материнська смерть через пreeклampсію/еклampсію на 100 000 живонароджених [72, 91]. Щодо негативних наслідків для плода пreeклampсія може призвести до внутрішньоутробної затримки росту і олігогідроамніону, а також передчасних пологів (в тому числі за медичними показаннями). У результаті підвищується перинатальна захворюваність та смертність.

**ФАКТОРИ РИЗИКУ** – фактори ризику пreeклampсії наведені в таблиці (таблиця 4).

• **Пreeклampсії в анамнезі** збільшує ризик розвитку пreeклampсії в наступній вагітності в 7 разів у порівнянні з жінками без такого анамнезу (відносний ризик [RR] 7, 19, 95% CI 5.85-8.83) [72].

Важкість пreeклampсії також сильно впливає на цей ризик. Жінки з тяжкими ознаками пreeклampсії у II триместрі мають найбільший ризик розвитку пreeклampсії при подальшій вагітності – від 25 до 65 %. Для порівняння, у жінок без тяжких ознак пreeклampсії при першій вагітності пreeклampсія в другій вагітності розвивається у 5-7 %. Жінки, які перенесли нормотензивну першу вагітність, мають пreeклampсію у другій вагітності менш ніж у 1% [72].

• **Перша вагітність (першороділля)** (RR 2.91, 95% CI 1.28-6.61) [72]. Одна з теорій, яка пояснює цей зв'язок, свідчить, що імунна система першороділь має обмежений вплив батьківських антигенів, і ця відсутність десенсибілізації може відігравати певну роль у патогенезі захворювання. Епідеміологічні дані підтверджують цю теорію: захист від пreeклampсії у наступних вагітностях або зменшується, або усувається, якщо відбувається зміна батька; жінки, які використовують бар'єрні методи контрацепції, мають підвищений ризик пreeклampсії, а її ризик зменшується при збільшенні тривалості сексуальної активності до вагітності [78].

• **Пreeклampсія у сімейному анамнезі** (у родичів першої лінії – у мами, сестри) (RR 2.90, 95% CI 1.70-4.93) [72], що передбачає спадковий механізм у деяких випадках. На частоту і тяжкість захворювання впливають, перш за все, материнські фактори, але і внесок батька в гени плода може відігравати роль у дефектній плацентазії та наступній пreeклampсії.

Таблиця 4.

#### Клінічні фактори, які пов'язані з підвищеним ризиком розвитку пreeклampсії

Першовагітна
Пreeклampсія при попередній вагітності
Вік > 40 років або <18 років
Пreeклampсія в сімейному анамнезі
Хронічна гіпертензія
Хронічна ниркова хвороба
Аутоімунне захворювання (наприклад, антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак)
Судинні захворювання
Цукровий діабет (прегестаційний та гестаційний)
Багатоплідна вагітність

#### • Попередні медичні стани:

- Прегестаційний діабет (RR 3,56, 95% CI 2.54-4.99) [72].
- Артеріальний тиск  $\geq 130 / 80$  мм рт.ст. при першому пренатальному візиті (RR від 1,38 до 2,37) [13]. Ризик приєднання пreeклampсії найвищий у жінок з АТД  $\geq 110$  мм.рт.ст. (RR 5.2) і  $\geq 100$  мм.рт.ст. (RR 3.2) до 20 тижнів вагітності.
- Антифосфоліпідні антитіла (RR 9,72, 95% CI 4,34-21,75) [72].
- Індекс маси тіла  $\geq 26,1$  (RR 2,47, 95% ДІ 1,66-3,67) [72].
- Хронічна хвороба нирок (ХХН) (відносний ризик залежить від ступеня зменшення швидкості клубочкової фільтрації та наявності або відсутності гіпертензії).

• **Багатоплідна вагітність** (RR 2.93, 95% 2.04-4.21) [72]. При вагітності трійнею – частота пreeклampсії ще вище [29].

• **Материнський вік** (материнський вік  $\geq 40$  років: RR 1,68, 95% CI 1,23-2,29) [13С]. Старші жінки, як правило, мають додаткові фактори ризику, такі як цукровий діабет та хронічна гіпертензія, що підвищують ризик до розвитку пreeклampсії.

### ПРЕЕКЛАМПСІЯ: ПАТОГЕНЕЗ

Ще в 1996 році Ness and Roberts заявили: «Причини пreeклampсії залишаються незрозумілими, незважаючи на численні спроби зрозуміти її біологічні характеристики та прогностичні фактори. Ми вважаємо, що існують чіткі витоки пreeклampсії, кожен з яких має свої патологічні характеристики та історію. Пreeклampсія є результатом зниженої перфузії плаценти, а також результатом материнських розладів, що існували раніше до вагітності (але іноді їх не бачили раніше). Ці попередні материнські розлади включають серцево-судинні захворювання, такі як гіпертензія, захворювання нирок, надмірна вага та діабет» [67].

Протягом останніх двох десятиліть кількість доказів, що підтверджують цю гіпотезу, зростає. Патолофізіологія пreeклampсії включає як материнські, так і плодові/плацентарні фактори.

Розглядаючи материнські фактори розвитку пreeклampсії, дослідники виділяють патологічну прегестаційну материнську ендотеліальну чи запальну дисфункцію. **Пreeклampсія вважається специфічним для вагітності запальним розладом змінного патогенезу.** Значення запалення у розвитку пreeклampсії описується далі (Дивись «Запалення/Інфекція»).

Зв'язок між існуючим судинним захворюванням (материнська ендотеліальна дисфункція) та схильністю до розвитку прееклампсії може бути пов'язаний з наявністю попереднього ураження ендотеліальних клітин. Попередні ендотеліальні uszkodження також можуть пояснити, чому у жінок з прееклампсією, підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань пізніше у житті.

Є очевидним, що розвиток аномалій матково-плацентарної циркуляції відбуваються задовго до клінічних проявів прееклампсії. Порушення в розвитку плацентарної судинної системи на ранніх термінах вагітності можуть призвести до відносної плацентарної недостатньої перфузії/гіпоксії/ішемії. Це потім призводить до потрапляння антиангіогенних факторів у потік матері, які змінюють материнську системну ендотеліальну функцію (системна ендотеліальна дисфункція) та викликають гіпертензію та інші прояви захворювання (гематологічні, неврологічні, серцеву, легеневу, ниркову та печінкову дисфункції). Однак тригер аномального розвитку плаценти та наступний каскад подій залишається невідомим. **Прееклампсію ще називають мультисистемним розладом ендотеліальної дисфункції.**

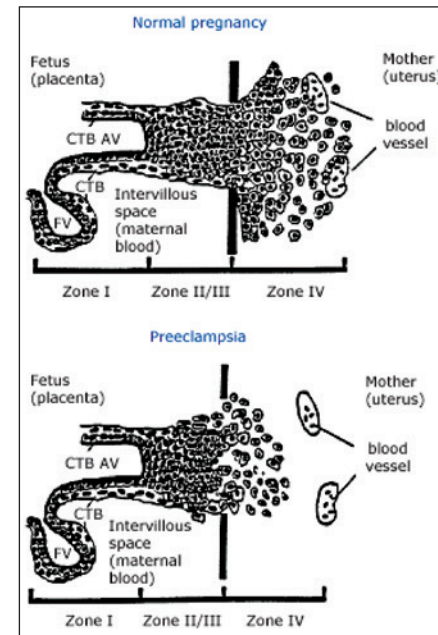
Дисбаланс ангіогенних факторів, а саме підвищення циркулюючих антиангіогенних факторів (наприклад, розчинна fms-подібна тирозинкіназа (sFlt)-1 і розчинний ендогліні) і зниження проангіогенних чинників (наприклад, плацентарного фактора росту (PlGF)), має чітко визначену роль при вагітностях, ускладнених плацентарною гіперперфузією, з розвитком прееклампсії та /або або внутрішньоутробної затримки росту плода [18, 81, 91]. Цей ангіогенний дисбаланс, мабуть, передбачає раннє настання прееклампсії (до 34 тижнів вагітності або раніше), що пов'язана з плацентарною гіперперфузією, яка є найбільш небезпечною для жінки [91].

Сучасне розуміння механізмів, які зумовлюють патологічні зміни, що спостерігаються при прееклампсії, будуть розглянуті нижче.

**АНОМАЛЬНА ПЛАЦЕНТАЦІЯ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ.** Важливу роль плаценти в патофізіології прееклампсії підтверджує і той відомий факт, що прееклампсія завжди виликовується протягом декількох тижнів після народження плаценти.

Дослідження плаценти людини на різних стадіях гестації у жінок з нормальною вагітністю, а також у пацієнтів з прееклампсією привели до розуміння нормальної морфології плаценти та патологічних змін у матково-плацентарній циркуляції, які, ймовірно, мають відношення до розвитку прееклампсії. Зрозуміло, що **дефекти ремоделювання спіральних артерій та вторгнення трофобластів, два пов'язаних, але окремі процеси,** характерні для гіпертензивних розладів вагітності та затримки росту плода [81]. Ці процеси призводять до порушеної плацентарної та ішемії плаценти. Це в свою чергу призводить до виділення плацентою антиангіогенних розчинних факторів, які викликають системну дисфункцію ендотелію та розвиток прееклампсії.

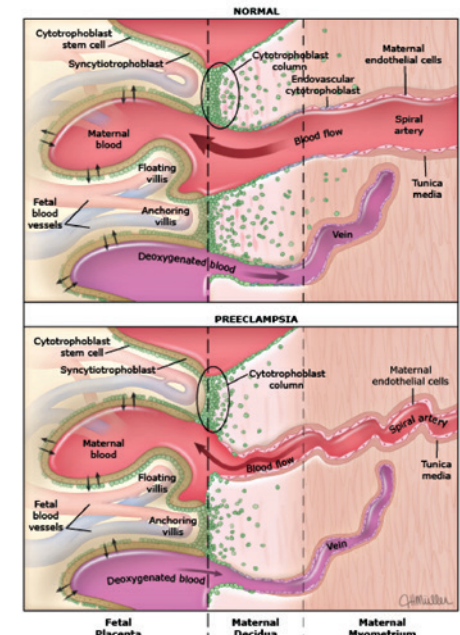
**Аномальне ремоделювання спіральних артерій.** При фізіологічній вагітності цитотрофобластні клітини плаценти, що розвивається, мігрують через decidua і частину міометрія, щоб вторгнутися в ендотелій та м'язову tunica media материнських спіральних артерій, кінцевих гілок маткової артерії, що постачають кров до плода / плаценти (мал. 1, 2). В результаті ці судини перетворюються з дрібних м'язових артеріол на велико-каліберні емкосні судини з низкою резистентністю, що значно полегшує кровообіг в плаценті в порівнянні з іншими ділянками матки [81, 91].



Малюнок 1. Діаграма хоріонічної ворсинки на материнсько-плодовій поверхні при фізіологічній та преекламптичній вагітності.

Плаваючі ворсинки (floating villi - FV) знаходяться в проміжному просторі (intervillous space), який безпосередньо контактує з материнською кров'ю. При фізіологічній вагітності інвазивні цитотрофобласти (CTB) утворюють клітинні стовпчики (зона II / III) та вторгаються в материнську децидуу і судинну систему (зона IV). Під час диференціації вздовж інвазивного шляху цитотрофобласти різко змінюють експресію різних молекул, таких як інтегрини. При прееклампсії інвазивні цитотрофобласти не можуть диференціюватися вздовж інвазивного шляху і не отримують доступу до спіральних артерій. Хоріонічні ворсинки (anchoring villi - AV).

Дані з: S Ananth Karumanchi, MD, Kee-Hak Lim, MD, Phyllis August, MD, MPH. Preeclampsia: Pathogenesis. Sep 25, 2017.



Малюнок 2. Аномальна плацентарна при прееклампсії.

Обмін киснем, поживними речовинами між плодом і матір'ю залежить від адекватної перфузії плаценти материнськими судинами. При нормальному розвитку плаценти інвазивні цитотрофобласти плода вторгаються в материнські спіральні артерії, перетворюючи їх із мало-каліберних резистентних судин до велико-каліберних емкосних судин, здатних забезпечити плацентарну перфузію, достатню для підтримання зростаючого плода. У процесі судинної інвазії цитотрофобласти диференціюються від епітеліального фенотипу до ендотеліального фенотипу, який називається «псевдоваскулогенез» або «судинна міміка» (верхня панель). При прееклампсії цитотрофобласти не можуть прийняти інвазивний ендотеліальний фенотип. Навпаки, вторгнення в спіральні артерії невелике, і вони залишаються мало-каліберними, резистентними судинами (нижня панель).

Дані з: S Ananth Karumanchi, MD, Kee-Hak Lim, MD, Phyllis August, MD, MPH. Preeclampsia: Pathogenesis. Sep 25, 2017.

Ремоделювання спіральних артерій, ймовірно, починається в кінці першого триместру і закінчується на 18-20 тижнях вагітності. Хоча точний термін гестації, при якому закінчується вторгнення трофобластів в ці артерії, нез'ясовано.

Для порівняння, при прееклампсії клітини цитотрофобласту проникають в децидуальну частину спіральних артерій, але не проникають у міометриальний сегмент [81]. Спіральні артерії не перетворюються у великі судинні канали, що утворюються за рахунок заміни м'язово-еластичної стінки фібриноїдним матеріалом. Замість цього судини залишаються вузькими, з незмінним м'язовим шаром, вна-



слідок чого відбувається гіперфузія плаценти (мал. 1, 2). Цей дефект у плаценті пов'язаний з розвитком багатьох несприятливих результатів вагітності, включаючи загибель плода II триместру, плацентарні інфаркти, відшарування плаценти, прееклампсію з внутрішньоутробною затримкою росту плода чи без нього, внутрішньоутробною затримкою росту плода без материнської гіпертензії, передчасний розрив мембран та передчасні пологи [11].

Невідомо, чому нормальна послідовність процесів у розвитку матково-плацентарної циркуляції не відбувається при деяких вагітностях. Певну роль в цьому відіграють судинні, екологічні, імунологічні та генетичні фактори, які будуть розглянуті в наступній дискусії.

**Дефектне трофобластне диференціювання** – дефектна диференціація трофобластів є одним з можливих механізмів, що відповідає за дефектне вторгнення трофобластів до спіральних артерій.

Трофобластна диференціація під час ендотеліальної інвазії включає в себе зміни у експресії різних класів молекул, включаючи цитокіни, молекули адгезії, молекули позаклітинного матриксу, металопротеїнази та комплекс молекул гістосумісності класу Ib, HLA-G. Під час нормальної диференціації, вторгнення трофобластів змінює їх з експресії адгезії, яка характерна для епітеліальних клітин (integrin alpha6/beta1, alpha5/beta5, and E-cadherin) до ендотеліальних клітин (integrin alpha1/beta1, alpha3/beta3, and VE-cadherin) – це процес, що називається псевдоваскулогенезом [81]. Трофобласти, отримані у жінок з прееклампсією, не мають виражену експресію молекули адгезії або псевдоваскулогенезу.

Дослідження культури з використанням людських трофобластів у жінок з важкою прееклампсією показали, що семафорин 3В (semaphorin 3B) може бути білком-кандидатом, який сприяє зниженню диференціювання та вторгнення трофобластів шляхом інгібування сигналізації фактору росту ендотелію судин [105].

**Гіперфузія, гіпоксія, ішемія** – гіперфузія є причиною та наслідком патологічного розвитку плаценти. Причинно-наслідкові зв'язки між поганою плацентарною перфузією, неправильним розвитком плаценти та прееклампсією підтверджуються наступними прикладами:

- Моделі тварин, які успішно відтворювали принаймні деякі з проявів прееклампсії, мали зниження рівня матково-плацентраного току крові [81].
- Медичні стани, пов'язані з судинною недостатністю (наприклад, гіпертензія, цукровий діабет, системний червоний вовчак, захворювання нирок, набуті та успадковані тромбозі) підвищують ризик аномальної плацентарної та прееклампсії [81].
- Акушерські стани, які підвищують плацентарну масу без відповідного збільшення плацентарного кровотоку (наприклад, міхуровий замет, цукровий діабет, багатоплідна вагітність), призводять до відносної ішемії та пов'язані з прееклампсією [81].
- Прееклампсія частіше зустрічається у жінок, які живуть на великій висоті (> 3100 метрів) [81].

Гіперфузія також є результатом аномального розвитку плаценти. Гіперфузія стає все більш вираженою з прогресуванням вагітності, оскільки патологічна судинна система матки не здатна забезпечити нормальний приток крові до плода / плаценти зі збільшенням гестаційного віку. Пізні зміни плаценти, що відповідають ішемії, включають атерози (клітини ліпідів у стінці артеріол),

фібриноїдний некроз, тромбоз, склеротичне звуження артеріол та інфаркт плаценти. Хоча всі ці ураження не виявляються рівномірно у пацієнтів з прееклампсією, існує зв'язок між тяжкістю захворювання та ступенем ураження [81].

Гіперфузія, гіпоксія та ішемія є найважливішою складовою патогенезу прееклампсії, тому що гіперфузія, ішемічна плацента виробляє різні фактори у материнську кров, які змінюють функцію ендотеліальних клітин матері та призводять до характерних системних ознак і симптомів прееклампсії. (Див. «Системна ендотеліальна дисфункція» нижче).

**ІМУНОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ.** Увага до імунологічних факторів як факторів можливого впливу на патологічний розвиток плаценти частково ґрунтується на спостереженні щодо попереднього впливу антигенів батьків / плодів на захист від прееклампсії [81]. Відомо, що першороділлі та жінки, які змінюють партнерів між вагітностями, мають тривалий інтервал між вагітностями, використовують бар'єрну контрацепцію і вагітніють через інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїдів, мають менший вплив батьківських антигенів та більш високий ризик розвитку прееклампсії. Крім того, метааналіз показав, що жінки, які завагітніли за допомогою донорських ооцитів, мають вдвічі більшу частоту прееклампсії, ніж жінки, які вагітніють за допомогою інших методів допоміжних репродуктивних технологій та в чотири рази більшу частоту прееклампсії, ніж жінки, які мають природну вагітність. Це також підтверджує гіпотезу про те, що імунологічна непереносимість між матір'ю та плодом може відігравати роль у патогенезі прееклампсії [53].

Дослідження показали, що у жінок з прееклампсією спостерігаються імунологічні аномалії, подібні до тих, що спостерігаються при відторгненні органу при трансплантації. Екстраворсинчаті клітини трофобласту (EVT) експресують незвичайну комбінацію антигенів HLA класу I: HLA-C, HLA-E та HLA-G. Природні клітинні кілери (NK), що експресують різноманітні рецептори (CD94, KIR та ILT), які, як відомо, розпізнають молекули класу I, проникають в материнську децидуу в тісному контакті з клітинами EVT [81]. Через взаємодію між NK-клітинами та клітинами EVT була висунута гіпотеза про контрольовану плацентарну імплантацію. В умовах прееклампсії, конфлікт між материнськими та батьківськими генами, як вважають, викликає патологічну імплантацію плаценти через підвищення активності NK-клітин.

Біопсія плацентарної площадки у жінок з прееклампсією показала підвищену інфільтрацію дендритних клітин у преекламптичній децидуальної тканині [81]. Дендритні клітини є важливим ініціатором антиген-специфічних Т-клітинних реакцій на трансплантаційні антигени. Можливо, що збільшення кількості дендритних клітин може призвести до зміни у представленні антигенів матері та плода на рівні децидуи, що призведе до аномальної імплантації або порушеної імунологічної відповіді матерів на антигени плода. Однак, остаточних доказів цієї теорії бракує. Генетичні дослідження, що розглядають поліморфізм кілерів імуноглобуліну рецепторів (KIR) на NK-клітинах матері та галотипи HLA-C у плода, показали, що жінки з генотипом KIR-AA та генотипом HLA-C2 плода мали значно підвищений ризик прееклампсії [81]. Системний огляд не виявив явних доказів того, що один або кілька специфічних алелей HLA були задіяні в патогенезі прееклампсії [81]. Автори висловили припущення, що саме взаємодія між материнськими,

батьківськими та плодовими HLA, а не індивідуальний генотип, є важливим фактором, який слід враховувати при вивченні імуногенетичних детермінант прееклампсії.

Ще один цікавий висновок полягає в тому, що пацієнти з прееклампсією мають підвищений рівень агоністичних антитіл до рецептора ангіотензину AT-1. Це анти-тіло може мобілізувати внутрішньоклітинний вільний кальцій і цим може пояснюватися збільшенням виробництва інгібітора-1, активатора плазміногену та мілкої інвазії трофобласту при прееклампсії. Крім того, антитіла до рецептора ангіотензину AT-1 стимулюють секрецію sFlt-1 [81, 91]. Незрозуміло, чи ці зміни є патогенетичними або епіфіменомінами.

**Збільшення чутливості до ангіотензину II.** Підвищена чутливість до ангіотензину II описана при прееклампсії [53P] і може бути пов'язана з підвищеною регуляцією рецепторів брадикиніну (B2) у пацієнтів з прееклампсією. Підвищена регуляція призводить до гетеродімеризації B2-рецепторів з рецепторами ангіотензину II типу I (AT1), і цей гетеродімер AT1 / B2 підвищує чутливість до ангіотензину II *in vitro* [81].

Як обговорювалося вище, пацієнти з прееклампсією мають підвищений рівень агоністичних антитіл до рецептора ангіотензину AT-1. Ангіотензин II є ендогенним лігандом рецептора AT-1. Таким чином збільшена активація цього рецептора ауто-антитілами може індукувати артеріальну гіпертензію та пошкодження судин, що спостерігаються при прееклампсії. Дослідження у мишей підтримують цю теорію [99].

Інші дослідження на мишах показують, що ендотеліальна дисфункція, індукована циркулюючими антиангіогенними факторами, достатня для індукції чутливості до ангіотензину II [14]. Ці дослідження обґрунтовують вивчення сполук, які поліпшують стан ендотелію при лікуванні прееклампсії.

**ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ.** Хоча більшість випадків прееклампсії є спорадичними, вважається, що генетичні фактори відіграють важливу роль у схильності до даної хвороби [81].

Генетична схильність до прееклампсії підтверджується такими спостереженнями:

- Першовагітні жінки з прееклампсією в сімейному анамнезі (наприклад, у матері чи сестри) мають ризик захворювання в два-п'ять разів вище, ніж жінки, які є першовагітні без такого анамнезу. Внесок матері в розвиток прееклампсії може бути частково пояснений імпринтними генами [81]. У дослідженні сестер з прееклампсією було продемонстровано, що мати розвинула прееклампсію лише тоді, коли плід / плацента успадкували материнську STOX1 мішень мутацію на 10q22 (maternal STOX1 missense mutation on 10q22). Коли плід / плацента носили імпринтний батьківський гомолог, фетотип прееклампсії не був виражений.
- Ризик прееклампсії збільшується більш як у сім разів у жінок, які мали прееклампсію під час попередньої вагітності [81].

Гени для sFlt-1 та Flt-1 знаходяться на хромосомі 13. У плодів з додатковою копією цієї хромосоми (наприклад, трисомія 13) виробляється більше цих генних продуктів, ніж їх звичайно. Справді, захворюваність на прееклампсію у матерів, які мають плоди з трисомією 13, значно збільшується в порівнянні з усіма іншими трисоміями. Крім того, відношення циркулюючого sFlt-1 до PlGF значно збільшується у цих жінок, що також обумовлює підвищений ризик прееклампсії [81].

Інший локус на 12q може бути пов'язаний із синдромом HELLP, але не з прееклампсією без синдрому HELLP, що свідчить про те, що генетичні чинники, важливі для синдрому HELLP, можуть відрізнятися від тих, що при прееклампсії. Зміни в long non-coding RNA на 12q23 розглядаються як один з потенційних механізмів, який може призвести до синдрому HELLP [74]. Ця long non-coding RNA регулює великий набір генів, які можуть бути важливими для міграції трофобластів.

Кілька інших генів, таких як варіант гена ангіотензиногену (T235), ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS) та гени, що викликають тромбофілію, були пов'язані з прееклампсією, проте великі дослідження не показали їх важливості для схильності до захворювання [81].

#### **ФАКТОРИ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА**

**Вживання кальцію.** Різні дієтичні та життєві фактори були пов'язані з підвищеним ризиком прееклампсії; однак, зв'язок було важко довести. Можлива роль низького споживання дієтичного кальцію як фактору ризику прееклампсії є підставою для епідеміологічних досліджень, які пов'язані з профілактикою прееклампсії при додаванні кальцію у жінок високого ризику. Механізм цієї асоціації незрозумілий, але може включати або імунологічні, або судинні ефекти гормонів, регульованих кальцієм, які змінюються при прееклампсії.

**Індекс маси тіла.** Проспективне дослідження показало лінійний зв'язок між збільшенням індексу маси тіла та збільшенням ризику розвитку прееклампсії [68]. У цій когорті співвідношення шансів (OR) щодо прееклампсії виросло з OR 1,65 у жінок з індексом маси тіла від 25 до 30 кг/м<sup>2</sup> до OR 6,04 у жінок з індексом маси тіла  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>. Цілком імовірно, що ожиріння підвищує ризик прееклампсії шляхом індукування хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції, яка може синергізувати з плацентарними ангіогенними чинниками для індукування мікроангіопатичних ознак прееклампсії [104].

**СИСТЕМНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ.** Всі клінічні особливості прееклампсії можна пояснити як клінічну відповідь на генералізовану ендотеліальну дисфункцію [81, 91]. Як приклад, гіпертензія, викликана порушенням ендотеліальним контролем судинного тону, протеїнурія та набряк, обумовлена підвищеною проникністю судин, а коагулопатія є результатом патологічної ендотеліальної експресії прокоагулянтів. Головний біль, напади судом, порушення зору, болі в епігастрії та затримка росту плода є наслідками ендотеліальної дисфункції в судинній системі органів-мішеней, таких як мозок, печінка, нирки та плацента.

Лабораторні дані, що підтверджують системну ендотеліальну дисфункцію у жінок із преекламптичними захворюваннями, включають в себе наступне:

- Підвищення концентрації циркулюючого клітинного фібрoneктину, антигену фактора VIII та тромбомодуліну [81].
- Порушена порушена ацетилхолінопосередкована вазорелаксація [81].
- Зменшене вироблення вазодилаторів, що виділяються ендотелієм, таких як оксид азоту та простагліцині, і збільшення виробництва вазоконстрикторів, таких як ендотеліні і тромбоксани.
- Підвищена судинна реактивність до ангіотензину II [81].

- Сироватка від жінок з прееклампсією викликає активацію ендотелію в дослідженнях культури ендотеліальних клітин пупочної вени людини в деяких дослідженнях *in vitro* [81].

- Порушена ендотеліальна функція може бути продемонстрована при flow-mediated ділатації плечової артерії протягом трьох років після преекламптичної вагітності [81]. Невідомо, чи це є причиною чи наслідком преекламптичної вагітності.

Зв'язок між існуючим судинним захворюванням та схильністю до розвитку прееклампсії можуть бути пов'язані з наявністю у ній ураження ендотеліальних клітин. Попередньо існує ендотеліальне ушкодження також може пояснити, чому у жінок з прееклампсією, також підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань пізніше у житті [7]. Жінки з анамнезом прееклампсії також мають підвищений ризик розвитку ниркової недостатності та гіпотиреозу в довгостроковій перспективі [81].

**Патогенез системної ендотеліальної дисфункції.** Плацентарна сироватка вимагає значного ангиогенезу для створення відповідної судинної мережі для подачі кисню та поживних речовин до плода. Плацента, що розвивається виробляє різні проангіогенні (VEGF, PlGF) та антиангіогенні фактори (sFlt-1), а баланс між цими чинниками є важливим для нормального розвитку плаценти. Збільшення синтезу антиангіогенних факторів порушує цей баланс і призводить до системної ендотеліальної дисфункції, характерної для прееклампсії.

**sFlt-1, VEGF, PlGF.** Розчинна fms-подібна тирозин кіназа 1 (**sFlt-1** або **sVEGFR-1**) є природним циркулюючим антагоністом до фактору росту ендотелію судин (VEGF). **VEGF** – ендотеліальний специфічний мітоген, який відіграє ключову роль у сприянні ангиогенезу [81, 91P]. Її діяльність опосередкована, перш за все, взаємодією з двома високоспорідненими рецепторами тирозин кіназ, VEGFR-1 (VEGF-рецептор-1 або fms-подібна тирозин-кіназа-1 [Flt-1]) і VEGFR-2 (область домену кіназної вставки [KDR ] / Flk-1), які селективно експресуються на поверхні судинних ендотеліальних клітин. VEGFR-1 має дві ізоформи: трансмембранну ізоформу та розчинну ізоформу (sFlt-1 або sVEGFR-1). Плацентарний фактор росту (**PlGF**) є ще одним членом сім'ї VEGF, який виробляється переважно у плаценті. Він також зв'язується з рецептором VEGFR-1.

sFlt-1 антагонізує проангіогенну біологічну активність циркулюючих VEGF і PlGF шляхом зв'язування з ними та запобігання їх взаємодії з їх ендогенними рецепторами. Підвищена плацентарна експресія та секреція sFlt-1, як вважають, відіграють центральну роль у патогенезі прееклампсії, на основі наступних спостережень [81]:

- sFlt-1, що вводять вагітним щурам, індукує альбумінурію, гіпертензію та унікальні патологічні зміни ендотелію в крові.

- *In vitro*, видалення sFlt-1 із супернатантів культури преекламптичної тканини відновлює ендотеліальну функцію та ангиогенез до норми. І навпаки, екзогенне введення VEGF та PlGF скасовує антиангіогенний стан, індукований надлишковим sFlt-1.

- Порівняно з нормотензивним станом, рівень циркулюючих sFlt-1 збільшується, а рівні вільного VEGF та вільного PlGF зменшуються у жінок з преекламптичними розладами.

Дослідження, показали, що у пацієнтів з прееклампсією знижуються рівні PlGF і VEGF задовго до появи клінічного захворювання [81].

У сукупності ці спостереження свідчать про значну роль sFlt-1 та пов'язаних з цим ангиогенних факторів у патогенезі хоча б деяких ознак прееклампсії. Однак тригер для збільшення виробництва sFlt-1 плацентою невідомий. Найбільш ймовірним тригером є плацентарна ішемія. *In vitro* плацентарні цитотрофобласти володіють унікальною властивістю для посилення виробництва sFlt-1 при зниженні доступності кисню. Підвищена експресія індукованих гіпоксією факторів транскрипції (HIFs) у преекламптичних плацентах узгоджується з цією гіпотезою. Невідомо, чи збільшена секреція sFlt-1 відповідає за аномалії розвитку плаценти, що характерні для прееклампсії, чи є вторинною реакцією на плацентарну ішемію, спричинену якимось іншим чинником. Генетичні фактори та розмір плаценти (наприклад, багатоплідна вагітність) також можуть відігравати роль у надмірному виробництві sFlt-1 [81, 116].

Експериментальні дослідження тварин показують, що sFlt-1 призводить до судинного оксидативного стресу та підвищеної чутливості до вазопресорів, таких як ангиотензин II. Ці дані вказують на те, що ендотеліальна дисфункція, яка є вторинною при патологічному антиангіогенному стані, може бути первинною, що призводить до вазопресії та гіпертензії [17]. Можливо, що вторинні контррегулюючі системи також відіграють певну роль. Наприклад, ниркова недостатність, пов'язана з прееклампсією, клубочковий ендотеліоз, призводить до зниження ниркового кровотоку [17]. Зміни в ренін-ангіотензиновій системі, такі як супресія ренинової активності в плазмі у жінок з прееклампсією, узгоджуються з утриманням вмісту натрію [13]. Ця послідовність подій, подібна до того, що спостерігається у невагітних пацієнтів з гломерулонефритом, також може сприяти материнській гіпертензії.

Вимірювання сироваткового sFlt-1 все ще досліджується, і його здатність прогнозувати розвиток прееклампсії має бути визначена у подальших дослідженнях. Вимірювання співвідношення sFlt-1: PlGF у сироватці крові є корисним тестом для виключення прееклампсії у жінок з підозрою на прееклампсію [103]. Висока sFlt-1: PlGF у плазмі також може виявити жінок з ризиком необхідності розродження протягом двох тижнів унаслідок важкої прееклампсії. У майбутньому препарати, які знижують рівень sFlt-1 або сприяють підвищенню рівня PlGF, можуть бути корисними для запобігання або лікування прееклампсії [76, 93].

**Розчинний ендоглін.** Цілком імовірно, що синергетичні чинники, вироблені плацентою, крім sFlt-1, також відіграють певну роль у патогенезі генералізованої ендотеліальної дисфункції характерної при прееклампсії.

Ендоглін – корецептор для перетворення фактора росту (TGF)-бета і високо експресований на клітинних мембранах судинного ендотелію та сінцитіотрофобластів [81]. Нова розчинна форма Eng, що отримана з плаценти, називається розчинний ендоглін (sEng), є антиангіогенним протеїном, одним з важливих посередників прееклампсії [76, 93].

Хоча точне співвідношення sEng до sFlt-1 невідоме, виявляється, що як sEng, так і sFlt-1 сприяють патогенезу материнського синдрому через окремі механізми. Кілька рядків доказів підтверджують цю гіпотезу [76, 93]:

- sEng підвищується в сироватці жінок з прееклампсією протягом двох-трьох місяців до появи клінічних ознак прееклампсії, корелює з тяжкістю захворювання та падає після пологів. Підвищений рівень sEng супроводжується збільшенням співвідношення sFlt-1: PlGF є найбільш прогнозованим у розвитку прееклампсії.

• *In vivo*, sEng посилює судинну проникність та індукує гіпертонію. Як наприкладі, у вагітних шурів, він потенціює судинні ефекти sFlt-1 для індукції важких пов'язаних з прееклампсією станів, включаючи розвиток HELLP синдрому та затримку росту плода.

• sEng інгібує сигналізацію TGF-бета-1 в ендотеліальних клітинах та блокує активацію eNOS та вазодилатацію, опосередковану TGF-бета-1, що дозволяє припустити, що сигналізація з регульованою TGF-бетою може бути задіяна в патогенезі прееклампсії.

Плоди від матері з прееклампсією не мають високих циркулюючих концентрацій ні sEng, ні sFlt-1 [81]. Це говорить про те, що плоди не мають протеїнурії або гіпертензії, як їх матері, тому що вони не піддаються впливу високих концентрацій антиангіогенних факторів.

**ЗАПАЛЕННЯ/ ІНФЕКЦІЯ** – ознаки материнського запалення, які, як виявилось, присутні при нормальних вагітностях в термін, збільшуються при прееклампсії. Існує гіпотеза, що циркулюючі синцитіотрофобласти сприяють запаленню матки та деяким ускладненням прееклампсії [81, 91]. Плацентарні ДНК, що виділяються у материнську циркуляцію, можуть відігравати певну роль у стимулюванні системної запальної реакції при прееклампсії [34]. Плацентарна гіпоксія підвищує плацентарний некроз та апоптоз, який виділяє cell-free ДНК у материнську циркуляцію. Жінки, у яких потім розвивається прееклампсія, як правило, мають більш високий рівень безклітинної ДНК трофобластів порівняно з контролем [81]. Цілоком імовірно, що запальний стан може також збільшити чутливість ендотеліальної судинної стінки до токсичних факторів, таких як sFlt1 і sEng, хоча остаточних доказів бракує.

Систематичний огляд та метааналіз спостережень, які досліджували зв'язок між материнською інфекцією та прееклампсією, повідомили, що ризик прееклампсії був підвищений у вагітних жінок з інфекцією сечовивідних шляхів (pooled OR 1.57; 95% CI 1.45-1.70) та хворобами пародонту (pooled OR 1.76; 95% CI 1.43-2.18). Не було асоціацій між прееклампсією та наявністю антитіл до *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* та цитомегаловірусу; лікованої та нелікованої ВІЛ-інфекції; малярії; вірусу простого герпесу типу 2; бактеріального вагінозу; або *Mycoplasma hominis* [81].

Таблиця 5.

**Клініко-діагностичні критерії прееклампсії.**

Клінічні ознаки прееклампсії	
<b>Гіпертензія</b>	Як правило, найбільш ранній клінічний прояв прееклампсії та найпоширеніша клінічна підказка про наявність захворювання (у пацієнтів з HELLP, підвищення артеріального тиску може бути мінімальним або навіть відсутнє). Кров'яний тиск зазвичай підвищується поступово, досягаючи гіпертензивного діапазону ( $\geq 140 / 90$ мм.рт.ст.) в третьому триместрі, часто після 37-го тижня вагітності [72]. Кров'яний тиск часто становить близько 135/85 мм.рт.ст. за один-два тижні, перш ніж досягти гіпертензивного діапазону. Однак, у деяких жінок гіпертензія розвивається швидко або до 34 тижнів вагітності або після пологів**

<b>Головний біль</b>	Головний біль відноситься до небезпечних станів, що підвищують ризик серйозних ускладнень. Він може бути тимчасовим, фронтальним, потиличним або дифузним [72]. Біль, як правило, має пульсуючий характер, але може бути гострим пронизливим. Хоча це і не патогномонічна ознака прееклампсії, але на відміну від іншого типу головного болю, він може стати тяжким, незважаючи на прийом анальгетиків (тобто у вагітної порушується дієздатність, називає його «найгіршим головним болем в житті»). Проте зменшення головного болю анальгетиками не виключає можливості прееклампсії. Механізм головного болю, як і інших цереброваскулярних симптомів прееклампсії, погано з'ясований. Набряк головного мозку та ішемічна / геморагічна зміна задньої півкулі, що спостерігаються при комп'ютерній томографії та магнітно-резонансній томографії, допомагають пояснити, але не повністю [72]. Ці висновки можуть бути результатом генералізованої дисфункції ендотеліальних клітин, що призводить до вазоспазму судин головного мозку у відповідь на важку гіпертензію або вони можуть бути результатом втрати ауторегуляції мозкового кровообігу, що призводить до зон вазоконстрикції та примусової вазодилатації. Таким чином, ці симптоми/зміни можуть представляти собою форму синдрому задньої оборотної лейкоенцефалопатії (PRES) [55]. PRES, як правило, асоціюється з важкою гіпертензією, може виникати зі швидким підвищенням артеріального тиску у пацієнтів з пошкодженням ендотелію [72]. (Див. «Синдром зворотного заднього лейкоенцефалопатії» та «Еклампсія»).
<b>Гіперрефлексія</b>	Генералізована гіперрефлексія є частим клінічним проявом прееклампсії. Постійний гомілковий клонус також може бути присутнім.
<b>Периферичний набряк</b>	Набряк та збільшення маси тіла залишаються виключеними з визначення прееклампсії, оскільки вони не мають суттєвого зв'язку з перинатальною смертністю та захворюваністю [91]. Набряк, навіть набряк обличчя, не є ні чутливим, ні специфічним для прееклампсії [91]. Багато вагітних мають набряк, незалежно від того, чи мають вони прееклампсію. Однак раптово і швидкий набір ваги (наприклад, $> 2,3$ кг на тиждень) та набряк обличчя частіше зустрічаються у жінок з прееклампсією.
<b>Легеневий набряк</b>	Набряк легень відноситься до тяжких ускладнень прееклампсії. Симптомокомплекс задишки, болю в грудях та / або зниження ( $\leq 93$ %) насичення киснем при пульсоксиметрії передбачає несприятливий результат для матері [72]. Етіологія легеневого набряку при прееклампсії є багатфакторною [94]. Надмірне підвищення рівня легеневого судинного гідростатичного тиску у порівнянні з зниженням онкотичного тиску в плазмі може привести до набряку легень у деяких жінок, особливо в післяпологовому періоді. Однак, не всі пацієнти з преекламптичним набряком легень мають такі зміни. Інші причини виникнення легеневого набряку – це капілярний витік, лівосерцева недостатність та ятрогенне перевантаження об'ємом.
<b>Олігурія</b>	Олігурія не розглядається як прогностичний фактор несприятливого материнського (або перинатального) результату. Олігурія вимірюється у жінок, які госпіталізовані з прееклампсією (найбільш точно з постійним катетером) і визначається як $< 15$ мл/год протягом 6 годин поспіль [91]. Олігурія зазвичай спостерігається деякий час після вагінальних пологів або кесаревого розтину. Тривала олігурія (більше 12-24 годин) більше свідчить про пошкодження нирок поза вагітністю [91], особливо, якщо це пов'язано з підвищенням креатиніну в сироватці крові. Рідко у жінок з преекламптичною печінковою хворобою розвинулася поліурія через транзиторний діабет під час вагітності. Механізм у цих випадках – зменшення деструкції вазопресинази через дисфункцію печінки.
<b>Інсульт</b>	Інсульт, що призводить до смерті чи інвалідності, є найбільш серйозним ускладненням прееклампсії / еклампсії [72]. Більшість інсультів в цій випадках є геморагічними. Їм передують сильний головний біль та серйозні коливання артеріального тиску. Екламптичні напади виникають у деяких, але не у всіх випадках. Фактори ризику геморагічного інсульту у жінок з прееклампсією включають стійку тяжку гіпертензію, пов'язану з значним головним болем та / або судомами. Зниження кров'яного тиску може зменшити ризик; однак, критерії персистентної гіпертензії та терміни ініціювання гострої антигіпертензивної терапії (через 15 хвилин, 30 хвилин або $> 60$ хвилин) незрозумілі.
<b>Відшарування плаценти</b>	Відшарування виникає менш ніж в 1% вагітностей з прееклампсією, але в 3% випадків – при «тяжкій» прееклампсії [72].

(продовження таб. 5.)

Зміни в лабораторних дослідженнях	
Загальний аналіз сечі	
<b>Протеїнурія без еритроцитів</b>	<p><b>Критеріями для кількісного визначення протеїнурії під час вагітності є: 24-годинний сечовий білок <math>\geq 0,3</math> г або співвідношення протеїн (мг)/креатинін (мг) у добовій порції сечі <math>\geq 0,3</math> (мг/мг) (або <math>\geq 30</math> мг/ммоль), ( FIGO<sup>91</sup>, PRECOG<sup>57</sup>, PRECOG II<sup>58</sup>, NICE<sup>64</sup>, NVOG<sup>66</sup>, ACOG<sup>37</sup>, SOG<sup>51</sup>).</b></p> <p>Цей поріг не обов'язково визначає жінок, які мають підвищений ризик несприятливого результату матері та / або плода. На сьогодні не визначено рівень протеїнурії, при якому підвищується ризик материнських та / або перинатальних ускладнень. Нещодавнє дослідження показало, що жінки з протеїнурією <math>\geq 0,5</math> г / д мали більш високий ризик несприятливих наслідків, ніж при протеїнурії 0,3-0,5 г / д [91].</p> <p>Протеїнурія частково зумовлена порушенням цілісності бар'єру клубочкової фільтрації та гіпофільтрацією, що призводить до збільшення екскреції білків. Має місце ураження клубочкового бар'єру та змін селективності клубочкового бар'єру. У пацієнтів з прееклампсією також може спостерігатися подоцітурія (екскреція подоцитів у сечі) [81]. Виведення подоцитів сечею може свідчити про втрату подоцитів клубочків, що може призвести до пошкодження бар'єру клубочкової фільтрації та наступної протеїнурії.</p>
<p>Диференційна діагностика</p> <p>Гемоглобінурія («гематурія» без еритроцитів): гемолітична анемія.</p> <p>Еритроцити поодинокі: ниркові камені, нирково кірковий некроз (також асоціюється з боєм в спині та олігурією / анурією)</p> <p>Еритроцити і / або зліпки пов'язані з іншими станами, такими як склеродермія з порушенням функції нирок і TTP-HUS.</p> <p>Бактерії: ІСШ або безсимптомна бактеріурія.</p> <p>Протеїнурія, як правило, відсутня у жінок із вторинними причинами гіпертензії, такими як феохромоцитома, гіперальдостеронізм, тиреотоксикоз, коарктація аорти.</p>	
Загальний аналіз крові та мазок крові	
<b>Тромбоцитопенія</b>	<p>Тромбоцитопенія – найчастіша аномалія коагуляції при прееклампсії. Мікроангіопатичне ушкодження ендотелію та активація призводять до утворення тромбоцитарного та фібринових тромбів у мікроциркуляції. Прискорене споживання тромбоцитів призводить до тромбоцитопенії; імунні механізми також можуть відігравати роль [81]. Кількість тромбоцитів <math>&lt; 50 \times 10^9 / л</math> є тяжким ускладненням прееклампсії (табл. 2).</p>
<b>Гемоконцентрація</b>	<p>Гемоконцентрація може бути результатом зменшення обсягу плазми через каплярний витік. Гематокрит зазвичай збільшується. Коли гемоліз та гемоконцентрація відбуваються одночасно, вплив на гематокрит може заважати один одному, що призводить до його нормального значення.</p>
<b>Нейтрофілія</b>	<p>Кількість лейкоцитів може бути дещо вищою через нейтрофілію</p>
Біохімічне дослідження крові	
<b>Підвищений креатинін</b>	<p>Фізіологічне збільшення КФШ під час нормальної вагітності призводить до зниження концентрації креатиніну в сироватці крові, яка в середньому становить 0,4 мг / дл (35 мкмоль / л) до діапазону 0,4-0,8 мг / дл (від 35 до 70 мкмоль / л). Концентрація креатиніну в сироватці крові у жінок з прееклампсією в цілому залишається в цьому діапазоні або трохи підвищена.</p> <p>Рівень креатиніну <math>&gt; 1,50</math> мкмоль / л (без попереднього захворювання нирок) вказує на тяжке ускладнення прееклампсії – гостру ниркову недостатність [91]. Прееклампсія є найпоширенішою причиною гострої ниркової недостатності під час вагітності.</p> <p>Зростання креатиніну в сироватці крові відбувається, в першу чергу, за рахунок зниження КФШ. При «тяжкій прееклампсії» зменшений вміст плазми, що втрачається через капіляри, а також системна вазоконстрикція призводять до утримання натрію та вазоконстрикції нирок.</p>

(продовження таб. 5.)

<b>Підвищена сечова кислота (гіперурикемія)</b>	<p>Відноситься до несприятливих ознак прееклампсії (табл. 2).</p> <p>Причина, швидше за все, пов'язана зі скороченням КФШ. Також можливу роль відіграє зниження тубулярної секреції або збільшення реабсорбції [81]. Хоча результати мета-аналізу, опубліковані в 2006 році, показали, що рівні сечової кислоти не є точним предиктором ускладнень, пов'язаних з прееклампсією [81], ця проблема залишається суперечливою. Дані останнього міжнародного проспективного дослідження показали, що сечова кислота в сироватці, корегована для гестаційного терміну, є клінічно корисною для прогнозування несприятливих перинатальних, але не материнських наслідків [45].</p>
<b>Зниження альбуміну</b>	<p>Відноситься до несприятливих ознак прееклампсії (табл. 2).</p>
<b>Підвищення АСТ, АЛТ, ЛДГ або білірубину</b>	<p>Відноситься до несприятливих ознак прееклампсії (табл. 2).</p> <p>↑ непрямого білірубину в сироватці крові свідчить про гемоліз.</p> <p>Відхилення в біохімії печінки обумовлені зниженням печінкового кровотоку, що може призвести до ішемії та перипортальних крововиливів. Також відбувається перипортальне та синусоїдальне осадження фібрину та осадження мікроезцикулярного жиру, що може впливати на функцію гепатоцитів [81].</p>
<b>Гемоліз</b>	
<p>Штистоцити в мазках периферичної крові свідчать про мікроангіопатичний гемоліз. ↑ непрямого білірубину в сироватці крові також свідчить про гемоліз, тоді як ↑ ЛДГ зазвичай пов'язане з дисфункцією печінки.</p>	
Коагулограма	
<b>Підвищений показник МНВ або аРТТ</b>	<p>Протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час, МНВ та концентрація фібриногену не страждають при прееклампсії, якщо не виникають додаткові ускладнення, такі як відшарування плаценти, сильна кровотеча, ДВЗ синдром або тяжка дисфункція печінки.</p> <p>Печінкова дисфункція (МНВ <math>&gt; 2</math> за відсутності ДВЗ або варфарин / кумарин) відноситься до тяжких ускладнень (табл. 2).</p>
Оцінка стану плода	
<b>Порушений стан плода при КТГ</b>	<p>Відноситься до несприятливих ознак прееклампсії (табл. 2).</p>
<b>Олігогідроамніон при УЗД</b>	<p>Відноситься до несприятливих ознак прееклампсії (табл. 2).</p>
<b>Затримка росту плода при УЗД</b>	<p>Як правило асиметрична, але може бути симетричною</p>
<b>Зміни при доплерометрії пуповинної артерії</b>	<p>Нульовий або реверсний діастолічний кровоток – відноситься до несприятливих ознак прееклампсії (табл. 2). Є найбільш серйозними порушеннями і асоціюються з поганим перинатальним результатом.</p> <p>Підвищення індексу резистентності.</p> <p>Підвищення пульсаційного індексу.</p>
<b>Відсутня або реверсна передсердна хвиля (wave A) ductus venosus</b>	<p>Відноситься до тяжких ускладнень (табл. 2). Ця ознака з'являється при критичному кровотоці (нульовому або реверсному) в артерії пуповини*</p>
<b>Зміни при доплерометрії середньої мозкової артерії</b>	<p>Центральний перерозподіл (зниження опору)</p>
<b>Зміни при доплерометрії маткових артерій</b>	<p>Підвищений пульсаційний індекс свідчить про тривало існуючу гіпертензію – рідко спостерігається при прееклампсії.</p>

(закінчення таб. 5.)

Гістологічні висновки
<b>Гістологія плаценти</b> – аномалії в плаценті, як вважають, є критичною ознакою синдрому прееклампсії, проте багато висновків (ознак) неспецифічні. В сліпих дослідженнях загальна поширеність уражень ворсинок у пацієнтів з прееклампсією та фізіологічною вагітністю склала 42 і 19 %, відповідно, а загальна поширеність судинних уражень склала 39 і 10 %, відповідно [27]. Найбільш характерними змінами, що пов'язані з прееклампсією, є гострий атероз (тобто фібриноідний некроз стінок судин з накопиченням ліпідних «лінистих» макрофагів та моноклеарний периваскулярний інфільтрат). Інвазія цитотрофобластів в інтерстиціальний відділ матки часто є неглибоким, з неповною інвазією та незавершеною реконструкцією спіральних артерій у багатьох місцях [30]. Це порушення розвитку матково-плацентарної циркуляції може призвести до зниження плацентарної перфузії, що ускладнюється інфарктами плаценти, гіпоплазією ворсинок та внутрішньоутробною затримкою росту плода.
<b>Гістологія нирок.</b> Гістологічні зміни в нирках, описані у жінок з прееклампсією, називають «гломерулярним ендотеліозом». Світло-електронна мікроскопія гломерулярного ендотеліозу свідчить про набряк ендотеліальних клітин, втрату фенестрацій та оклюзію капілярних люменів (просвітів) [81].

ACT, аспартат амінотрансфераза; ALT, аланін амінотрансфераза; aPTT, активований частковий тромбoplastиновий час; MNV, міжнародне нормалізоване співвідношення; ЛДГ, лактатдегідрогеназа; КФШ, швидкість клубочкової фільтрації.

\* Одним із показань для проведення доплерометрії ductus venosus та середньої мозкової артерії, маткової артерії є критичний кровоток (нульовий або реверсний діастолічний кровоток) в артерії пуповини в терміні вагітності 26-32 тижні. При діагностуванні нульового або реверсного діастолічного кровотоку в 26-32 тижнів вагітності при нормальних показниках доплерометрії ductus venosus можлива пролонгація вагітності. При відсутній або реверсній передсерній хвилі (wave A) ductus venosus (відноситься до тяжких ускладнень, табл. 2) – швидке розродження є необхідним.

Важливо також зазначити, що додавання біофізичного профілю плода (БФП) до графіку спостереження не показує поліпшення результатів вагітності у жінок з високим ступенем ризику ускладнень [91]. З'ясувалось, що БФП має тенденцію до хибного заспокоєння практикуючих лікарів, що призводить до погіршення результатів вагітностей, в тому числі ускладнених прееклампсією або затримкою росту плода [91]. Згідно настанови FIGO(2016)<sup>91</sup> БФП не рекомендується як частина графіку тестування плода у жінок з гіпертензивним розладом вагітності.

\*\* Артеріальний тиск слід вимірювати принаймні двічі на тиждень у амбулаторних пацієнтів.

**Лабораторне спостереження.** Мінімальна лабораторна оцінка повинна включати кількість тромбоцитів, рівень креатиніну в сироватці крові та ферменти печінки. Ці тести слід повторювати принаймні щотижня у жінок з нетяжкою прееклампсією для оцінки прогресування захворювання, та більш часто, якщо клінічні ознаки та симптоми свідчать про погіршення захворювання [4]. Незважаючи на те, що можуть виникати інші лабораторні порушення, значення моніторингу додаткових лабораторних досліджень менш ясне. Підвищення гематокриту може бути корисним для пошуку гемоконцентрації, що передбачає скорочення внутрішньо-судинного об'єму та прогресування хвороби до більш тяжкого. Тоді як падіння гематокриту може бути ознакою гемолізу. Підвищення сироватковий білірубін та / або концентрація ЛДГ є кращим маркером гемолізу.

Скринінг протеїнурії проводиться під час кожного візиту до лікаря. Однак кілька клінічних досліджень показали, що не рівень підвищення, не кількість протеїнурії не впливають на материнський або перинатальний результат при встановленні прееклампсії [24].

Сироватковий креатинін може використовуватися для контролю функції нирок.

**Оцінка росту плода.** Рання затримка росту плода може бути першим проявом прееклампсії та є ознакою важкої матково-плацентарної недостатності. УЗД необхідне для оцінки ваги плода для оцінки затримки росту та олігогідроамніону під час діагностики прееклампсії. Якщо початкове обстеження є нормальним, за

рекомендаціями АCOG повторювати ультразвукове дослідження необхідно кожні три тижні. Управління затримкою росту плода проводиться згідно відповідних рекомендацій.

**Оцінка стану плода.** Не існує даних рандомізованих досліджень, на основі яких можна було б давати рекомендації щодо оптимального типу та частоти антенатального моніторингу плода. АCOG пропонує щоденну оцінку тестів руху плода та двічі на тиждень нестресовий тест з оцінкою обсягу амніотичної рідини або два рази на тиждень БФП, починаючи з моменту діагностики прееклампсії. Тестування плода повторюється негайно, якщо відбувається різка зміна материнського стану. Оцінка доплерівських показників артерії пуповини корисна, якщо підозрюється обмеження росту плода, оскільки результати допомагають у визначенні оптимального терміну розродження. У метааналізі 16 рандомізованих досліджень вагітностей із високим ризиком (n = 10,225 немовлят) знання доплерівських результатів артерії пуповини призвело до зниження перинатальної смертності на 29% у вагітних, ускладнених прееклампсією та / або обмеженням росту [30M]. Частота оцінки залежить від висновків; щотижнева оцінка є розумною, коли доплерівські показники є нормальними (рекомендації АCOG).

**Черепно-мозкова томографія** – рішення щодо необхідності черепно-мозкової томографії у жінок з прееклампсією/еклампсією залишається за неврологом.

**Вимірювання біомаркерів.** У майбутньому вимірювання біомаркерів може бути корисним для диференціювання прееклампсії від інших гіпертензивних розладів, діагностики «атипової» прееклампсії та для прогнозування материнських та перинатальних наслідків для своєчасної госпіталізації та розродження. Однак, необхідні подальші дослідження щодо даного питання.

Як вже зазначалось, протягом останнього десятиріччя було встановлено, що дисбаланс між про- та антиангіогенними чинниками є основою багатьох ознак материнського синдрому прееклампсії [24, 91]. На сьогодні до біомаркерів, які мають найбільший потенціал для введення в щоденну клінічну практику з метою індивідуалізації материнського та перинатального ризику, відносять PlGF і sFlt-1, або єдиний PlGF, або співвідношення анти – і проангіогенних факторів (наприклад, співвідношення sFlt-1/PlGF) [81, 91]. Хоча ці тести є доступними в багатьох країнах, вони все ще вважаються експериментальними і можуть використовуватися у дослідницьких цілях.

Нещодавно опубліковане проспективне багатоцентрове дослідження PELICAN, яке оцінило діагностичну точність низької концентрації PlGF у плазмі крові (<5-ої центілі для даного терміну гестації) у жінок із підозрою на прееклампсію в період вагітності до вагітності від 20 до 34 тижнів [F]. Результат – розвиток підтвердженої прееклампсії протягом 14 днів. З 625 жінок, що брали участь у дослідженні, у 346 жінок (55%) розвинулась прееклампсія. PlGF <5-ої центілі мали 287 жінок – висока чутливість (0,96; 95% довірчий інтервал, 0,89-0,99), негативне прогностичне значення (0,98; 0,93-0,995) для прееклампсії протягом 14 днів; специфічність була нижчою (0,55; 0,48-0,61). Автори прийшли до висновку, що PlGF є кращим за інші тести, що використовуються в даний час, і є інноваційними додатком в управлінні такими жінками.

Доплерівські дослідження можуть ще більше покращити прогнозування ризиків матері та плода при ангіогенному дисбалансі у жінок з прееклампсією [F].

До інших біологічних маркерів, що можуть допомогти в прогнозуванні перебігу преєклампсії, відносять ліпокалін, пов'язаний з нейтрафіліновою желатиназою (NGAL) [42, 69, 83], маркер ураження центральної нервової системи (S100B) [91], лептин [80], гамма-інтерферон [80] та глікозильований фібронектин [77].

Біомаркерами сечі, що представляють інтерес для диференціації преєклампсії від інших гіпертонічних розладів вагітності, є червоний тест Congo, подоцитурія та молекула, що ушкоджує нирки (kidney injury molecule-1) [12, 15].

Визначення ангіогенних факторів сечі або плазми (розчинна fms-подібна тирозин-кіназа-1 [sFlt-1], плацентарний фактор росту [PlGF]) може бути корисним для диференціації преєклампсії від інших гіпертензивно-протеїнуричних розладів. Цей тест є комерційно доступним в деяких країнах, але все ще вважається експериментальним [69, 83].

Кілька досліджень показали, що у жінок з клінічними ознаками преєклампсії змінюються ангіогенні фактори (sFlt-1 та PlGF) (див. «Преєклампсія: патогенез», розділ «sFlt-1, VEGF, PlGF»). Також було продемонстровано, що співвідношення sFlt-1 / PlGF особливо чутливе при постановці клінічного діагнозу. Ще потрібно визначити, за яких обставин вимірювання ангіогенних чинників можуть бути клінічно корисними та покращити результати пацієнтів. Один конкретний сценарій, який є клінічно складним, полягає у визначенні того, чи необхідно вагітній, яка має ознаки преєклампсії, наприклад збільшення артеріального тиску або трохи підвищений рівень білка у сечі, медичне втручання, такі як госпіталізація або навіть розродження. Тести на біомаркери, який би покращив нашу спроможність прогнозувати пацієнтів, що потребують або не потребують вищого ступеня медичного втручання, будуть корисними.

**ПЕРЕБІГ ПРЕЄКЛАМПСІЇ.** Преєклампсія в більшості випадків має прогресуючий перебіг. Хоча у більшості жінок ознаки преєклампсії стають очевидними після 34 тижнів вагітності з поступовим погіршенням до пологів, приблизно у 25% жінок, особливо тих, хто має ранній початок преєклампсії, тяжка гіпертензія та / або ознаки/симптоми пошкодження органів-мішеней можуть стати явними за період від декілька днів до тижнів. Важливо зазначити, що тяжкі ускладнення можуть спостерігатися у жінок без тяжкої гіпертензії [72].

Народження плаценти завжди призводить до розрішення ознак та симптомів захворювання у матері. При цьому деякі симптоми зникають через кілька годин (наприклад, головний біль), тоді як інші можуть тривати кілька тижнів або місяців (наприклад, протеїнурія). Як правило, мобілізація рідини та діурезу починається протягом 48 годин після розродження. Гіпертензія може погіршуватися протягом першого, а іноді й другого, післяпологового тижня, але нормалізується у більшості жінок протягом чотирьох тижнів після пологів. Рідко, гіпертензія зберігається більше трьох місяців. Протеїнурія зазвичай починає зменшуватися протягом декількох днів після пологів. Однак у жінок з кількома грамами екскреції білків, повне зникнення протеїнурії може тривати від тижнів до місяців [72].

**ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ.** При оцінці жінок щодо можливої преєклампсії, як правило, більш безпечно припускати, що гіпертензія, що виникла *de novo* під час вагітності, обумовлена преєклампсією, навіть якщо не всі діагностичні критерії

присутні, а артеріальний тиск незначно підвищений, оскільки преєклампсія має найбільший ризик материнських та перинатальних ускладнень, може прогресувати в еклампсію або інші важкі форми хвороби протягом короткого періоду часу.

**Попередня гіпертензія та /versus преєклампсія.** Дослідженнями встановлено, що АТ у матері поступово знижується після 6 тижнів вагітності, досягаючи самого низького рівня між 16 та 20 тижнями, а потім поступово збільшується до терміну пологів [72]. Через зниження артеріального тиску, яке зазвичай виникає на ранніх стадіях вагітності, жінка з попередньою гіпертензією може мати нормальний АТ, коли вона вперше з'являється до акушера-гінеколога. Пізніше під час вагітності, коли її кров'яний тиск повертається до її попереднього рівня, встановлюються діагноз преєклампсія, якщо немає задокументованих цифр підвищеного АТ до вагітності.

У такому випадку деякі з нижче наведених факторів можуть бути корисними для встановлення вірогідного діагнозу:

- Гіпертензія, що виникає до 20-го тижня, зазвичай пов'язана з гіпертензією, а не з преєклампсією.
- Протеїнурія зазвичай присутня і з часом збільшується при преєклампсії, іноді досягаючи нефротичного діапазону; для порівняння, екскреція білків зазвичай відсутня або менше 1 г / добу при гіпертензивному нефросклерозі [72].
- Преєклампсія частіше зустрічається в першороділь, ніж у багатороділь.
- Преєклампсія частіше зустрічається у старших (> 40 років) першороділь, хоча ці жінки також частіше хворіють на гіпертонію.

**Преєклампсія, що нашаровується на попередню гіпертензію, так звана «нашарована преєклампсія»** – у жінок репродуктивного віку з первинною (есенціальною) гіпертензією, протеїнурія, як правило, відсутня або легка. Отже тяжка протеїнурія є ознакою нашарованої преєклампсії. У жінок з хронічною / попередньою гіпертензією, які страждають на протеїнурію до або на ранніх термінах вагітності, нашарування преєклампсії важко діагностувати остаточно. Однак його слід підозрювати, якщо в останній половині вагітності спостерігається значне погіршення гіпертензії (особливо гостро) або розвиток ознак / симптомів, пов'язаних з ураженням органів-мішеней.

**Посилення попереднього ниркового захворювання.** Нашарована преєклампсія часто розвивається у жінок з попередньо наявними захворюваннями нирок (первинними чи вторинними) [72]. Проте погіршення гіпертензії та протеїнурії у жінки з наявною нирковою хворобою може також означати загострення основного захворювання або фізіологічних наслідків вагітності. Важливою є точність розподілу цих особливостей, оскільки тактика ведення та ускладнення відрізняються.

На користь преєклампсії свідчить наявність тромбоцитопенії, підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові та порушення зору (таблиця 6) [72]. Поява захворювання в першій половині вагітності говорить про загострення попереднього ниркового захворювання, а не про преєклампсію.

Лабораторні дані, що свідчать про загострення ниркового захворювання, включають наявність ознак, специфічних для захворювання (наприклад, низький рівень комплементу у пацієнта з системним червоним вовчаком).

**Імітатори преєклампсії.** Хоча преєклампсія / HELLP є найпоширенішою причиною гіпертензії, при постановці діагнозу необхідно виключити захворювання,

**Частота різних ознак та симптомів серед імітаторів преєклампсії-еклампсії.**

Ознаки та симптоми	HELLP синдром, %	AFLP, %	TTP, %	HUS, %	Загострення СЧВ, %
Гіпертензія	85	50	20-75	80-90	80 з АРА, нефрит
Протеїнурія	90-95	30-50	с гематурією	80-90	100 з нефритом
Лихорадка	відсутня	25-32	20-50	НП	часто при загостренні
Жовтяниця	5-10	40-90	рідко	рідко	відсутня
Тошнота та блювота	40	50-80	часто	часто	тільки з АРА
Абдомінальний біль	60-80	35-50	часто	часто	тільки з АРА
Центральна нервова система	40-60	30-40	60-70	НП	50 з АРА

HELLP: гемоліз, підвищення печінкових ферментів, зниження тромбоцитів; AFLP: гостра жирова дистрофія печінки при вагітності; TTP: тромботична тромбоцитопенічна пурпура; HUS: гемолітичний уремичний синдром; СЧВ: системний червоний вовчак; АРА: антифосфоліпідні антитіла з/без тяжким антифосфоліпідним синдромом; НП: відсоток не повідомляється; часто: повідомляється як найбільш часта ознака.

Адаптовано з: Sibai B.M. *Imitators of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2007;109: 956.*

Таблиця 7.

**Частота та тяжкість лабораторних змін серед імітаторів преєклампсії-еклампсії**

Лабораторні зміни	HELLP синдром, %	AFLP, %	TTP, %	HUS, %	Загострення СЧВ, %
Тромбоцитопенія (менше ніж 100,000/мм <sup>3</sup> )	більше ніж 20,000	більше ніж 50,000	20,000 або менше	більше ніж 20,000	більше ніж 20,000
Гемоліз (%)	50-100	15-20	100	100	14-23 з АРА
Анемія (%)	менше ніж 50	відсутня	100	100	14-23 з АРА
ДВЗ (%)	менше ніж 20	50-100	рідко	рідко	рідко
Гіпоглікемія (%)	відсутня	50-100	відсутня	відсутня	відсутня
von Willebrand фактор (%)	відсутній	відсутній	80-90	80	менше ніж 10
ADAMTS13 менше ніж 5% (%)	відсутній	відсутній	33-100	рідко	рідко
Порушення ниркової функції (%)	50	90-100	30	100	40-80
ЛДГ (IU/l)	600 та більше	варіабельний	більше ніж 1000	більше ніж 1000	з АРА
Підвищення аміаку (%)	рідко	50	відсутнє	відсутнє	відсутнє
Підвищення білірубину (%)	50-60	100	100	НВ	менше ніж 10
Підвищення трансаміназ	100	100	зазвичай легке*	зазвичай легке*	з АРА

HELLP: гемоліз, підвищення печінкових ферментів, зниження тромбоцитів; AFLP: гостра жирова дистрофія печінки при вагітності; TTP: тромботична тромбоцитопенічна пурпура; HUS: гемолітичний уремичний синдром; СЧВ: системний червоний вовчак; АРА: антифосфоліпідні антитіла з / без антифосфоліпідним синдромом; НП: відсоток не повідомляється; НВ: немає відповіді.

\* Рівень менше ніж 100 міжнародних одиниць/л.

Адаптовано з: Sibai B.M. *Imitators of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2007;109: 956.*

які поділяють клінічні ознаки преєклампсії, такі як гіпертензія, симптоми ураження центральної нервової системи та біль у животі, а також лабораторні зміни (протеїнурія, анемію, тромбоцитопенію, мікроангіопатичний гемоліз та підвищення лактатдегідрогенази (ЛДГ)). Результати лабораторних досліджень цих порушень порівнюються в таблицях (таблиця 6, 7).

• **Гостра жирова дистрофія печінки при вагітності (AFLP)** – анорексія, виражена нудота та блювота є загальними клінічними ознаками AFLP. AFLP асоціюється з більш серйозною дисфункцією печінки. Загальною рисою є гіпоглікемія, підвищений вміст аміаку в сироватці крові, ДВЗ та жовтяниця. AFLP також зазвичай асоціюється з більш значною дисфункцією нирок у порівнянні з преєклампсією / HELLP [14F]. Низька температура може бути присутня при AFLP, але не виникає при преєклампсії / HELLP [72].

• **Тромбоцитарна тромбоцитопенічна пурпура – гемолітичний уремичний синдром (TTP – HUS)** – має виражені неврологічні прояви (названі TTP), блювоту та ниркові прояви (названі HUS). Лабораторні дані, що свідчать про дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію та підвищені ферменти печінки звичайно відсутні [72, 91].

• **Загострення системного червоного вовчачка (СКВ)** – спалахи СКВ, ймовірно, пов'язані з гіпокомплементом та збільшенням титру анти-ДНК-антитіл. Для порівняння, рівень комплементу звичайно, але не завжди, нормальний або збільшений при преєклампсії. Гострий початок, прогресуюча гіпертензія, швидше за все, зумовлена преєклампсією, а не вовчаком.

• **Антифосфоліпідний синдром** – гіпертензія, протеїнурія та тромбоцитопенія, а також інші ознаки дисфункції органів-мішеней можна побачити при антифосфоліпідному синдромі. Відсутність лабораторних доказів антифосфоліпідних антитіл виключає цей діагноз.

• **Зеркальний синдром (mirror syndrome).** Водянка плода будь-якої причини (неімунна чи імунна) може супроводжуватись симптомами, ідентичними тим, що спостерігаються при преєклампсії. Цей розлад називається зеркальним, або синдромом Ballantyne.

• **Феохромоцитома** також може імітувати преєклампсію з наступними симптомами: епізодичні головні болі, тривога (нагадує панічну атаку), змінюється чутливість шкіри, судоми, біль у фланці, блідість, запалення тіла, тахікардія, пароксизмальна гіпертензія з парадоксальною ортостатичною гіпотонією (падіння АТс > 20 мм.рт.ст. або при АДд > 10 мм.рт.ст. при стоянні) та гіперглікемія. Підвищені метанефрин в плазмі крові, катехоламіни в сечі дозволяють поставити діагноз.

• **Склеродермічна нефропатія** – зляквісна гіпертензія з порушеннями нирок, в тому числі нирковою недостатністю [91].

Отже, важливо зазначити, що преєклампсія насправді може бути іншим захворюванням (особливо в тих випадках, коли клінічні прояви з'являються до 20 тижнів або більше, ніж 3 дні після пологів), для якого необхідна спеціальна терапія. Такі спеціальні методи терапії включають імунодепресію та гепарин для антифосфоліпідного синдрому, плазмаферез та стероїди для TTP-HUS, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) при склеродермії та альфа-агоністи для феохромоцитомі. Жінки з AFLP повинні бути розроджені негайно, незалежно від гестаційного віку.



## АТИПОВІ ФОРМИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

**Початок <20 тижнів вагітності.** Преєклампсія до 20 тижнів вагітності, як правило, пов'язана з повним або частковим міхуровим заметом [С+ пуз занос]. Рідко характерні ознаки та симптоми до 20 тижнів пояснюються «тяжкою» преєклампсією, після інших порушень з аналогічними ознаками (наприклад, вовчак, тромботична тромбоцитопенія, гемолітико-уремічний синдром, антифосфоліпідний синдром, гостра жирова дистрофія печінки при вагітності). (Див. «Диференціальний діагноз» вище.)

**Важкі ознаки преєклампсії без гіпертензії.** Нерідко у жінок виявляються несприятливі ознаки та тяжкі ускладнення (табл. 2) без гіпертензії, але це може спостерігатися у 15% пацієнтів із синдромом HELLP (деякі з авторів розглядають HELLP як варіант преєклампсії та інші розглядають як окремий розлад) та у деяких пацієнтів з еклампсією (можливо як наслідок преєклампсії) [72].

**Ізольована гіпертензія** – у жінок з гіпертензією de novo, у яких немає інших критеріїв преєклампсії або основного захворювання, пов'язаного з гіпертензією, встановлюють діагноз гестаційної гіпертензії. Ці жінки повинні бути уважно обстежені, оскільки у 15 – 25% з них у подальшому будуть розвиватися повні діагностичні ознаки преєклампсії [72].

**Ізольована протеїнурія** – ізольована гестаційна протеїнурія може бути раннім проявом преєклампсії. У ретроспективному дослідженні 95 вагітних з ізольованою протеїнурією de novo – у 13 розвинулась преєклампсія під час вагітності та у 8 розвинулась преєклампсія після пологів [86].

**Початок або загострення симптомів після другого післяпологового дня.** Затримка післяпологової преєклампсії може бути визначена, якщо ознаки та симптоми захворювання повертаються більше ніж через 2 днів, але менше ніж через 6 тижнів після пологів [46С], хоча існують і інші визначення. Ознаки та симптоми можуть бути нетиповими. Наприклад, пацієнт може мати головний біль або непостійну (періодичну) гіпертензією. Необхідно враховувати ознаки та симптоми іншої етіології, такі як синдром церебральної вазоконстрикції або гострий інсульт [88].

Фактори ризику затримки післяпологової преєклампсії схожі на ті, що спостерігались при преєклампсії під час вагітності [9], але деякі пацієнти не мають факторів ризику.

## ПРОФІЛАКТИКА ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Існує велика кількість досліджень, що присвячені профілактиці преєклампсії з метою уникнення материнських та перинатальних ускладнень.

Профілактичні заходи найкраще розпочати до 16 тижнів вагітності, коли відбувається фізіологічної трансформації спіральних артерій матки або ще до вагітності. Така рання профілактика має найбільші можливості для зменшення ранніх форм преєклампсії, які пов'язані з неповним перетворенням спіральних артерій матки [91].

Вагітні жінки класифікуються як такі, що мають «низький» або «підвищений» ризик преєклампсії найчастіше за наявності або відсутності одного або декількох маркерів ризику (додаток 1) [91].

### Профілактика преєклампсії у жінок з низьким рівнем ризику

1. Додавання кальцію (щонайменше 1г/день, перорально) рекомендується жінкам з низьким вмістом дієтичного кальцію (<600 мг/д, для прикладу, це відповідає менш ніж двом порціям молока в день), (FIGO 2016, SOGC, WHO).

2. Рекомендації щодо інших доведених корисних ефектів під час вагітності: утримання від алкоголю, вправи фітнесу, періконцепційне використання фолієвої кислоти для профілактики дефектів нервової трубки та припинення куріння для профілактики народження дитини з малою вагою і передчасних пологів – рекомендація FIGO, 2016.

3. Не рекомендується: обмеження дієтичної солі під час вагітності, обмеження калорій під час вагітності у жінок з надмірною вагою, аспірин з низькою дозою, вітаміни С і Е або тіазидові діуретики (FIGO 2016, ACOG, SOGC, WHO).

### Профілактика преєклампсії у жінок із підвищеним ризиком

1. Рекомендації для профілактики преєклампсії: застосування аспірину низьких доз (FIGO 2016, SOGC, WHO, NICE, ACOG) та додавання кальцію (щонайменше 1 г / день) для жінок з низьким вмістом кальцію (рекомендації FIGO 2016, SOGC, WHO)

2. Аспірин з низькою дозою (75-100 мг / д) слід починати застосовувати після діагностики вагітності до 16 тижнів вагітності (FIGO 2016, ACOG, NICE, SOGC, WHO) з можливістю продовження до пологів (FIGO 2016, NICE, SOGC).

3. Профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів можуть призначатися жінкам з попередніми плацентарними ускладненнями (включаючи преєклампсію), щоб запобігти повторенню тяжкої або преєклампсії з раннім початком, передчасним пологам та / або народженню немовлят з низькою масою тіла.

4. Наступне може бути корисним: L-аргінін, метформін жінкам із СПКЯ та / або жінкам з надмірною вагою, збільшення відпочинку в третьому триместрі та зменшення навантаження або стресу.

5. Для запобігання іншим ускладненням вагітності може бути корисним наступне: попередники простагландіна, добавки магнію та тромбопрофілактика гепарином.

6. Рекомендації щодо інших доведених корисних ефектів під час вагітності (як це обговорюється для жінок з низьким рівнем ризику преєклампсії): утримання від алкоголю, використання фолієву кислоти та припинення куріння.

7. Не рекомендується: обмеження калорій у жінок з надмірною вагою під час вагітності, антигіпертензивна терапію спеціально для запобігання преєклампсії, вітаміни С та Е (FIGO 2016, ACOG, NICE, SOGC, WHO)

8. Існує недостатньо доказів для надання рекомендацій щодо корисності: вправи, селен, часник, цинк, піридоксин, залізо (з фолатом або без нього) або полівітаміни з / без мікроелементів.

### Примітка

Абревіатура клінічних гайдлайнів (Clinical Practice Guidelines): ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)<sup>79</sup>, FIGO (International Federation of Gynecology & Obstetrics)<sup>91</sup>, NICE (National Institutes of Clinical Excellence)<sup>63</sup>, SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)<sup>50</sup>, WHO (World Health Organization)<sup>100</sup>.

## ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Лікування преєкламписії повинно ґрунтуватись на розумінні того, що єдиним засобом усунути преєкламписію є розродження. Слід пам'ятати, що у жінок з гестаційною гіпертензією або попередньою гіпертензією може розвинути преєкламписія (допологова або післяпологова) та еклампсія. Лікування спрямоване на оптимізацію результатів для плода та зменшення ризику для матері, пов'язаних із ураженнями органів-мішеней (табл. 8).

Таблиця 8.

### Управління преєкламписією

До пологів (незалежно від терміну вагітності) та після пологів (якщо не зазначено інше)	
Управління рідиною	Обмежити до максимум 80мл/год, коли має місце в/в інфузія
Антигіпертензивна терапія	<p><b>Тяжка гіпертензія (артеріальний тиск <math>\geq 160/110</math> мм рт.ст.):</b> Розглянемо оральні або парентеральні препарати, які можна повторити через 30 хв, якщо артеріальний тиск залишається в діапазоні АТс <math>\geq 160</math> мм.рт. ст. або АТд <math>\geq 110</math> мм. рт. ст.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ніфедипін капсула (10 мг перорально без розкусування максимум до 30 мг)</li> <li>Ніфедипін таблетка (10 мг перорально до максимуму 30 мг)</li> <li>Гідралазін (5 мг вв болюсно, потім, якщо необхідно, 5-10 мг в/в до максимуму 45 мг)</li> <li>Лабеталол (20 мг вв потім, якщо необхідно, 40 мг, потім 80 мг до максимуму 300 мг)</li> </ul> <p>Розглянемо альтернативні пероральні агенти, які можна повторити через 1 год (менше доказів при вагітності):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Лабеталол (200 мг перорально)</li> <li>Клонідин (0,1-0,2 мг перорально) * †</li> <li>Тільки після пологів – Каптоприл (6,25-12,5 мг перорально) *</li> </ul> <p><b>Нетяжка гіпертензія (non-severe hypertension)</b> Метилдопа (500-2000 мг/добу в 3 або 4 розділених дозах) Лабеталол (300-2400 мг/добу в 3 або 4 розділених дозах) Ніфедипін (20-120 мг/добу раз на день)</p>
MgSO <sub>4</sub>	<p>Лікування еклампсії</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4 г вв (протягом 5 хв), потім 1 г/год вв</li> <li>Якщо вже на MgSO<sub>4</sub>, вводять ще 2-4 г вв (протягом 5 хв) і збільшують інфузію до 2 г/год вв</li> </ul> <p>Запобігання еклампсії серед жінок з преєкламписією</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4 г вв (протягом 5 хв), потім 1 г/год вв</li> </ul> <p>Нейрозахист плода</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4 г вв (з / без 1 г/год до пологів або максимум 24 години) для жінок з неминучими пологами в терміні 24-32тижні</li> </ul>
Кортикостероїди	<p>Антенатально тільки для зрілості плода легенів, якщо пологи очікуються протягом наступних 7 днів в терміні вагітності &lt;34 тижнів</p> <p><b>Синдром HELLP</b> (10 мг дексаметазону вв кожні 12 годин протягом 48 годин) – продовжується дискусія</p>
Переливання тромбоцитів для синдрому HELLP	<p>Рекомендовано при рівні Trb:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;20*10<sup>9</sup>/L,</li> <li>20-49*10<sup>9</sup>/L при кесаревому розтині</li> <li>≥50*10<sup>9</sup> / L (з відмитими еритроцитами, СЗП при необхідності) з надмірною активною кровотечею, дисфункцією тромбоцитів, швидким зниженням кількості тромбоцитів, або коагулопатією [91]</li> </ul>

\* Каптоприл (25 мг) та клонідин (0,1 мг) порівнюються в післяопераційному рандомізованому контрольованому дослідженні (NCT01761916) на підставі ефективності цих препаратів для лікування важкої гіпертензії поза вагітності

† Клонідин не рекомендується під час годування груддю (<http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>)  
Адаптовано з: Mol BW, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. Lancet 2015; pii: S0140-6736(15)00070-7. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.

## АКТИВНІСТЬ

Суворий постільний режим непотрібен, оскільки немає жодних доказів того, що постільний режим покращує результат вагітності або затримує прогресування захворювання [24]. Крім того, постільний режим у госпіталізованих вагітних жінок пов'язаний з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії [91].

Рекомендована обмежена активність, оскільки тиск у пацієнтів, що відпочивають, нижче. Відпочинок у лівому бічному положенні може призвести до збільшення матково-плацентарного кровотоку. У всіх вагітних жінок уникнення положення на спині під час сну сприятливе для плода [24].

## УПРАВЛІННЯ РІДИНОЮ

### Збільшення обсягу плазми

#### Рекомендації FIGO, 2016<sup>91</sup>:

• **Збільшення обсягу плазми (кристалоїдами або колоїдами) не рекомендується жінкам з преєкламписією.**

Хоча внутрішньосудинний об'єм зменшується, дослідження не продемонстрували поліпшення материнських або перинатальних результатів [24, 91]. В найбільшому дослідженні – асоціювалось зі збільшенням легеневого набряку (незначним) [91].

### Обмеження рідини

#### Рекомендації FIGO, 2016<sup>91</sup>:

**Введення вв рідини повинно бути мінімізоване до 80 мл / год у жінок з преєкламписією, щоб уникнути розвитку легеневого набряку та гострої ниркової недостатності.**

• **Не слід регулярно вводити рідину для лікування олігурії (<15 мл / год протягом 6 годин поспіль) з єдиною метою збільшення виходу сечі.**

• **Для лікування стійкої олігурії не рекомендується використовувати дофамін та фуросемід.**

Олігурія (<15мл сечі / год протягом 6 годин поспіль) часто зустрічається при преєкламписії, особливо після пологів. Причини виникнення даного стану включають введення окситоцину та високий рівень антидиуретичного гормону після операції. За відсутності попереднього ниркового захворювання або підвищення креатиніну, попередньої ниркової недостатності як причини ниркової дисфункції, олігурію необхідно спостерігати (а не лікувати) щонайменше декілька годин, оскільки введення рідини може призводити до набряку легенів [51]. Фуросемід не слід вводити, якщо немає набряку легенів, або жінка має олігурію з нирковою недостатністю (у цьому випадку збільшення виходу сечі спрощує управління, але не поліпшує прогноз при нирковій недостатності). Допамін також не рекомендується [91].

Таблиця 9.

(закінчення таб. 9.)

**Препарати, що найбільш часто використовуються для лікування  
АТ  $\geq 160/110$  мм.рт.ст.**

Препарат	Механізм дії	Доза	Фармакокінетика			Коментарі
			Поча-ток дії	Пік	Трива-лість	
<i>Найбільш часто рекомендуються</i>						
Лабеталол	*Периферичний антагоніст alpha-1 та (неселективний) beta-1 і 2 рецепторів	<b>Переривчасте дозування</b> Початкова доза 20 мг вв протягом 2 хв Повторювати оцінку АТ с 30-хв інтервалами (якщо не існує критичної гіпертензивної ситуації). Кумулятивна максимальна доза складає 300 мг. Якщо необхідного рівня АТ не досягнуто, слід замінити препарат.  <b>Безперервна (подовжена) вв інфузія</b> 1-2 мг/хв може бути використана, незважаючи на переривчасту терапію або починатися після 20 мг вв дози Корегувати дозу для досягнення необхідного рівня АТ. Кумулятивна максимальна доза складає 300 мг. Якщо необхідного рівня АТ не досягнуто, слід замінити препарат.	5 хв	30 хв	4 год	Краще уникати у жінок з астмою та серцевою недостатністю.  Парентеральний лабеталол може викликати брадикардію у плода в пологах.  Парентеральна терапія повинна слідувати за пероральною, щоб контролювати АТ.
Ніфедипін	Блокатор Са каналів (вазодилататор)	Капсули 5-10 мг (ковтати, не розкусувати) Повторювати кожні 30 хв.  Ніфедипін, що повільно вивільнюється 10 мг (ковтати). Якщо необхідного рівня АТ не досягнуто протягом 1-2 годин, слід призначити іншу дозу. Якщо необхідного рівня АТ не досягнуто, слід замінити клас препарату.	5-10 хв  30 хв	30 хв  240 хв	6 год  6 год	Існує три типи ніфедипіну: капсули, негайно вивільнюється таблетки, повільно вивільнюється таблетки. Може асоціюватися зі стрімким падінням АТ у деяких жінок. Якщо його застосовує, необхідний моніторинг серцебиття плода. Може використовуватися разом з MgSO <sub>4</sub>
Гідралазін	Вазодилататор прямої дії	Переривчаста інфузія 5мг вв протягом 1-2 хв. Повторювати оцінку АТ с 30-хв інтервалами: Якщо АТ залишається вище граничного рівня на 30 хв, давати 5-10 мг вв протягом 2 хв., залежно від первинної відповіді. Якщо АТ залишається вище граничного рівня на 60хв, давати 10мг вв протягом 2 хв., залежно від первинної відповіді. Кумулятивна максимальна доза складає 20 мг. Якщо необхідного рівня АТ не досягнуто, слід замінити клас препарату. Безперервна інфузія 0,5-10 мг/год вв (макс доза 45 мг)  Якщо вв введення не є можливим негайно, гідралазін можна вводити вв в дозі 10 мг.	5 хв	30 хв	3-8 год	Гіпотензивна відповідь є менш передбачувана, ніж з вв лабеталолом. Може підвищувати ризик материнської гіпотензії.

Препарат	Механізм дії	Доза	Фармакокінетика			Коментарі
			Поча-ток дії	Пік	Трива-лість	
Лабеталол	Периферичний антагоніст alpha-1 та (неселективний) beta-1 і 2 рецепторів	200 мг перорально Повторювати кожні 4 год (макс доза 2400 мг/д за 4 розділені дози)	20-120 хв	1-4 год	8-12 год	
Метилдопа	Центральної дії агоніст alpha-2 рецепторів	750мг перорально Повторювати кожні 4 год (макс доза 2000 мг/д за 4 розділені дози)	не відомо	4-6 год	24-48 год	Менш ефективний ніж оральний ніфедипін
Клонідін	Центральної дії агоніст alpha-2 рецепторів	0,1-0,2 мг перорально Повторювати кожну годину (макс доза 0,8 мг)	30-60 хв	2-4 год	6-10 год	Клонідін не рекомендується під час грудного годування
Каптоприл тільки після пологів	Інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту	6,25-12,5 мг перорально Повторювати кожну годину (макс доза 75 мг)	30 хв	60-90 хв	≥8 год	Каптоприл не потрібно призначати перед пологами, але його використання прийнятно при грудному годуванні
Нітрогліцерин інфузія	Прямий вазодилататор, який має ефект на вени, ніж на артерії	5 мг/хв, підвищуючи кожні 5 хв (макс 100 мг/хв)	2-5 хв	5 хв	5-10 хв	Основними побічними ефектами є головний біль (через пряму вазодилатацію) та тахікардія (через рефлекторну симпатичну активацію)

Дані з: *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. 2016*  
*American College Of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion №623. Obstet Gynecol 2015; 125:521.*

### АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПІЯ ВАЖКОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (АТс $\geq 160$ мм. рт. ст. АБО АТд $\geq 110$ мм рт.ст.)

#### Рекомендації FIGO, 2016<sup>91</sup>:

1. Артеріальний тиск слід знизити до АТс  $< 160$  мм. рт. ст. та АТ д.  $< 110$  мм. рт. ст.
  2. В якості початкової антигіпертензивної терапії в лікарні слід призначити: ніфедипін короткої дії (капсули), парентеральний гідралазін або парентеральний лабеталол.
  3. Альтернативні гіпотензивні препарати включають пероральний метилдопа, пероральний лабеталол, оральний клонідін, оральний каптоприл (тільки після пологів) або інфузія нітрогліцерину (табл. 8, 9).
  4. Рефрактерну гіпертензію можна лікувати нітропрусидом натрію.
  5. Ніфедипін та MgSO<sub>4</sub> можуть використовуватися одночасно.
  6. MgSO<sub>4</sub> не рекомендується використовувати виключно як антигіпертензивний агент.
  7. Безперервний моніторинг серцебиття плода рекомендується, поки артеріальний тиск не стабілізувався.
- Тяжка систолічна гіпертензія – це незалежний маркер ризику інсульту під час вагітності [91]. Нещодавній звіт конфіденціальних розслідувань щодо смертності

матерів у Великобританії, який охоплював гіпертонічні розлади вагітності (2005-2008 рр.), виявив, що невірне лікування тяжкої (особливо систолічної) гіпертензії при преєклампсії, було єдиним найбільш серйозним порушенням при клінічній допомозі померлим жінкам [22].

**Вирішуючи потребу в лікуванні та терміновості зниження артеріального тиску, слід враховувати як абсолютний рівень артеріального тиску (тобто тяжкий чи нетяжкий), так і швидкість, з якою він підвищився.** Експериментальні дослідження показують, що різке збільшення артеріального тиску (порівняно з поступовим) пов'язане з більшою проникністю судин головного мозку, отже більшим ураженням судин [91]. Таким чином, різке збільшення внутрішньосудинного тиску може призвести до механічного розтягування стінки мозкового судин, які краще пристосовуються до поступового збільшення.

Жінок з гострим підвищенням артеріального тиску, який не пов'язаний з дисфункцією органу-мішені можна лікувати з допомогою пероральних антигіпертензивних препаратів, які мають пікові ефекти дії протягом 1-2 годин (наприклад, пероральний лабеталол), на відміну від гіпертензії, що пов'язана з ускладненнями органу-мішені, такими як еклампсія, набряк легенів та ниркова недостатність. Вибір препаратів обговорюється нижче.

Існує загальна думка, що метою антигіпертензивної терапії при важкій гіпертензії є не нормалізація артеріального тиску, а швидше зниження артеріального тиску до рівня нетяжкої гіпертензії, що знижує ризик інсульту [20]. Також існують докази, що зниження АТ до рівнів, що залишаються за межами гіпертонічного діапазону, може спричинити виникнення дисфункції плода, а тому при нестабільному АТ рекомендовано моніторинг серцебиття плода [20].

Надзвичайно тяжкі випадки гіпертонічної хвороби слід лікувати антигіпертензивними засобами короткої дії, спрямованими на зниження АТ середнього не більше 25% протягом хвилин до години. Це еквівалентно АТ від 220/130 мм.рт.ст. до 165/98 через 1-2 години, а потім додаткове зниження АТ нижче 160/100 мм.рт.ст. протягом наступних 2 годин.

Невагітним жінкам, американські [19], британські [101] та європейських гайдлайни [54] рекомендують, щоб антигіпертензивна терапія була розпочата двома пероральними засобами, коли АТс  $\geq$  20 мм.рт.ст. або АТд  $\geq$  10 мм.рт.ст. вище цільового. Американські гайдлайни (JNC VII) підкреслюють, що початкова терапія важкої гіпертензії має бути з двома пероральними засобами [91]. Проте ці рекомендації ґрунтуються на лікуванні в умовах хронічної гіпертензії поза вагітністю та після тривалої терапії [19]. Під час вагітності ініціювання антигіпертензивної терапії одним агентом є більш доцільним, враховуючи знижений внутрішньосудинний об'єм, пов'язаний як із сильною гіпертензією, так і з преєклампсією, а також можливість дисфункції плода при сильному зниженні АТ.

#### **Вибір антигіпертензивного засобу**

Таблиця 9 показує, які антигіпертензивні препарати найчастіше застосовуються для лікування гіпертензії під час вагітності згідно рекомендаціям FIGO, 2016 [91]. Даний підхід є обережним, підтримує поступове зниження АТ протягом декількох годин для мінімізації ризику материнської гіпотензії та / або страждання плода. На відміну від даних рекомендацій, Американський коледж акушерів-гінекологів

рекомендує дозу ніфедипіну в капсулах 20 мг. Згідно настанові FIGO, 2016, жоден з рекомендованих тут препаратів не повинен повторюватися до 30 хв, якщо не існує гіпертонічної критичної ситуації, хоча деякі гайдлайни рекомендують застосовувати частіше (наприклад, кожні 10 хвилин для лабеталолу і кожні 20 хвилин для гідралазину або ніфедипіну) [24, 91].

Наведені FIGO рекомендації щодо антигіпертензивної терапії при тяжкій гіпертензії під час вагітності ґрунтуються на 47 дослідженнях (4322 жінок), які порівнювали один з антигіпертензивних препаратів короточасної дії з іншим [85, 91]. Близько половини цих досліджень включають порівняння між парентеральним гідралазином (як правило, 5 мг), парентеральним лабеталолом (зазвичай 20 мг) та блокаторами кальцієвих каналів (переважно пероральними капсулами 10 мг ніфедипіну). Кожен з цих трьох агентів є розумним вибором для лікування тяжкої гіпертензії (у дозах, наведених у табл. 9). Деякі антигіпертензивні препарати можуть бути більш-менш доцільними для окремих жінок з певними захворюваннями (як астма) або особливостями терапії (такі як поточне лікування повними дозами лабеталолу у амбулаторного лікаря). Гідралазин може бути пов'язаний з більш несприятливими наслідками для матері та лабеталол – з неонатальною брадикардією.

Більшість опублікованих досліджень показали, що у порівнянні з блокаторами кальцієвих каналів (як правило, ніфедипіном) гідралазин може бути менш ефективним антигіпертензивним препаратом і також пов'язаний з більшою кількістю побічних ефектів у матері [85, 91].

У порівнянні з лабеталолом гідралазин може бути більш ефективним антигіпертензивним препаратом, але його використання асоціюється з більшою частотою гіпотонії та інших побічних ефектів у матері (8 випробувань, 384 жінки) [23, 85]. Опубліковані результати метааналізу, в якому гідралазин порівнювався з будь-яким іншим антигіпертензивним засобом короткої дії, показали, що гідралазин асоціюється з більшою частотою побічних ефектів, включаючи материнську гіпотензію, підвищеною частотою розродження шляхом кесарого розтину та погіршення серцебиття плода [85].

Слід зазначити, що в двох дослідженнях гідралазину у порівнянні з лабеталолом, парентеральний лабеталол асоціювався з ще більшою неонатальною брадикардією [85, 91]. Деякі рекомендації дозволяють використання перорального лабеталолу (раніше був описаний парентеральний) або іншого перорального антигіпертензивного засобу, якщо тяжка гіпертензія діагностується під час амбулаторного прийому лікаря або в офісі, коли жінка транспортується до лікарні для подальшої оцінки та лікування [28].

Празозин не рекомендується, оскільки може бути пов'язаний зі збільшенням мертвородження [91].

Препаратами ніфедипіну, які підходять для лікування важкої гіпертензії, є капсули ніфедипіну та таблетки [91]. Таблетка ніфедипіну по 10 мг може бути пов'язана з меншою материнською гіпотензією, ніж капсули по 10 мг при розкусанні. Теоретично використання капсули 5 мг (замість 10 мг) може зменшити ризик різкого падіння артеріального тиску, хоча існують лише два опубліковані повідомлення [91].

Ніфедипін або інші блокатори кальцієвих каналів можуть використовуватися разом з MgSO<sub>4</sub>. Ризик нервово-м'язової блокади при одночасному застосуванні

ніфедипіну та  $MgSO_4$  становить <1% [65]. Блокада знімається 10 г вв глюконату кальцію.

$MgSO_4$  не є антигіпертензивним препаратом [24, 91]. Хоча і стійкого зниження АТ неможливо очікувати після настання навантажувальної дози  $MgSO_4$ , при одночасному застосуванні антигіпертензивних препаратів слід враховувати потенціал тимчасового зниження артеріального тиску через 30 хвилин після введення.

Застосування нітрогліцерину (шляхом інфузії) в одному дослідженні не продемонструвало жодних несприятливих клінічних ефектів [91].

Для рефрактерної гіпертензії в умовах інтенсивної терапії можливе застосування нітропрусиду натрію або діазоксиду високої дози. Побічні ефекти щодо нітропрусиду добре відомі: чутливість до світла, необхідність ретельного моніторингу та можливість фетальної токсичності ціаніду [91].

Дослідження показали, що гіпотензія може бути результатом будь-якого антигіпертензивного засобу короточасної дії, призначеного жінкам з прееклампсією, тому що такі вагітні мають виснажений внутрішньосудинний об'єм. Отже доцільно постійно контролювати серцебиття плода, доки не стабілізується АТ.

**Післяпологовий період** – гідралазин, лабеталол, ніфедипін та метилдопа є доцільними для застосування під час годування груддю, хоча тільки в двох дослідженнях порівнювали гідралазин з або лабеталолом, або ніфедипіном для лікування тяжкої гіпертензії [91]. Нітрогліцерин не вивчався під час годування груддю. Нітропрусид не рекомендується при грудному вигодовуванні через можливість токсичних метаболітів (тіоціанат і ціанід) перейти в грудне молоко [65]. Каптоприл можна вводити перорально при тяжкій гіпертензії під час годування груддю [65]. Хоча неонатологи можуть висловлювати занепокоєння з приводу його застосування у недоношених та дітей, народжених з малою вагою, не було виявлено жодних повідомлень про його побічні ефекти. Пероральний клонідин не рекомендується застосовувати при грудному вигодовуванні через високий вміст у сироватці новонароджених [65].

### АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПІЯ НЕТЯЖКОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (NON-SEVERE HYPERTENSION) (АТ 140–159/ 90–109 мм.рт.ст.)

#### Рекомендації FIGO, 2016<sup>91</sup>:

1. Антигіпертензивна терапія повинна бути спрямована на досягнення діастолічного артеріального тиску 85 мм. рт. ст.
2. Вибір антигіпертензивного засобу для початкового лікування повинен ґрунтуватися на характеристиках пацієнта, протипоказаннях до певного лікарського препарату, переваг лікаря та пацієнта.
3. Початкова терапія під час вагітності може бути проведена одним із наступних антигіпертензивних засобів: метилдопа, лабеталол, інші бета-блокатори (ацебутолол, метопролол, піндолол і пропранолол) та блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін).
4. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину (АРБ) не слід застосовувати під час вагітності.
5. Атенолол та празозин не рекомендуються перед пологами.
6. Каптоприл, еналаприл або квінаприл можна використовувати після пологів, навіть під час годування груддю.

7. Немає переконливих доказів того, що антигіпертензивне лікування гіпертонії (лабеталол, ніфедипін, і, ймовірно, метилдопа) пов'язане з несприятливими наслідками для розвитку дитини.

8. Гестаційна гіпертензія та прееклампсія можуть бути пов'язані з збільшенням побічних ефектів педіатричних нейророзвиваючих ефектів, таких як неухважність та порушення поведінки.

Ведення вагітної жінки з артеріальним тиском 140-159 / 90-109 мм рт.ст. багато обговорюється. Будь-яка антигіпертензивна терапія зменшить ризик розвитку тяжкої гіпертензії (RR 0.49, 95% CI 0.40–0.60; 20 досліджень, 2558 жінок) [22] без чіткої різниці в інших материнських або перинатальних результатах, таких як інсульт, перинатальна смертність або передчасні пологи (29 випадків, 3350 жінок) [1]. На основі результатів пілотного рандомізованого контрольованого дослідження (132 жінки) [91] та метарегресії рандомізованих контрольних досліджень (42 дослідження, 3892 жінки) [98] висловлюється стурбованість тим, що антигіпертензивна терапія може бути шкідливою: був виявлений зв'язок між падінням середнього АТ на тлі антигіпертензивної терапії та ризиком народження немовлят з малою вагою при народженні.

Результати великого дослідження, CHIPS (Control of Hypertension In Pregnancy Study) довели, що нетяжку гіпертензію під час вагітності слід лікувати антигіпертензивною терапією [49].

Оскільки артеріальний тиск є найнижчим приблизно до 20 тижнів, жінки можуть припинити антигіпертензивну терапію на ранніх термінах вагітності. Однак ліки необхідно відновити, оскільки АТ знову підвищується пізніше під час вагітності.

Немає жодних доказів того, що АТ у жінок з прееклампсією та жінок з попередньою/хронічною або гестаційною гіпертензією слід лікувати по-різному.

Терапія зазвичай ініціюється одним антигіпертензивним агентом, хоча це може бути недостатнім, якщо АТ перевищує межу на 20/10.

#### Вибір антигіпертензивного засобу

У таблиці 10 представлені антигіпертензивні препарати, які найбільш часто застосовуються при нетяжкій гіпертензії у вагітних.

Таблиця 10.

#### Препарати, що найбільш часто використовуються при артеріальному тиску 140-159 / 90-109 мм. рт.ст

Препарат	Механізм дії	Доза	Коментарі
Метилдопа	Центральної дії агоніст alpha-2 рецепторів – знижує симпатичний відтік – знижує периферичну васкулярну резистентність	250-500мг перорально 2-4р/д (макс доза 2000мг/д)	Немає даних, що підтверджують навантажувальну дозу метилдопи. Побічні ефекти (наприклад, сонливість або депресія) можуть спостерігатися, але жінки не змінюють препарат частіше, ніж інші ліки. У перші 6 тижнів терапії у <10% може розвинути гепатит або холестаз, який може бути виявлений лабораторними тестами; які зникають при припиненні застосування, але печінкова недостатність є рідкістю. Через 6 місяців терапії 10-20% розвивають позитивний прямий тест Кумбса, гемолітична анемія є рідкістю

(закінчення таб. 10.)

Препарат	Механізм дії	Доза	Коментарі
Лабеталол	Периферичний антагоніст alpha-1 та (неселективний) beta-1 і 2 рецепторів – знижує периферичну васкулярну резистентність з нерелекторним збільшенням частоти серцебиття	100-400мг перорально 2-4р/д (макс доза 2400мг/д)	Деякі фахівці рекомендують початкову дозу 100 мг перорально 3 р/д, оскільки період напіввиведення лабеталолу коротший у період вагітності Може асоціюватися з постуральною гіпотензією, особливо при більш високих дозах
Ніфедипін	Блокатор Са каналів – розслаблює гладку мускулатуру – знижує периферичну васкулярну резистентність	Ніфедипін, що негайно вивільнюється – 10-20 мг перорально 2-3 р/д (макс 180мг/д) Ніфедипін, що повільно вивільнюється – 20–60 мг перорально 1-2 р/д (макс 120 мг/д)	Периферичний набряк як побічний ефект може спостерігатися у дозах 120 мг / день або більше

Дані з:  
The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. 2016.

Метилдопа, лабеталол і ніфедипін є найбільш рекомендованими гіпотензивними препаратами в міжнародних практичних гайдлайнах, хоча пероральний лабеталол не є широко доступним у країнах з низьким рівнем доходу [43]. Тільки метилдопа входить до WHO Model List of Essential Medicines (2015 р.) для лікування нетяжкої гіпертензії у вагітності [106], і це видається розумним гіпотензивним вибором; у дослідженні CHIPS жінки, які отримували метилдопу (проти лабеталолу), мали кращі результати.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину не повинні використовуватися під час вагітності, і краще уникати празозину та атенололу, як це обговорюється нижче.

У порівняльних випробуваннях одного антигіпертензивного препарату в порівнянні з іншим, метааналіз не виявив явних відмінностей у материнських та перинатальних результатах (22 випробування, 1723 жінки; 2 випробування, 163 жінки) [1, 5, 97]. Більшість досліджень порівнювали бета-блокатори з метилдопою. Хоча альтернативні препарати можуть бути більш ефективними для зниження ризику серйозної гіпертензії, ніж метилдопа (RR 0.54, 95% CI 0.30-0.95; 11 випробувань, 638 жінок), а бета-блокатори та блокатори кальцієвих каналів можуть зменшити ризик розвитку протеїнурії (RR 0,73, 95% CI 0,54-0,99; 11 випробувань, 997 жінок). Вплив на сильну гіпертензію та протеїнурію не спостерігається при порівнянні окремих препаратів.

**Тіазидні діуретики** можуть розглядатися для застосування у жінок із гіпертонічною хворобою. Незважаючи на те, що в Великобританії існують дані про те, що тіазиди є тератогенними, конкретних рекомендацій не надано [62].

**Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину (АРБ)** не повинні використовуватися під час вагітності, оскільки вони є фетотоксичними. Деякі

інгібітори АПФ є прийнятними під час годування груддю, і можуть бути відновлені після пологів [65].

Є цілий ряд препаратів, які краще не використовувати під час вагітності. Незрозуміло, чому атенолол (на відміну від інших бета-блокаторів, навіть кардіоселективних) може бути пов'язаний з несприятливим впливом на ріст плода. Більша частота мертвородження була зареєстрована при застосуванні празозину в одному дослідженні [91]. Пероральний гідралазин не рекомендується через побічні ефекти у матері.

**Відносно ризику розвитку більшості вад розвитку (1-5%), більшість антигіпертензивних препаратів не є тератогенними. І хоча якість доказів є високою, суперечності залишаються. Оскільки АТ падає на ранніх термінах вагітності, багато жінок зможуть припинити антигіпертензивну терапію та підтримувати нормотензію, уникаючи таким чином можливого впливу антигіпертензивних засобів на плід в I триместрі. Якщо це неможливо, слід зазначити, що метилдопа, лабеталол і ніфедипін застосовують зазвичай на ранніх термінах вагітності.** Метааналіз контрольованих когортних досліджень показав, що будь-яка антигіпертензивна терапія (а не тільки лікування інгібіторами АПФ або АРБ- препаратами) була пов'язана з підвищеним тератогенним ризиком, хоча якість цих доказів була невисокою (п'ять когортних досліджень, в яких було зареєстровано 786 немовлят, що зазнали впливу АПФ інгібіторів або АРБ та 1723 немовлят – вплив іншого антигіпертензивного препарату) [91].

### ЗАСТОСУВАННЯ MgSO<sub>4</sub> ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ/ЕКЛАМПСІЇ

- MgSO<sub>4</sub> рекомендується як перша лінія лікування еклампсії (FIGO 2016, ACOG, NICE, NVOG, QLD, SOGC, WHO).
- MgSO<sub>4</sub> є рекомендованою для попередження еклампсії у жінок з тяжкою пре-еклампсією (рівень доказовості 1A), (FIGO 2016, ACOG, NICE, NVOG, SOGC, WHO).
- MgSO<sub>4</sub> може розглядатися для попередження еклампсії у жінок з нетяжкою пре-еклампсією (рівень доказовості 2B), (ACOG, NVOG, SOGC).

Хоча ACOG рекомендує тільки внутрішньопологову та післяпологову профілактику судом MgSO<sub>4</sub>.

- MgSO<sub>4</sub> слід використовувати у стандартному дозуванні. Навантажувальна доза зазвичай 4 г в/в протягом 15-20 хв., а потім 1 г / год у вигляді безперервної інфузії (підтримуюча доза) (рекомендація FIGO 2016).

- Підтримуюча доза дається лише при наявності колінного рефлексу (втрата рефлексів є першим проявом симптоматичної гіпермагніємії), дихання перевищує 12 вдихів / хвилину, а вихід сечі перевищує 100 мл протягом чотирьох годин.

Підтримуюча доза (але не навантажувальна доза) повинна бути коригована у жінок з нирковою недостатністю. Підтримуюча доза не призначається, якщо сироватковий креатинін становить  $\geq 2,5$  мг / дл (221 мікромоль / л) [M].

- Рутинний моніторинг рівнів магнію в сироватці крові не рекомендується (рекомендація FIGO 2016).

Токсичність магнію зустрічається рідко у жінок з непорушеною функцією нирок. Токсичність пов'язана з концентрацією магнію в сироватці: втрата глибоких сухожильних рефлексів відбувається при 7 to 10 mEq/L (8.5 – 12 mg/dL або 3.5 –

5.0 mmol/L), дихальний паралич при 10 to 13 mEq/L (12 -16 mg/dL або 5.0 – 6.5 mmol/L), серцева провідність змінюється при >15 mEq/L (>18 mg/dL або >7.5 mmol/L), а зупинка серця відбувається при >25 mEq/L (>30 mg/dL або >12.5 mmol/L) [M].

Клінічна оцінка токсичності магнію повинна проводитись кожні одна-дві години. Рівень магнію в сироватці необхідно контролювати кожні шість годин як доповнення до клінічної оцінки пацієнтам, які мали приступ при отриманні сульфату магнію, клінічні ознаки / симптоми, що свідчать про токсичність магнію або ниркову недостатність [24].

- Фенітоїн та бензодіазепіни не слід застосовувати для профілактики або лікування еклампсії, їх використовують лише при наявності протипоказань до MgSO<sub>4</sub> або вона неефективна (рекомендація FIGO 2016).

- У жінок з попередньою чи гестаційною гіпертензією слід розглянути MgSO<sub>4</sub> для нейрозахисту плода в умовах неминучих передчасних пологів протягом наступних 24 годин в терміні вагітності 24-32 тижні (FIGO 2016, SOGC, SOMANZ).

**Тривалість терапії MgSO<sub>4</sub>** – введення сульфату магнію зазвичай триває 24 години після пологів [24].

- Термін припинення дії препарату залишається довільним, оскільки немає високоякісних доказів щодо для керівництва терапією. У більшості жінок, які страждають на нетяжку прееклампсію, терапію можна безпечно припинити через 12 годин [24]. У жінок з тяжкою прееклампсією або еклампсією, профілактика судом, як правило, триває протягом 24-48 годин після пологів, після чого ризик рецидивуючих нападів є низьким.

- Можливо розумно продовжити тривалість терапії сульфатом магнію у жінок, у яких хвороба не почала розриватись в післяпологовому періоді та скоротити тривалість терапії у жінок, які явно мають клінічне покращення (наприклад, діурез  $\geq 100$  мл / год протягом двох годин поспіль, відсутність симптомів [головний біль, візуальні порушення, епігастральні болі] та відсутність важкої гіпертензії) [24]. Вважається, що діурез (більше 4 л на добу) є найбільш точним клінічним показником розривання прееклампсії / еклампсії, але не є гарантією проти розвитку судомних нападів [24].

- У жінок з постійним порушенням функції нирок після пологів важливо бути обережним при подовженні інфузії сульфату магнію, оскільки ці пацієнти мають підвищений ризик токсичності магнію.

#### Примітка

Абрівіатура клінічних гайдлайнів (Clinical Practice Guidelines) : ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)<sup>4</sup>, FIGO (International Federation of Gynecology & Obstetrics)<sup>91</sup>, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)<sup>62</sup>, NVOG (National Obstetrics and Gynaecology Society, The Netherlands)<sup>66</sup>, QLD (Queensland, Australia)<sup>73,74</sup>, SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)<sup>33</sup>, SOMANZ (Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand)<sup>46</sup>, WHO (World Health Organization)<sup>102</sup>.

## ІНША ТЕРАПІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

1. Жінки з прееклампсією в терміні 24-34 тижні вагітності повинні отримувати антенатальні кортикостероїди для прискорення зрілості легенів плода (рівень доказовості 1A) [рекомендація FIGO, 2016]<sup>91</sup>.

2. Тромбопрофілактика може призначатися антенатально серед жінок з прееклампсією, у яких є два або більше додаткових маркери тромбоемболічного ризику. Постнатально – серед жінок з прееклампсією, які мають щонайменше один додатковий маркер тромбоемболічних ризиків або постнатально серед жінок з будь-яким гіпертензивним розладом вагітності, який були на антенатальному постільному режимі принаймні протягом 7 днів [рекомендація FIGO, 2016]<sup>91</sup>.

3. Обмеження натрію нижче рекомендованого добового споживання та діуретики не відіграють ніякої ролі в рутинній терапії [24]. Діуретики призначаються лише для лікування набряку легенів.

## НОВЕ В ТЕРАПІЇ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Нові дослідження щодо терапії прееклампсії спрямовані на різні аспекти патогенезу прееклампсії. Більшість цих досліджень спрямовані на підвищення рівня оксиду азоту (NO) та вазодилатацію [91]. Існує недостатня інформація для оцінки наслідків та їх використання в клінічній практиці все ще не рекомендується.

До агентів, які активно вивчаються відносять правастатин, L-аргінін, S-нітрозоглютамон (GSNO), силденафіл, езомепразол та антитромбін.

Правастатин оцінюється в рандомізованому контрольованому дослідженні для профілактики важких ускладнень у жінок з ранньою тяжкою прееклампсією [3]. Відомо, що статини зменшують антиангіогенні фактори та збільшують синтез NO.

У кількох невеликих рандомізованих контрольних дослідженнях у жінок з гестаційною гіпертензією або прееклампсією використовували L-аргінін, NO-попередник [91].

Силденафіл – це інгібітор фосфодіестерази 5 типу, який підвищує концентрації цГМФ, що приводить до розслаблення гладких м'язів судин. Силденафіл в даний час вивчається в чотирьох рандомізованих контрольованих дослідженнях для лікування важкої внутрішньоутробної затримки росту плода. Рандомізоване контрольоване дослідження силденафілу при прееклампсії не покращило материнських або перинатальних результатів [91].

Езомепразол є інгібітором протонної помпи, що використовується для лікування шлункового рефлюксу. Доклінічні лабораторні дослідження показали, що езомепразол знижує sFlt-1, розчинний ендоглін і величину окисного стресу [91].

Рекомбінантний антитромбін вивчається для лікування прееклампсії при <31 тижнів вагітності [71].

Дигібінт (анти-дигоксинове антитіло) вивчали у рандомізованому контрольованому дослідженні післяпологових жінок з важкою прееклампсією [91].

Активований протеїн С (APC) – це серанова протеаза, незважаючи на свої протизапальні, антитромботичні та фібринолітичні властивості, APC не покращила смертність при сепсисі [91].

## ТЕРМІН ТА СПОСІБ РОЗРОДЖЕННЯ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

При наданні допомоги вагітним з прееклампсією слід розуміти, що остаточне лікування прееклампсії – це розродження для запобігання розвитку ускладнень у матері або плода в результаті прогресування захворювання. Час розродження ґрунтується на комбінації факторів, які включають тяжкість прееклампсії, стан матері та плода, термін гестації.

## Терміни розродження

### Тяжка прееклампсія

Усі жінки з тяжкою прееклампсією\* чи еклампсією повинні бути розроджені впродовж 24 годин незалежно від гестаційного віку (рекомендація FIGO, 2016; ACOG, SOGC, SOMANZ).

### Прееклампсія (no-severe preeclampsia)

Для жінок з прееклампсією при вагітності  $\geq 37+0$  тижнів рекомендується розродження протягом 24 годин (рекомендація FIGO, 2016).

Експерти послідовно рекомендують розродження жінок з прееклампсією при  $\geq 37$  тижнів вагітності, навіть за відсутності тяжкої прееклампсії [24, 91].

Для жінок з нетяжкою прееклампсією (no-severe preeclampsia) в терміні вагітності  $< 37$  тижнів при вирішенні питання щодо терміну розродження ризик тяжких ускладнень при прогресування хвороби необхідно збалансувати з ризиком передчасних пологів. Коли мати та плід стабільні та не мають виявленої тяжкої дисфункції органу-мішені, консервативний підхід із ретельним моніторингом стану матері та плода є розумним для досягнення подальшого росту та зрілості плода [24, 91]. Проте в будь-якому періоді гестації тяжка гіпертензія є показанням для розродження протягом 24 годин.

- **Нетяжка прееклампсія в терміні менше 34 тижнів вагітності** – гайдлайни від основних медичних організацій, в тому числі FIGO, рекомендують очікувальну тактику ведення нетяжкої прееклампсії, на підставі думки експертів, з урахуванням високого ризику ускладнень від передчасного розродження [24, 91]. Очікувальна тактика – в акушерських центрах, які мають можливості доглядати за дуже недоношеними дітьми.

- **Нетяжка прееклампсія в терміні від 34/7 до 36/7 тижнів вагітності** – оптимальне ведення жінок з нетяжкою прееклампсією та стабільним станом матері та плода в період з 34/7 до 36/7 тижнів є невизначеним. Хоча існує серйозний ризик материнських ускладнень при консервативному управлінні, більшість гайдлайнів, в тому числі FIGO, впевнені, що консервативне управління є розумним для повністю інформованих пацієнтів, тому що абсолютний ризик несприятливого результату у матері є низьким, а переваги неонатального результату при розродженні в термін є суттєвими [24, 91].

**Жінки з гестаційною гіпертензією** повинні бути розроджені в термін (ACOG, SOGC, WHO), хоча це і залишається суперечливою рекомендацією. Причому деякі гайдлайни очікують майбутніх досліджень щодо даного питання (NICE, SOMANZ).

Немає послідовного керівництва для жінок із хронічною гіпертензією.

## Спосіб розродження

У жінок з будь-яким гіпертензивним розладом вагітності та задовільним станом плода вибір способу розродження ґрунтується на акушерській ситуації та стандартних акушерських показках (ACOG, NICE, QLD, SOGC).

\* Тяжка прееклампсія визначається відповідно до канадських критеріїв ускладнень, що потенційно змінюють життя (potentially life-altering complications), які включені у визначення тяжкої прееклампсії. Існує консенсус, що вони являють собою покази до розродження: (1) неконтрольована материнська гіпертензія; (2) ускладнення центральної нервової, кардіореспіраторної, гематологічної, ниркової або печінкової систем; або (3) мертвородження або дистрес плода під час відшарування плаценти з порушенням стану матері або реверсна передсердна хвиля (wave A) ductus venosus.

- Для жінок з будь-яким гіпертензивним розладом вагітності перевагу надають вагінальним пологам, крім випадків кесаревого розтину за стандартними акушерськими показаннями (рекомендація FIGO, 2016; ACOG, NICE, QLD, SOGC).

- Якщо плануються вагінальні пологи і шийка матки є незрілою, слід використовувати цервікальні дозріваючі агенти (рекомендація FIGO, 2016; QLD, SOGC).

Дані спостережень свідчать, що рішення про прискорення розродження при встановленні навіть тяжкої прееклампсії не передбачає негайного кесаревого розтину [4, 24]. Шийкові дозріваючі агенти можуть бути використані для індукції, якщо шийка матки є незрілою [24].

Однак, тривалості індукції та індукції з низькою ймовірністю успіху краще уникати. Наприклад, кесарів розтин є розумним для жінок з тяжкою прееклампсією в терміні менше 32 тижнів вагітності та шийкою з низьким балом за Bishop, враховуючи високу частоту патологічного серцебиття плода та невдач дилатації шийки матки [24]. Менше однієї третини індукцій при таких умовах закінчуються вагінальними пологами.

- У період гестації, що віддалений від терміну, жінкам з гіпертензивним розладом вагітності з доведеним порушенням стану плода перевагу слід надавати розродженню шляхом кесаревого розтину (рекомендація FIGO, 2016).

- Антигіпертензивна терапія повинна бути продовжена протягом всіх пологів для підтримання АТс  $< 160$  мм.рт.ст. та АТд  $< 110$  мм.рт.ст. (рекомендація FIGO, 2016).

- Третій період пологів повинен активно управлятися окситоцином 5 одиниць вв або 10 одиниць ІМ, особливо за наявності тромбоцитопенії або коагулопатії (рекомендація FIGO, 2016; AOM, SOGC).

- Ергометрин малеат не повинен вводитись жінкам з будь-яким гіпертензивним розладом вагітності, особливо прееклампсією або гестаційною гіпертензією (рекомендація FIGO, 2016).

### Примітка

Абрівіатура клінічних гайдлайнів (Clinical Practice Guidelines): ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)<sup>4</sup>, NICE (National Institutes of Clinical Excellence)<sup>62</sup>, NVOG (National Obstetrics and Gynaecology Society, Netherlands)<sup>66</sup>, QLD (Queensland, Australia)<sup>73, 74</sup>, SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)<sup>50, 51</sup>, SOMANZ (Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand)<sup>46</sup>, WHO (World Health Organization)<sup>102</sup>, AOM (Association of Onario Midwives)<sup>82</sup>.

## Моніторинг в пологах

Не існує доказових стандартів оптимального підходу.

Безперервний моніторинг матері та плода показаний в пологах для виявлення погіршення гіпертензії; погіршення материнської печінкової, ниркової, серцево-легеневої, неврологічної чи гематологічної функцій; відшарування плаценти; або патологічного серцебиття плода.

Рутинний інвазивний контроль материнської гемодинаміки (артеріальна катетеризація, використання центрального венозного катетеру) не рекомендується, навіть у випадку тяжкої прееклампсії [4]. Більшістю жінок можна управляти без



цих інвазивних інструментів і ці жінки не повинні піддаватися ризикам, пов'язаним з ними.

Однак інформація з артеріального або центрального венозного катетера може бути корисною у деяких складних пацієнтів, наприклад, з тяжкою серцевою хворобою, тяжкою нирковою хворобою, важкої олігурією, рефрактерною гіпертензією, або набряком легенів. Рандомізовані дослідження щодо цього питання не проводились [44].

**Анальгезія та анестезія.** Регіонарна анестезія є загалом безпечна та ефективна у жінок з преєклампсією [4, 24]. При преєклампсії існують дві основні проблеми, пов'язані з анестезією, з використанням нейраксіальних прийомів: (1) потенціал значного падіння АТ через комбінацію зменшеного внутрішньосудинного об'єму та симпатичної блокади та (2) перидуральної гематоми у жінок з важкою тромбоцитопенією. Перша може бути зведена до мінімуму шляхом відповідних регулювань при попередній гідратації, виборі ліків, дозуванні препарату та доставці ліків анестезіологом; однак, як обговорювалося вище, низький вміст тромбоцитів може перешкоджати нейроаксимальній анестезії. Кількість тромбоцитів, необхідних для безпечного проведення регіональної анестезії, невідома [26], і практичні рекомендації варіюють.

Основними проблемами, пов'язаними з загальним наркозом (для розродження кесаревим розтином) є тяжка або невдала інтубація через набряк ротоглотки, тимчасовий підйом артеріального тиску під час інтубації як реакція на подразники та гіпотензія через анестетик-індуковане зниження серцевого викиду та системну судинну резистентність. З огляду на ці питання, бажана рання передопераційна оцінка пацієнта анестезіологом.

## ПІСЛЯПОЛОГОВА ДОПОМОГА

**Загальний післяпологовий догляд.** Не існує доказових стандартів для оптимального підходу щодо післяпологового моніторингу та подальшого спостереження матері.

Післяпологові пацієнти, які отримують як магній, так і опіоїди, мають підвищений ризик серцево-легеневої депресії. Біль слід контролювати мінімально ефективною дозою опіоїду, враховуючи можливу синергію між двома препаратами щодо депресії органів дихання. Важливі ознаки та життєві показники ретельно контролюються, в ідеалі в поєднанні з пульс-оксиметрією.

У жінок з погано контролюваною гіпертензією, олігурією або нирковою недостатністю слід уникати нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для контролю болю, оскільки НПЗП можуть мати несприятливий вплив на ці стани.

Антигіпертензивна терапія проводиться згідно рекомендацій, що наведені вище; деякі пацієнти повинні бути виписані на антигіпертензивних препаратах, які припиняються, коли артеріальний тиск повертається до норми.

Американський коледж акушерів-гінекологів пропонує спостерігати за артеріальним тиском у лікарні або вдома протягом перших 72 годин після пологів і знову через 7 до 10 днів після розродження [4]. Деякі пацієнти потребують довшого моніторингу; необхідно продовжувати спостереження, поки всі ознаки і симптоми преєклампсії не будуть розрішені. Альтернативні діагнози слід шукати у тих жінок, хто має постійні патологічні прояви через три-шість місяців після пологів [24].

**Жінки з післяпологовим настанням преєклампсії.** Деяким жінкам діагностується преєклампсія після пологів. Американський коледж акушерів-гінекологів пропонує призначити сульфат магнію для тих, хто має (1) гіпертензію *de novo* та головний біль або порушення зору або (2) тяжку гіпертензію [4M]. Антигіпертензивна терапія проводиться згідно рекомендацій, що наведені вище.

## ЕКЛАМПСІЯ

Еклампсія є клінічним діагнозом, заснованим на виникненні *de novo* генералізованих тоніко-клонічних судом або коми у жінок з преєклампсією [25].

Незважаючи на прогрес у виявленні та управлінні, преєклампсія / еклампсія залишається однією з основних причин причин материнської захворюваності та смертності.

**Поширеність та епідеміологія.** Еклампсія зустрічається у 2-3% жінок з тяжкою преєклампсією, які не отримують протисудомної профілактики, та у жінок з нетяжкою преєклампсією – від 0% до 0,6% [25, 91].

Фактори ризику для еклампсії аналогічні факторам для преєклампсії (табл. 4). Жінки, які мають найвищий ризик розвитку еклампсії, темношкірі, першородиллі та з низьким соціально-економічним рівнем. Пік захворюваності – у підлітковому віці та на початку 20 років, але також збільшується у жінок віком понад 35 років.

**Патогенез судом** – точна причина судомних нападів у жінок, що страждають на преєклампсію, чітко незрозуміла. Запропоновано дві моделі, виходячи з центральної ролі гіпертензії. Згідно з першою моделлю гіпертензія викликає розлад ауторегуляторної системи мозкового кровообігу, що призводить до гіперперфузії, ендотеліальної дисфункції та вазогенного та / або цитотоксичного набряку. У другій моделі гіпертензія викликає активацію ауторегуляторної системи, що призводить до вазоконстрикції мозкових судин, гіперперфузії, локалізованої ішемії, ендотеліальної дисфункції та вазогенного та / або цитотоксичного набряку [52]. Певну роль може мати церебральне запалення [41].

**Клінічна презентація.** Більшість жінок мають попередні ознаки / симптоми за години до початку нападу судом, такі як гіпертензія, головний біль, порушення зору та / або біль у правому верхньому квадранті або у епігастрії.

У систематичному огляді 59 досліджень, в які було залучено понад 21 000 жінок з еклампсією з 26 країн, найбільш поширеними були наступні попередні ознаки та симптоми [8]:

- Гіпертензія (75%)
- Головний біль (66 %)
- Порушення зору (скотома, втрата зору [коркова сліпота], розмитість зору, диплопія, дефекти візуального поля [наприклад, гомонімічна геміанопсія], світлобоязнь) (27 %)
- Болі у правому верхньому квадранті або епігастральні болі (25 %)
- Безсимптомно – розвивається раптово без попередніх симптомів (25 %)
- Клонічні скорочення в гомілці також є найбільш частою клінічною ознакою [25].

Еклампсія, як правило, проявляється генералізованими тоніко-клонічним судом або комою. Типовий напад судом продовжується в середньому 1-2 хв. та складається з 3-4 фаз, які послідовно змінюють одна одну (табл. 11) [8].

Таблиця 11.

### Фази тоніко-клонічних судом

Фази	Клінічні ознаки
<b>Вводна фаза (30 сек) – незавжди виділяється</b>	Мілкі фібрілярні посмикування м'язів обличчя, повік
<b>Тонічна фаза (від 10 до 20 секунд)</b>	Раптова втрата свідомості Втрата положення (високий ризик) Самопошкодження залежно від активності Різде коротчасне згинання рук, очі відхиляються вгору Витягування спини, ший, рук та ніг Мимовільний викрик (зойк) через скорочення дихальних м'язів Поверхнє дихання, може виникати ціаноз Закінчується тремтінням, яке поступово сповільнюється і зливається з клонічною фазою
<b>Клонічна фаза (від 30 до 90 секунд)</b>	Короткі, насильницькі, генералізовані скорочення сгиначів чергуються з поступово довгими розслабленнями м'язів Ціаноз Можливе прикусання щоки або язика Пінисте слиновиділення Можлива втрата контролю кишечника або сечового міхура Закінчується глибоким вдихуванням, стійким м'язовим розслабленням
<b>Фаза розршення нападу (postictal phase) (від хвилини до декількох годин)</b>	Головний біль, легка плутанина М'язові болі Втома, хвора може спати і пробуджуватися
<b>Інші особливості</b>	Швидкий пульс Підвищений артеріальний тиск Дихальний та метаболічний ацидоз Ризик переломів хребців, пневмонія

Адаптовано з: Errol R Norwitz, MD, PhD, MBA. *Eclampsia*. Sep 13, 2017.

Після нападу судом можливе відновлення свідомості або коматозний стан. Хвора лежить без свідомості, голосно дихаючи. Цей стан може скоро пройти. Хвора приходить до свідомості, не пам'ятаючи про те, що трапилось, скаржитися на головний біль, загальну слабкість.

Кома, більшою мірою, визначається набряком головного мозку. Якщо кома продовжується годинами, днями, то прогноз вважається неблагоприятним.

При внутрішньочерепних крововиливах через розрив мозкових судин прогноз погіршується.

Брадикардія плода принаймні від трьох до п'яти хвилин часто має місце під час та одразу після судом. Розршення материнських судом асоціюється з плодовою тахікардією та втратою варіабельності серцевого ритму [25]. Звичайний ритм серцебиття плода в більшості випадків поліпшується при терапевтичних заходах. Може виникати відшарування плаценти [25].

При фізикальному обстеженні неврологічні ознаки включають дефіцит пам'яті, збудження глибоких сухожильних рефлексів, зниження візуального сприйняття, змінений психічний стан та симптоми ураження черепних нервів [25].

Надзвичайно рідка та небезпечна форма еклампсії – безсудомна: вагітна скаржитися на сильний головний біль, потемніння в очах, може настати повна сліпота (амавроз), кома при високому АТ. Часто безсудомна форма еклампсії пов'язана з крововиливом в мозок.

### Інші висновки

**Електроенцефалографія.** Інформація про електроенцефалографію (ЕЕГ) при еклампсії обмежена. Висновки з використанням сучасного обладнання та практики не повідомлялись.

**Нейровізуалізація** – знахідки подібні до тих, що спостерігаються при синдромі задньої зворотньої лейкоенцефалопатії (RPLS), також називають синдромом задньої зворотньої енцефалопатії [PRES]), є відмінною ознакою еклампсії (у більш ніж 90 % пацієнтів) [10]. Найбільш поширеними даними RPLS на магнітно-резонансній томографії (МРТ) є пасивна висока інтенсивність T2 / FLAIR в підкорковій білій речовині та сусідній сірій речовині тім'яної та потиличної частки.

**Неврологічна гістопатологія.** У відомій доповіді від 1973 р. описано неврологічну гістопатологію у екламптичних жінок, яким була проведена аутопсія в короткий термін після смерті [24]. У цій серії більше 50 % жінок, які загинули протягом двох днів після нападів, мали церебральні крововиливи. Найчастіше зустрічаються петехіальні кортикальні крововиливи, особливо в потиличній долі. Дифузний набряк головного мозку та значні геморагії траплялися рідше. Тромбоз церебральних вен був поширеним у жінок, які мали еклампсію після пологів.

У більш сучасній серії (2003-2006 рр.) досліджень повідомлялося про наступні типи та частоту ураження головного мозку: периваскулярний набряк (68%), крововилив (37%), гемосидерин (32%), паренхімальний некроз (16%), а також тромбоз судин (11%) [35].

**Терміни виникнення.** Еклампсія виникає до терміну пологів приблизно у 50% жінок. Від 38 до 55 % жінок еклампсія виникає антенатально, від 13 до 36 % відбувається інтранатально, від 5 до 39 % відбувається ≤48 годин після пологів, а від 5 до 17 % відбувається > 48 годин після пологів. Приблизно 90 % післяпологових нападів виникають протягом одного тижня після розродження.

**Діагностична оцінка.** Типовий випадок еклампсії – жінки з прееклампсією, у яких розвиваються генералізовані тоніко-клонічний судом без персистуючого неврологічного дефіциту [24].

Атипові випадки у жінок, що не відповідають критеріям для діагностики прееклампсії (табл. 2,3) або у жінок, які мають стійкий неврологічний дефіцит, тривалу втрату свідомості, напади судом > 48 годин після пологів, напади судом до 20 тижнів вагітності або судом, незважаючи на відповідну профілактику сульфатом магнію, слід оцінювати щодо інших причин судомних нападів. У цих пацієнтів необхідно провести спеціальні дослідження (нейровізуалізацію), щоб діагностувати причину можливих структурних аномалій головного мозку.

### ЛІКУВАННЯ ЕКЛАМПСІЇ

- **Ключові принципи.** Якщо виявлено судом, першочергове значення має підтримка прохідності дихальних шляхів та запобігання аспірації. Жінку слід повернути на лівий бік.

Першочергові заходи включають:

- Купірування та профілактика рецидивуючих судом сульфатом магнію.
- Попередження материнської гіпоксії та травми, відновлення функції життєво важливих органів.
- Лікування важкої гіпертензії (при наявності).
- Оцінка щодо для ургентного розродження.
- Лікування еклампсії слід проводити сумісно з анестезіологами-реаніматологами під постійним моніторингом за станом життєво важливих органів матері та станом плода. Також необхідною є консультація невропатолога.
- Для жінок з еклампсією рекомендоване лікування сульфатом магнію, а не іншим протисудомним препаратом (рівень доказовості 1A). У порівнянні з фенітоїном та діазепамом сульфат магнію зменшує частоту рецидивуючих нападів від 50% до 75% і знижує частоту материнської смертності на одну третину.
- В момент нападу прееклампсії вводять сульфат магнію 4-6 г протягом 15-20 хвилин (навантажувальна доза) [24, 91]. Матку зміщують вліво, проводять оксигенацію киснем. Всі вказані заходи проводять одночасно.

Потім вводять сульфат магнію 1-2 г/год як безперервну внутрішньовенну інфузію (підтримуюча доза) [24, 91].

Підтримуюча доза виконується лише в тому випадку, якщо присутній колінний рефлекс (втрата глибоких сухожильних рефлексів є першим проявом симптоматичної гіпермагніємії), частота респірацій більше 12 в хвилину, а діурез – понад 100 мл за чотири години.

Навантажувальна доза може бути безпечною при нирковій недостатності, але підтримуюча доза у цих пацієнтів повинна бути відмінена або зменшена згідно з консультацією нефролога або фармаколога. Рівень магнію слід контролювати у хворих з нирковою недостатністю.

- Якщо напад судом не вдалося купірувати, то додатково вводять від 2 до 4 г сульфату магнію протягом 3 хв, а також 20 мг діазепама в/в, а при відсутності ефекту – загальні анестетики, міорелаксанти з переводом хворої на ШВЛ.

Перевод на ШВЛ також здійснюють при:

- дихальній недостатності;
- відсутності свідомості після нападу еклампсії;
- крововиливу в головний мозок;
- аспірації шлункового вмісту;
- набряку легень;
- поліорганній недостатності.
- Антигіпертензивну та інфузійну терапію проводять за тими ж принципами, що і при прееклампсії.

## РОЗРОДЖЕННЯ ПРИ ЕКЛАМПСІЇ

• Еклампсія вважається абсолютним протипоказанням до очікувальної тактики. **Усі жінки з еклампсією повинні бути розроджені впродовж 24 годин незалежно від гестаційного віку** (рекомендація FIGO, 2016, ACOG, SOGC, SOMANZ, WHO).

• Остаточне лікування еклампсії – швидке розродження; однак, це не обов'язково виключає індукцію та спробу пологів [30, 47, M]. Після стабілізації матері

фактори, які слід враховувати при визначенні способу розродження, є гестаційний вік, статус шийки матки, наявність пологової діяльності, стан плода.

• Індукція є розумним варіантом при вагітності щонайменше від 32-34 тижнів зі сприятливою шийкою матки за Бішопом. Цервікальні дозріваючі агенти можуть бути використані для поліпшення зрілості шийки матки. Однак, слід уникати тривалих індукцій та чітко визначити кінцеву точку розродження (протягом 24 годин).

• Не рекомендуємо індукцію пологів в терміні менш ніж 32-34 тижнів вагітності з несприятливою шийкою матки. Розродження кесаревим розтином – це розумний варіант для жінок в терміні до 32 -34 тижнів вагітності з незрілою шийкою матки.

• Брадикардія плода, що триває принаймні від трьох до п'яти хвилин, є частим симптомом під час та одразу після екламптичного нападу. Після нападу, за відсутності брадикардії у плода, рекомендовано чекати від 15 до 20 хвилин, поки мама і плід не проявлять ознак видужання (контроль нападів, мама орієнтована на ім'я, час і місце, серцебиття) перед проведенням хірургічного втручання, якщо це можливо [M].

### Примітка

Аббревіатура клінічних гайдлайнів (Clinical Practice Guidelines): ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)<sup>24</sup>, FIGO (International Federation of Gynecology & Obstetrics)<sup>91</sup>, SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)<sup>50, 51</sup>, SOMANZ (Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand)<sup>46</sup>.

## ПІСЛЯПОЛОГОВА ДОПОМОГА

Напади судом, викликані еклампсією, розрешуються після пологів, як правило, протягом кількох годин до днів. Вважається, що діурез (більше 4 л на добу) є найбільш точним клінічним показником розрешення прееклампсії / еклампсії, але не є гарантією щодо відсутності розвитку судомних нападів. Якщо судоми розпочинаються перед розродженням, рекомендовано продовжувати сульфат магнію протягом 24-48 годин після пологів.

Якщо має місце післяпологова еклампсія, терапію продовжується протягом 24-48 годин [24].

У жінок, у яких діагностовано прееклампсію, профілактичне введення сульфату магнію, як правило, може запобігти нападу судом. Однак, еклампсія не може бути попереджена при раптовому початку, настанні на початку вагітності чи наступі після виписування пацієнта з лікарні після пологів [24].

## РЕЗУЛЬТАТИ ВАГІТНОСТІ

Жінки з тяжкою прееклампсією / еклампсією мають підвищений ризик акушерських ускладнень у подальших вагітностях.

Ризик повторювання еклампсії у майбутній вагітності становить 2% [24].

Жінки також мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань, цереброваскулярних захворювань та діабету в подальшому житті.

Результати для матері та плода при вагітності, що ускладнена еклампсією наведені в таблиці 12.

Таблиця 12.

**Результати для матері та плода при вагітності,  
що ускладнена еклампсією.**

Результат	Частота, %
Відшарування плаценти	7-10
ДВЗ синдром	7-11
Набряк легень	3-5
Гостра ниркова недостатність	5-9
Аспіраційна пневмонія	2-3
Кардіопульмональний шок	2-5
Гематома печінки	1
HELLP синдром	10-15
Перинатальна смертність	5,6-11,8
Передчасні пологи	50

Адаптовано з: Sibai, B.M. *Obstet Gynecol* 2005; 105:402.

## HELLP синдром

**HELLP синдром** [H (hemolysis) – гемоліз, EL (elevated liver function tests) – підвищення ферментів печінки, LP (low platelets) – зниження тромбоцитів], ймовірно, являє собою тяжку форму преєклампсії, але цей взаємозв'язок залишається суперечливим; HELLP може бути самостійним розладом. Щонайменше від 15 до 20% уражених пацієнтів не мають одночасної гіпертензії та протеїнурії, що дозволяє деяким авторам визнати, що синдром HELLP є окремим від преєклампсії розладом [6].

Тяжка преєклампсія та HELLP синдром можуть асоціюватися з серйозними пошкодженнями печінки, включаючи інфаркт, крововилив та розрив.

HELL синдром розвивається приблизно від 0,1 до 0,8 % вагітностей, але у 10 до 20 % жінок з важкою преєклампсією / еклампсією.

**ФАКТОРИ РИЗИКУ** – преєклампсія в анамнезі або HELLP є фактором ризику для синдрому HELLP при теперішній вагітності. Сестри та нащадки жінок з синдромом HELLP в анамнезі також мають підвищений ризик розвитку синдрому [6]. Існують повідомлення, що різноманітні генетичні варіації асоціюються з підвищеним ризиком розвитку синдрому HELLP, але це не має клінічного значення в управлінні HELLP [2].

На відміну від преєклампсії, першороділля не є фактором ризику для синдрому HELLP [6]. Половина або більше пацієнтів, уражених HELLP, є повторнороділлями.

**ПАТОГЕНЕЗ.** Патогенез HELLP синдрому залишається неясним. Якщо це форма важкої преєклампсії, то виникнення HELLP синдрому, ймовірно, пов'язане з аномальним плацентарним розвитком. Якщо це незалежний від преєклампсії стан, його розвиток пов'язаний з аномальною плацентациєю, схожою з преєклампсією, але з більшим запаленням печінки та більшою активацією системи коагуляції, ніж при преєклампсії [2, 6].

У менш ніж 2% пацієнтів з HELLP, його розвиток може бути пов'язаний з дефіцитом плодової long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD). Дослідження

показали, що у вагітних з дефіцитом LCHAD плода розвинулось важке ураження печінки матері (HELLP або гостра жирова печінка вагітності) [6]. Ці ускладнення, ймовірно, не були пов'язані з дефіцитом LCHAD у матері, тому що інші вагітності цих матерів з незадіяними плодами були неускладненими.

**КЛІНІЧНА ПРЕЗЕНТАЦІЯ.** Синдром HELLP має варіабельну клінічну картину (табл. 13). Найбільш поширеним симптомом є болі в животі та тяжкість в мезогастрії, в правому верхньому квадранті або нижче грудини [6, 91]. У багатьох пацієнтів також є нудота, блювота та нездужання, які можуть бути причиною помилкових діагнозів, зокрема неспецифічного вірусного захворювання або вірусного гепатиту, особливо якщо в сироватці помітно підвищені аспартат амінотрансфераза (АСТ) та лактатдегідрогеназа (ЛДГ) [17]. Менш поширені ознаки та симптоми включають головний біль, порушення зору, жовтяницю та асцит.

Гіпертензія (артеріальний тиск  $\geq 140 / 90$  мм.рт.ст.) та протеїнурія присутні приблизно в 85 % випадків, але важливо пам'ятати, що у жінок з тяжким синдромом HELLP вони можуть бути відсутніми [6].

Таблиця 13.

### Частота ознак та симптомів HELLP синдрому

Ознак/симптоми	Частота, %
Протеїнурія	86-100
Гіпертензія	82-88
Біль у верхньому правому квадранті/епігастрії	40-90
Тошнота, блювота	29-84
Головний біль	33-61
Порушення зору	10-20
Жовтяниця	5

Адаптовано: Baha M Sibai, MD. *HELLP syndrome*. Sep 2017 [X].

У більшості випадків HELLP діагностується в 28-36 тижнів вагітності, але симптоми можуть з'явитися до 7 днів після пологів.

## КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ

Діагноз HELLP встановлюється при наявності всіх наступних лабораторних критеріїв у вагітних з відповідним гестаційним віком (Tennessee classification) [6]:

- Мікроангіопатична гемолітична анемія з шистоцитами в мазку крові. Інші ознаки, що свідчать про гемоліз, включають підвищений рівень непрямого білірубіну та низьку концентрацію гаптоглобіну в сироватці крові ( $\leq 25$  мг / дл).

- Кількість тромбоцитів  $\leq 100.000$  клітин / мікролітр.
- Загальний білірубін  $\geq 1,2$  мг / дл. (20.52 micromol/L)
- АСТ > 2 рази вище норми для місцевої лабораторії (зазвичай > 70 міжнародних одиниць / л).

Деякі дослідники контролюють рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) замість або додатково до рівнів АСТ. Перевага АСТ полягає в тому, що це єдиний тест, який відображає як гепатоцелюлярний некроз, так і гемоліз еритроцитів.

Ці критерії були прийняті American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy.

Як згадувалося вище, жінки, які не відповідають всім вищевказаним лабораторним аномаліям, вважаються такими, що мають частковий синдром HELLP. Однак захворювання в цих випадках може прогресувати до синдрому HELLP зі всіма ознаками.

Таблиця 14.

### Клінічні характеристики уражень печінки при вагітності

Захворювання	Триместр	Лабораторні дослідження	
	I, II, III триместр післяпологовий період	Рівень амінотрансфераз (міжнародні одиниці/л)	Інші ознаки
Надмірне блювання вагітних	I, початок II триместру	Середнє значення АЛТ: 45, мб нормальне або > 500	Білірубін зазвичай нормальний
HELLP синдром	Частіше в 28 до 36 тижнів вагітності, однак часто зустрічаються II триместрі або післяпологовому періоді	АСТ > 70	Тромбоцити <100,000/мм <sup>3</sup> ЛДГ > 600 міжнарод. од./л
Внутрішньопечінковий холестаза вагітності	II, III триместр	АЛТ/АСТ зазвичай <500; іноді вони >1000	Жовчні кислоти підвищені
Гостра жирова дистрофія печінки при вагітності	III триместр	Найвищі значення, аж до 500	Підвищення лейкоцитів Зниження тромбоцитів Зниження глюкози Підвищення креатиніну Підвищення сечової кислоти Підвищення аміаку

Адаптовано: Baha M Sibai, MD. HELLP syndrome. Sep 2017.

**ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ** – синдром HELLP іноді можна плутати з іншими захворюваннями, що ускладнюють вагітність: гостра жирова дистрофія печінки при вагітності (AFLP), гастроентерит, гепатит, апендицит, хвороба жовчного міхура, імунна тромбоцитопенія (ІТП), системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром, гемолітико-уремічний синдром (HUS) або тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) та безалкогольна жирова хвороба печінки (табл. 6, 7, 14) [6]. У серії досліджень 46 жінок, у яких виникли захворювання печінки під час вагітності, 70% мали гостру жирову дистрофію печінку, а у 15% було діагностовано HELLP [6]. Більшість інших пацієнтів мали захворювання печінки, які не були пов'язані з вагітністю.

**Гостра жирова печінка вагітності (acute fatty liver of pregnancy – AFLP).** Клінічна картина AFLP зазвичай включає нудоту та блювоту, болі у животі, нездужання, полідипсію / поліурію, жовтяницю / темну сечу, енцефалопатію та гіпертонію / прееклампсію [59]. HELLP може бути складно відрізнити клінічно від AFLP, оскільки вони виникають під час вагітності в однакові терміни та мають спільні клінічні ознаки. Важливо диференціювати два розлади, оскільки жінки з AFLP можуть швидко розвивати печінкову недостатність та енцефалопатію та потребують негайного розродження. Допоміжне лабораторне тестування може бути корисним: для жінок з AFLP триваліший протромбіновий час (PT) та активованій частковий

час тромбoplastину (aPTT), тяжка гіпоглікемія та підвищена концентрація креатиніну, ніж при HELLP. Гіпертензія частіше зустрічається в HELLP, ніж у AFLP [59].

**Тромботична мікроангіопатія.** Тромбоцитопенія, анемія та ниркова недостатність, які з'являються пізно під час вагітності, також можуть виникати при HUS та ТТП [6]. ТТП та / або HUS слід виключати у всіх вагітних жінок з важкою тромбоцитопенією, важкою анемією та підвищеним рівнем ЛДГ при мінімальному підвищенні АСТ (табл. 6,7, 13). Різниця між ТТП, HUS та важкою прееклампсією або HELLP важлива з терапевтичних та прогностичних причин. Однак клінічні та гістологічні особливості настільки схожі, що встановлення правильного діагнозу часто ускладнюється; крім того, ці порушення можуть виникати одночасно. Однак, початок ТТП, як правило, раніше, ніж початок прееклампсії або HELLP: приблизно 12 % ТТП під час вагітності зустрічаються в першому триместрі, 56 % у другому триместрі та 33 % у третьому триместрі або після пологів. Тоді як прееклампсія-HELLP не проявляється до 20 тижнів вагітності, і в більшості випадків діагностується в третьому триместрі вагітності [6]. Наявність протеїнурії та гіпертензії до початку гемолізу, змінені печінкові ферменти та тромбоцитопенія сприяють діагностиці прееклампсії.

Лабораторні дослідження найчастіше допомагають розрізнити ТТП, HUS та HELLP, оскільки аномалії коагуляції при цих розладах різні [6,91]:

- HELLP асоціюється з тромбоцитопенією, а в важких випадках може бути дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВЗ), що супроводжується подовженням PT та aPTT, та зменшенням концентрації факторів V та VIII в плазмі. На відміну від цього, ТТП і HUS пов'язані з ізольованим споживанням тромбоцитів; таким чином, хоча спостерігається тромбоцитопенія, пролонгація PT та aPTT, як правило, відсутня.

- Відсоток шистоцитів в периферичному мазку часто вищий в ТТП (від 2 до 5 %), ніж у HELLP (менше 1 %).

- Серйозний дефіцит ADAMTS13 (активність <10 %) відповідає діагнозу ТТП. Проте, це тестування може тривати кілька днів, а у пацієнтів з прогнозованим ТТП слід починати термінову терапію з обміну плазми. Необхідним є раннє залучення для консультації гематолога для надання допомоги в діагностиці та лікуванні.

- Тяжка ниркова недостатність є підставою для встановлення гемолітичного уремічного синдрому (HUS), який може бути спричинений Shiga toxin-producing organism, complement regulatory defect (inherited or acquired), чи деякими лікарськими препаратами.

- Високий рівень ЛДГ з незначним підвищенням АСТ є більш характерним для ТТП, ніж HELLP.

### ТЕРАПІЯ HELLP СИНДРОМУ

- Після підтвердження діагнозу, початковими кроками в терапії HELLP є стабілізація стану матері, оцінка стану плода та вирішення питання про розродження.
- Підхід до антигіпертензивної терапії такий же, як і для прееклампсії.
- Сульфат магнію вводять внутрішньовенно пацієнтам, щоб запобігти судомам та для нейрозахисту плода / новонародженого в терміні вагітності від 24 до 32 тижнів.
- Не рекомендується застосовувати кортикостероїди для лікування HELLP (рівень доказовості 1B), (FIGO 2016, ACOG, NICE, SOGC, SOMANZ, WHO). Дексаметазон

не прискорює нормалізацію лабораторних аналізів або не зменшує ризик ускладнень у матері. Однак рекомендації ACOG дозволяють використовувати цю терапію для підвищення кількості тромбоцитів.

#### Примітка

Абревіатура клінічних гайдлайнів (Clinical Practice Guidelines): ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)<sup>4</sup>, FIGO (International Federation of Gynecology & Obstetrics)<sup>91</sup>, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)<sup>62</sup>, SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)<sup>33</sup>, SOMANZ (Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand)<sup>46</sup>, WHO (World Health Organization)<sup>102</sup>.

#### Трансфузія компонентів крові

Переливання тромбоцитів (з / без інших продуктів крові) ґрунтується на підрахунку кількості тромбоцитів, способу розродження, наявності активної кровотечі та коагулопатії, як показано в таблиці 15.

Таблиця 15.

**Рекомендації щодо переливання тромбоцитів, пов'язані зі способом розродження (еритроцитів, криопреципітату та свіжозамороженої плазми, якщо це необхідно) HELLP**

Кількість тромбоцитів	Спосіб розродження	
	Кесарів розтин	Вагінальні пологи
<20×10 <sup>9</sup> /L	V	V
20-49×10 <sup>9</sup> /L	V	Розглянемо при наявності: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Надмірно активної кровотечі</li> <li>• Відомої дисфункції тромбоцитів</li> <li>• Кількість тромбоцитів швидко падає</li> <li>• Коагулопатії</li> </ul>
≥50×10 <sup>9</sup> /L	Розглянемо при наявності: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Надмірно активної кровотечі</li> <li>• Відомої дисфункції тромбоцитів</li> <li>• Кількість тромбоцитів швидко падає</li> <li>• Коагулопатії</li> </ul>	Розглянемо при наявності: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Надмірно активної кровотечі</li> <li>• Відомої дисфункції тромбоцитів</li> <li>• Кількість тромбоцитів швидко падає</li> <li>• Коагулопатії</li> </ul>
Незалежно від кількості тромбоцитів	X Не слід проводити трансфузію тромбоцитів при сильній підозрі на НІТ або ТТР-НУС	

НІТ, індукована гепарином тромбоцитопенія; ТТР-НУС, тромбогічна тромбоцитопенія пурпура – гемолітичний уремичний синдром.

Адаптовано з: *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. 2016.*

#### ТЕРМІНИ РОЗРОДЖЕННЯ

• Синдром HELLP, ускладнений поліорганною дисфункцією, ДВЗ синдромом, набряком легень, кровотечею печінки або інфарктом, нирковою недостатністю, відшаруванням плацентою, незадовільним станом плода чи смертю плода є показанням до ургентного розродження незалежно від терміну гестації [24, 91].

• Для вагітності ≥34 тижнів рекомендується розродження протягом 24 годин, а не очікувальна тактика (рівень доказовості 1С). У цій популяції потенційні ризики, пов'язані з синдромом HELLP, переважають ризики передчасних пологів.

• Для вагітності <23 тижнів рекомендується розродження, оскільки очікувальна тактика пов'язана з високим ризиком ускладнень у матері без істотного поліпшення перинатального прогнозу.

• Для вагітності ≥23 та <34 тижнів вагітності, в яких стан матері та плода є обнадійливим (наприклад, тимчасові покращення в лабораторних аналізах), рекомендоване розродження після курсу кортикостероїдів, щоб прискорити дозрівання легень плода, а не як очікувана тактика або швидке розродження (рівень доказовості 2С). Незважаючи на те, що лабораторні зміни синдрому HELLP будуть зворотними в підгрупі пацієнтів з очікуваною тактикою та важкі ускладнення у матері рідко спостерігаються за умови ретельного моніторингу материнської дисфункції – загальний перинатальний результат не поліпшується в умовах очікуваного лікування.

• Для терміну гестації < 30-32 тижні з несприятливою шийкою матки ми пропонуємо розродження шляхом кесаревого розтину, щоб уникнути потенційно довгої індукції (рівень доказовості 2С).

#### ПЕЧІНКОВІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ HELLP СИНДРОМІ

**Печінкова гематома та розрив** – HELLP може ускладнюватися розривом печінки з розвитком гематоми під капсулою Гліссона [6]. Гематома печінки може ускладнюватися розривом з наступною кровотечею в черевну порожнину. Печінкова гематома рідко зустрічається при відсутності прееклампсії або HELLP [84].

У жінок, у яких розвиваються печінкові гематоми, як правило, є епігастральні болі, у багатьох є тяжка тромбоцитопенія, біль у плечах, нудота та блювота [6]. Якщо відбувається розрив печінки, швидко збільшується живіт від гемореритонеуму та спостерігаються симптоми шоку. Амінотрансферази зазвичай помірно підвищені, але іноді можуть спостерігатися значення від 4000 до 5000 МЕ / л. КТ або МРТ є більш надійним, ніж ультрасонографія, для виявлення цих уражень [6].

**Інфаркт печінки** – інфаркт печінки є рідким при синдромі HELLP і, як правило, пов'язаний з основним прокоагулянтним станом, зокрема антифосфоліпідним синдромом [6]. Клінічні ознаки включають помітне підвищення сироваткових амінотрансфераз (як правило, від 1000 до 2000 МЕ / л або вище) з болем в правому верхньому квадранті та підвищення температури; після інфаркту може виникнути крововилив. Діагноз підтверджується за допомогою МРТ або КТ.

**РЕЗУЛЬТАТ ТА ПРОГНОЗ.** Синдром HELLP пов'язаний з різноманітними захворюваннями у матері, що можуть спричинити смертельний результат. Ризик ускладнень у матері та плода корелює зі ступенем тяжкості симптомів та відхиленнями лабораторних показників [6].

При синдромі HELLP можуть спостерігатися наступні ускладнення у матері [6]:

- Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВЗ) – 21%
- Відшарування плаценти – 16%
- Гостра ниркова недостатність – 8%
- набряк легень – 6%
- Субкапсулярна гематома печінки – 1%
- Відшарування сітківки – 1%.

При синдромі HELLP можуть спостерігатися наступні ускладнення у плода/ новонародженого [71-79X]:

- Передчасні пологи 70% (з них 15% до 27 тижнів)
- Перинатальна смертність складає від 7 до 20 %
- Внутрішньоутробна затримка росту плода (немає даних щодо частоти). HELLP матері не впливає на функцію печінки у плода / новонародженого.

#### Додаток 1

Таблиця 16.

#### Сумарні маркери ризику для прееклампсії (модифікований з PRECOG-I і -II) 57, 58

Материнський				Батьківський
Демографічний та сімейний анамнез	Минулий медичний та акушерський анамнез	Теперішня вагітність		
		Перший триместр	Другий та третій триместр	
	Прееклампсія в анамнезі  Синдром антифосфоліпідних антитіл  Попередні медичні стан(и) • Попередня гіпертензія або АТд $\geq 90$ мм.рт.ст • Попередній захворювання нирок або протеїнурія • Наявність цукрового діабету	Багатоплідна вагітність		
Африканська або південно-азіатська раси	Низька вага при народженні у матерів та / або передчасні пологи	Малий материнський зріст <164 см	Надмірна прибавка ваги при вагітності	Батьківський вік $\geq 45$ років
Вік матері $\geq 35-40$ років	Тромбофілії	Надмірна вага/ ожиріння		
Прееклампсія в сімейному анамнезі (бабуся, мати чи сестра)	Підвищені тригліцериди до вагітності, загальний холестерин та / або не-HDL-холестерол	Зниження фізичної активності		Мати мала прееклампсію
Сімейна історія раннього розвитку серцево-судинних захворювань	Некуряця	Перша вагітність		Вагітність ускладнена прееклампсією з іншим партнером
Місце проживання – країни з низьким доходом (LMICs)	Використання кокаїну та / або метамфетаміну	Новий партнер		

(закінчення таблиці 16)

Материнський			Батьківський	
	Попередній викидень при <10 тижнях з тим самим партнером	Коротка тривалість або зменшення впливу сперми теперішнього партнера		
	Попередня вагітність ускладнена затримкою росу плода	Репродуктивні технології		
	Аномалія матки	Інтервал між вагітностями $\geq 4$ років		
	Підвищений стрес	Психічне здоров'я (депресія та / або тривога)  АТс $\geq 130$ мм рт.ст.	Підвищений АТ (гестаційна гіпертензія)	
	Звичне невиношування	АТд $\geq 80$ мм рт.ст.	Гестаційна протеїнурія	
		Вагінальна кровотеча на початку вагітності  Гестаційні трофобластичні хвороби  Анемія з низьким вмістом вітаміну С і Е (LMICs)  Тяжка анемія (Hb <70 г / л)		
		Аномальні скринінгові аналізи сироватки	Аномальні скринінгові аналізи сироватки	
		Лабораторні маркери	Лабораторні маркери	
		Знижений 25 (ОН) -vit D	Патологічний доплер маткової артерії	
		Плід жіночої статі (ранній початок)	Інфекція під час вагітності (наприклад, ІСШ, хвороба пародонту)	
		Плід чоловічої статі (пізній початок) Вроджені аномалії плода		

## JIITEPATYPA

1. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Feb 6; 2:CD002252.
2. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166:117.
3. A Proof of Principle, Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled, Multi-centre Trial of prava-Statins to Ameliorate Early Onset Pre-eclampsia (STaMP). Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012968-13>. Accessed Mar/16, 2015.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013 Nov;122(5):1122–1131.
5. Aparna J. A randomized, double-blind, comparative trial of nifedipine and methyldopa in moderate pregnancy induced hypertension. *Der Pharmacia Lettre* 2013;5(4):274–277.
6. Baha M Sibai, MD.HELLP syndrome. Sep 2017.
7. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335:974.
8. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41:831.
9. Bigelow CA, Pereira GA, Warmsley A, et al. Risk factors for new-onset late postpartum preeclampsia in women without a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210:338.e1.
10. Brewer J, Owens MY, Wallace K, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:468.e1.
11. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:193.
12. Buhimschi IA, Nayeri UA, Zhao G, Shook LL, Pensalfini A, Funai EF, et al. Protein misfolding, congophilia, oligomerization, and defective amyloid processing in preeclampsia. *Sci Transl Med* 2014 Jul 16;6(245):245ra92 .
13. Buhl KB, Friis UG, Svenningsen P, et al. Urinary plasmin activates collecting duct ENaC current in preeclampsia. *Hypertension* 2012; 60:1346.
14. Burke SD, Zsengeller ZK, Khankin EV, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest* 2016; 126:2561.
15. Burwick RM, Easter SR, Dawood HY, Yamamoto HS, Fichorova RN, Feinberg BB. Complement activation and kidney injury molecule-1-associated proximal tubule injury in severe preeclampsia. *Hypertension* 2014 Oct;64(4):833–8.
16. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27:132.
17. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008 Apr; 51(4):1002–9 .
18. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013 Nov 5;128(19):2121–31.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 May 21;289(19): 2560–2572.
20. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2015 Feb; 125(2): 521–525.
21. Crovatto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25:425.
22. Draycott T, Lewis G, Stephens I. Eighth report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the UK (Executive Summary). *BJOG* 2011;118(Suppl 1): e12–e21.
23. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jul 31;7:CD001449.
24. Errol R Norwitz, MD, PhD, MBA|John T Repke, MD. Preeclampsia: Management and prognosis. Aug 03, 2017.
25. Errol R Norwitz, MD, PhD, MBA. Eclampsia. Sep 13, 2017.
26. Estcourt LJ, Ingram C, Doree C, et al. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; :CD011980.
27. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50:295.
28. Firoz T, Sanghvi H, Merialdi M, von Dadelszen P. Pre-eclampsia in low and middle income countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011 Aug;25(4): 537–48.
29. Firoz T, Magee L, MacDonell K, Payne B, Gordon R, Vidler M, et al. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG* 2014; 121(10):1210–1218.
30. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:S115.
31. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One* 2014;9(12):e113715.
32. Gordon A, Raynes-Greenow C, Bond D, et al. Sleep position, fetal growth restriction, and late-pregnancy stillbirth: the Sydney stillbirth study. *Obstet Gynecol* 2015; 125:347.
33. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL, American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010 Jan-Feb;4(1):42–50.
34. Hartley JD, Ferguson BJ, Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:268.
35. Hecht JL, Ordi J, Carrilho C, et al. The pathology of eclampsia: An autopsy series. *Hypertens Pregnancy* 2017; 36:259.
36. HDP CPG Working Group, Association of Ontario Midwives (2012). Hypertensive disorders of pregnancy. (Clinical Practice Guideline no. 15). Paula Salehi, RM. Available: [http://www.aom.on.ca/Health\\_Care\\_Professionals/Clinical\\_Practice\\_Guidelines/](http://www.aom.on.ca/Health_Care_Professionals/Clinical_Practice_Guidelines/)
37. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5):1122–1131.
38. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. Manchester: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. Report No.: 107.
39. Jim B, Mehta S, Qipo A, et al. A comparison of podocyturia, albuminuria and nephrinuria in predicting the development of preeclampsia: a prospective study. *PLoS One* 2014; 9:e101445.
40. Johnson MP, Brennecke SP, East CE, et al. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene. *PLoS One* 2012; 7:e33666.



41. Johnson AC, Tremble SM, Chan SL, et al. Magnesium sulfate treatment reverses seizure susceptibility and decreases neuroinflammation in a rat model of severe preeclampsia. *PLoS One* 2014; 9:e113670.
42. Kim SM, Park JS, Norwitz ER, Jung HJ, Kim BJ, Park CW, et al. Circulating levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlate with the presence and severity of preeclampsia. *Reprod Sci* 2013 Sep;20(9):1083–9.
43. Lalani S, Firoz T, Magee LA, Sawchuck D, Payne B, Gordon R, et al. Pharmacotherapy for preeclampsia in low and middle income countries: an analysis of essential medicines lists. *J Obstet Gynaecol Can* 2013 Mar;35(3):215–223.
44. Li YH, Novikova N. Pulmonary artery flow catheters for directing management in pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD008882.
45. Livingston JR, Payne B, Brown M, et al. Uric Acid as a predictor of adverse maternal and perinatal outcomes in women hospitalized with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36:870.
46. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, et al. The SOMANZ guideline for the management of hypertensive disorders of pregnancy. Sydney: SOMANZ; 2014.
47. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009 Jun; 49(3): 242–246.
48. MacKay AP, Berg CJ, Liu X, et al. Changes in pregnancy mortality ascertainment: United States, 1999–2005. *Obstet Gynecol* 2011; 118:104.
49. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015 Jan 29;372(5):407–17.
50. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: executive Summary. *J Obstet Gynaecol Can* 36(5):416–438.
51. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014;4(2):105–145.
52. Marra A, Vargas M, Striano P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses* 2014; 82:619.
53. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, et al. Oocyte donation pregnancies and the risk of pre-eclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:328.
54. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007 Sep;25(9): 1751–1762.
55. Mayama M, Uno K, Tano S, et al. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:239.e1.
56. McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet* 2017; 49:1255.
57. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005 Mar 12;330(7491):576–80.
58. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Black R, Blincoe J, et al. Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit: summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II). *BMJ* 2009;339:b3129.
59. Minakami H, Morikawa M, Yamada T, et al. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40:641.
60. Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2015; pii: S0140-6736(15)00070-7. doi: 10.1016/ S0140-6736(15)00070-7.
61. Morgan JL, Nelson DB, Roberts SW, et al. Association of Baseline Proteinuria and Adverse Outcomes in Pregnant Women With Treated Chronic Hypertension. *Obstet Gynecol* 2016; 128:270.
62. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). CG107: Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE: Guidance 2010 Aug; 2010 Aug.
63. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2010.
64. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. guidance nice org uk/cg107 2013.
65. National Institutes of Health. Drugs and Lactation Database (LactMed). 2015; Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>. Accessed March 16, 2015.
66. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie Gynaecologie (The Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology). Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. ([www.nvog.nl](http://www.nvog.nl)) 2011.
67. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Nov;175(5):1365–70.
68. Paré E, Parry S, McElrath TF, et al. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol* 2014; 124:763.
69. Patel M, Sachan R, Gangwar R, Sachan P, Natu S. Correlation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin with acute kidney injury in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013;6:181–6.
70. Payne BA, Hutcheon JA, Ansermino JM, Hall DR, Bhutta ZA, Bhutta SZ, et al. A risk prediction model for the assessment and triage of women with hypertensive disorders of pregnancy in low-resourced settings: the miniPIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) multi-country prospective cohort study. *PLoS Med* 2014 Jan;11(1):e1001589.
71. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy Study of Recombinant Antithrombin Versus Placebo in Preterm Preeclampsia (PRESERVE-1). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02059135>. Accessed Mar/16, 2015.
72. Phyllis August, MD, MPH Baha M Sibai, MD et al. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. Aug 17, 2017.
73. Queensland Maternity and Neonatal Clinical, Guidelines Program. Hypertensive disorders of pregnancy. 2013;MN10.13-V4-R15.
74. Queensland Maternity and Neonatal Clinical, Guidelines Program. Supplement: hypertensive disorders of pregnancy. 2013;MN10.15.V4-R15.
75. Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, et al. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension* 2012; 59:256.
76. Rana S, Rajakumar A, Geahchan C, et al. Ouabain inhibits placental sFlt1 production by repressing HSP27-dependent HIF-1 $\alpha$  pathway. *FASEB J* 2014; 28:4324.

77. Rasanen J, Quinn MJ, Laurie A, Bean E, Roberts CT, Jr, Nagalla SR, et al. Maternal serum glycosylated fibronectin as a point-of-care biomarker for assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Jan;212(1): 82–9.
78. Rich-Edwards JW, Ness RB, Roberts JM. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. In: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, Academic Press/Elsevier, 2014. p.37-57.
79. Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstin IM. The American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology* 2013;122(5):1122–1131.
80. Rytlewski K, Huras H, Kusmierska-Urban K, Galas A, Reron A. Leptin and interferon-gamma as possible predictors of cesarean section among women with hypertensive disorders of pregnancy. *Med Sci Monit* 2012 Aug;18(8):CR506-CR511.
81. S Ananth Karumanchi, MDKee-Hak Lim, MDPhyllis August, MD, MPH. Preeclampsia: Pathogenesis. Sep 25, 2017.
82. Salehi P, Association of Ontario Midwives HDP CPG, Working Group. Hypertensive disorders of pregnancy (Clinical Practice Guideline 15). 2012; Available: [http://www.aom.on.ca/Health\\_Care\\_Professionals/Clinical\\_Practice\\_Guidelines/](http://www.aom.on.ca/Health_Care_Professionals/Clinical_Practice_Guidelines/)
83. Scuzzochio E, Munmany M, Garcia L, Meler E, Crispi F, Gratacos E, et al. Prognostic role of maternal neutrophil gelatinase-associated lipocalin in women with severe early-onset preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(2):127–32.
84. Seal SL, Ghosh D, Kamilya G, et al. Does route of delivery affect maternal and perinatal outcome in women with eclampsia? A randomized controlled pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:484.e1.
85. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016 Jan; 123(1):40–7.
86. Shinar S, Asher-Landsberg J, Schwartz A, et al. Isolated proteinuria is a risk factor for pre-eclampsia: a retrospective analysis of the maternal and neonatal outcomes in women presenting with isolated gestational proteinuria. *J Perinatol* 2016; 36:25.
87. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105:402.
88. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:470.
89. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension* 2013 May;61(5):932–42
90. Tannetta DS, Dragovic RA, Gardiner C, et al. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. *PLoS One* 2013; 8:e56754.
91. The Figo Textbook of Pregnancy Hypertension. An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. 2016. 456p.
92. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2013;3(1):44–7.
93. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, et al. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:903.
94. Thornton CE, von Dadelszen P, Makris A, et al. Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30:169.
95. van Dijk M, Thulluru HK, Mulders J, et al. HELLP babies link a novel lincRNA to the trophoblast cell cycle. *J Clin Invest* 2012; 122:4003.
96. Victora CG, Black RE, Boerma JT, Bryce J. Measuring impact in the Millennium Development Goal era and beyond: a new approach to large-scale effectiveness evaluations. *Lancet* 2011 Jan 1;377(9759):85–95.
97. Vigil-De Gracia P, Dominguez L, Solis A. Management of chronic hypertension during pregnancy with furosemide, amlodipine or aspirin: a pilot clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 Sep;27(13): 1291–1294.
98. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000 Jan 8;355(9198):87–92.
99. Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension* 2011; 58:77.
100. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2011.
101. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004 Mar;18(3): 139–185.
102. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
103. Zeisler H, Llubra E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374:13.
104. Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, et al. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:247.e1.
105. Zhou Y, Gormley MJ, Hunkapiller NM, et al. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia. *J Clin Invest* 2013; 123:2862.

## АКУШЕРСЬКІ КРОВОТЕЧІ

Акушерські кровотечі продовжують займати одне з провідних місць серед причин материнської смертності. У структурі причин материнської смертності займають одне з перших місць, а їх частота коливається від 2,5 до 8% по відношенню до загальної кількості пологів. В Україні за останні 20 років частота масивних акушерських кровотеч залишається високою. Впродовж останніх 5 років вони стійко займають друге місце в структурі причин материнської смертності. Причиною смерті вагітних, роділь та породіль є не будь-яка кровотеча, а масивна крововтрата, що супроводжується тяжким геморагічним шоком. Разом з тим, смерть від масивної акушерської кровотечі є результатом несвоєчасної та неадекватної медичної допомоги або взагалі її відсутності. Якісна організація медичної допомоги, підготовка медичних працівників, впровадження новітніх технологій, прогнозування, профілактики та лікування акушерських кровотеч, що ґрунтуються на даних доказової медицини дають можливість попередити масивну крововтрату і зберегти життя та репродуктивне здоров'я жінки. Всесвітня Організація Охорони Здоров'я вважає профілактику акушерських кровотеч та боротьбу з ними пріоритетним напрямком діяльності.

Акушерська кровотеча – кровотеча з судин матки, м'яких пологових шляхів, що є наслідком ускладненого перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду. Акушерські кровотечі включають в себе допологові кровотечі, кровотечі під час пологів та в післяпологовому періоді. Однією з провідних причин материнської смертності є кровотечі, складаючи 20–25%, як конкуруюча причина – 42% і як фоновна – до 78%. Патологічною АК вважають крововтрату 1,0–1,5% від маси тіла або до 20% від ОЦК, яка може призвести до розвитку геморагічного шоку в разі продовження кровотечі та недостатньої інфузійно-трансфузійної терапії (ІТТ). Масивна акушерська кровотеча (МАК) – це кровотеча, що становить більше 1,5% від маси тіла (більше 25% від ОЦК) або заміщення 50% ОЦК протягом трьох годин.

Частка акушерських кровотеч в структурі материнської смертності за останні роки має тенденцію до зниження. В той же час спостерігаються зміни в самій структурі акушерських кровотеч. Чаша терезів змістилася в сторону передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНПП) і передлежання плаценти. Зниження частки кровотеч в структурі материнських смертності може бути пояснено вдосконаленням методів боротьби з геморагічними ускладненнями за рахунок розширення арсеналу медикаментозних засобів для профілактики і лікування кровотеч. Постійною причиною в структурі МАК залишається передлежання з пророщенням плаценти. Кількість операцій кесарів розтин в анамнезі у пацієнтки також впливає на ризик формування предлежання і вrostання плаценти. За даними ретроспективного дослідження To W. W. і співавторів, в яке було включено 50,485 випадків пологів, відносний ризик передлежання плаценти при наявності рубця на матці при одному рубці складає 1,53, при двох і більше – 2,63. При наявності двох і більше рубців на матці і передлежанні плаценти частота її пророщення досягає 59,2%. У зв'язку з цим, зростання частоти МАК через передлежання, в тому числі з пророщенням плаценти, може бути обумовлене підвищенням частоти розродження шляхом кесарева перетину, яка неухильно зростає. Закономірно, що тен-

денція збільшення частоти кесарева розтину тягне за собою і зростаючу криву частоти екстирпації і надпихової ампутації матки.

Будь-які пологи, навіть у вагітних і роділь із групи низького прогнозованого ризику, слід розглядати як потенційну вірогідність розвитку післяпологової/ післяопераційної кровотечі. Прогнозувати можливе виникнення кровотечі в пологах, після пологів або оперативного розродження необхідно у кожній вагітній та роділлі. В групі високого і вкрай високого прогнозованого ризику частота післяпологових кровотеч спостерігається в 3–4 рази частіше ніж за відсутності факторів ризику. До розвитку акушерських кровотеч призводять порушення одного із базових етіологічних процесів – тонус, тромбін, тканина, травма (правило 4 «Т»): Т (tone) – порушення скоротливої діяльності матки (гіпо- или атонія); Т (tissue) – затримка частин плаценти або згортків крові в порожнині матки; Т (trauma) – травма пологових шляхів, розрив матки; Т (trombin) – порушення системи згортання крові. У 80% випадків акушерські кровотечі пов'язані із порушенням скоротливої діяльності матки, що обумовлене надмірним розтягінням матки внаслідок багатоводдя, багатопліддя, крупного плода; виснаженням скоротливої здатності міометрію при стрімких або затяжних пологах, дискоординованій пологовій діяльності, нераціональному застосуванню утеротоніків, високому паритеті пологів (більше 5 пологів); інфекційним процесом – хоріоамніоніт, лихоманка в пологах, тривалий безводний проміжок; функціональними та анатомічними особливостями матки при міомі матки, аномаліях розвитку матки – сідлоподібна або дворого матка, рубця на матці; патологією прикріплення плаценти – передлежання плаценти; застосуванням препаратів, що знижують тонус матки. 11% випадків акушерських кровотеч виникають внаслідок затримки частин посліду при щільному прикріпленні, прирощенні або пророщенні плаценти або затримки згортків крові у порожнині матки. У 8% акушерська кровотеча пов'язана з травмами пологових шляхів, а саме розривами матки, шийки матки, піхви, промежини, варикозних вен піхви.

Коагулопатичні кровотечі займають певне місце у розвитку акушерських кровотеч. Порушення системи гемостазу в 1% призводять до виникнення кровотечі. Зміни в системі гемостазу, які відбуваються під час вагітності направлені на адаптацію материнського організму до крововтрати під час пологів. Вони включають в себе активацію прокоагулянтних механізмів, збільшення факторів згортання, розвиток резистентності до активованого протеїну С, зниження активності протеїну С і активності інгібітора тканинного фактора. У третьому триместрі вагітності відбувається збільшення об'єму плазми крові вагітної на 40%, вмісту еритроцитів на 24%, ОЦК – до 6–7 л. Спостерігається підвищення рівнів фібриногену, факторів згортання крові VII, VIII, X, фон Віллебранда, інгібітора активатора плазміногену PAI-1, зниження рівня протеїну S, зниження фібринолітичної активності. У пацієнтів з преєклампсією збільшення об'єму плазми відбувається на 9% менше, ніж при фізіологічній вагітності. Еволюційна роль цих змін – запобігання надмірної крововтрати під час пологів. Дезадаптація цих механізмів призводить до геморагічних ускладнень. Основні фактори ризику акушерських кровотеч добре відомі: ПВНПП, передлежання плаценти, гіпотонія і атонія матки, розрив матки, емболія навколоплідними водами, преєклампсія. В той же час генетична і набута форми тромбофілії можуть бути етіопатогенетичними факторами ризику відшарування

плаценти, прееклампсії і, відповідно, можуть бути причинами не тільки тромбоемболічних, але і геморагічних ускладнень. Приховані форми тромбофілії в загальній популяції становлять 15–20%. Це набагато більший відсоток, ніж було прийнято вважати раніше. Приховані і маніфестні форми геморагічного діатезу (генетичні або набуті) також грають роль в патогенезі масивних акушерських кровотеч. Вони включають різні кількісні та/або якісні дефекти, дефіцит коагуляційних факторів при хворобі фон Віллебранда, внаслідок печінкової недостатності та ятрогенних причин, інгібіторні форми (антитіла до факторів згортання), мезенхімальні дисплазії (синдром Марфана, синдром Елерса-Данло, синдром Рендю-Ослера-Вебера). У разі ускладненого перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду виникають умови для активації тригерів, що істотно порушує фізіологічну адаптацію системи згортання і призводить до зриву компенсації гемостатичної функції крові (гестоз важкого ступеня, ПВНRP). Безпосередніми умовами реалізації кровотечі при коагулопатії будь-якого генезу може бути раньова поверхня після хірургічного втручання, пологів або абортів. Причиною коагулопатії може бути споживання компонентів згортання крові в результаті: ДВЗ-синдрому; генетичного дефекту одного або декількох факторів згортання крові; тромбоцитопатії; інгібіторних форм дефіциту факторів згортання крові. Таким чином, при діагностиці факторів ризику акушерських кровотеч надзвичайно важливо приділяти увагу не акушерським причинам. Слід підкреслити, що маніфестні, явно виражені спадкові дефекти, які клінічно проявляються і поза вагітністю, не такі небезпечні, як приховані форми.

Однією з причин коагулопатії, а також тромботичних ускладнень є захворювання печінки. Гепатити, цирози, портальна гіпертензія внаслідок вроджених дефектів гепатолієнальних судин, спланхічні тромбози, гостра жирова дистрофія печінки можуть призводити до розвитку масивних післяпологових кровотеч. Патогенез виникнення кровотечі у цьому випадку пов'язаний з порушенням синтезу факторів згортання і природних антикоагулянтів. Тому жінки із захворюваннями печінки представляють групу високого ризику розвитку геморагічних і тромботичних ускладнень. Одним із предикторів розвитку кровотечі при захворюваннях печінки є подовження протромбінового часу. Кровотечі, які є первинно коагулопатичними, часто масивні з раннім виникненням ГШ. Важливим є виявлення первинної коагулопатії на етапі до пологів або кесаревого розтину.

Тому, у вагітних даної категорії важливим є оцінка факторів ризику виникнення кровотечі: геморагічний анамнез, включаючи особистий і сімейний анамнез, що вказує на наявність менорагій, носових і ясенних кровотеч, легкого утворення синців, петехіальних кровотеч, акушерських кровотеч; обтяжений анамнез, який вказує на наявність артеріальних і венозних тромбозів, ПВНRP, прееклампсії – з метою виявлення можливих дефектів системи гемостазу; своєчасна діагностика захворювань печінки (зокрема, гепатитів); оцінка медикаментів, які можуть впливати на систему згортання (антикоагулянти, антиагреганти, анестетики, транквілізатори та ін.); наявність в анамнезі гемотрансфузій (особливо у пацієнтів з вродженим геморагічним діатезом) для виключення інгібіторних форм кровотеч.

**ДОПОЛОГОВА КРОВОТЕЧА (ДК)** – це кровотеча, що виникає з 22 тиж., протягом вагітності й до пологів. ДК становить 3–5% від загальної кількості вагітностей і займає одне з перших місць серед причин материнської та перинаталь-

## Сорбифер

ної смертності в усьому світі. Причини ДК включають: передлежання плаценти (ПП) (20%), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНП) (40%) та кровотечі з вульви, піхви, або шийки матки (до 5%). У разі, коли джерело кровотечі встановити неможливо, стан визначають як «неуточнена ДК» (35%). Причиною допологової кровотечі може бути розрив матки, розрив судин пуповини при їх оболонковому прикріпленні. В оцінці величини крововтрати в разі ДК важливу роль відіграють клінічні ознаки ГШ шоку. Стан плода – є важливим індикатором ступеню тяжкості ДК та гіповолемії.

Враховуючи світовий досвід, величину кровотрати в разі ДК визначають як:

- Кровомазання – плями крові на білизні та гігієнічних прокладках;
- Мала кровотеча – кровотрата оцінена до 250 мл, яка зупинилась;
- Велика кровотеча – крововтрата оцінена від 250 до 1000 мл, яка зупинилась, при відсутності ознак геморагічного шоку;
- Масивна кровотеча – крововтрата більше ніж 1000 мл та/ або ознаки геморагічного шоку;

Повторна ДК або рецидив кровотечі – термін застосовують, якщо епізод ДК відбувся більше ніж один раз.

**ПЕРЕДЛЕЖАННЯ ПЛАЦЕНТИ (placenta praevia)** – ускладнення вагітності, при якому плацента розташовується у нижньому сегменті матки, нижче передлеглої частини плода, перекриваючи повністю або частково внутрішнє вічко шийки матки. У разі фізіологічної вагітності нижній край плаценти знаходиться на 7 см і більше вище внутрішнього вічка. Передлежання плаценти зустрічається у 0,5–0,8% випадків від загальної кількості вагітностей. В ранні терміни вагітності низьке розташування плаценти може спостерігатися у 30% випадків. З прогресуванням вагітності відбувається міграція плаценти, і при досягненні терміну доношеної вагітності воно залишається приблизно в 0,3% випадків.

Серед причин передлежання плаценти виділяють матковий і плодовий фактори. Матковий фактор пов'язаний з дистрофічними змінами слизової оболонки матки, в результаті чого відбувається порушення умов плацентациї. До дистрофічних змін слизової оболонки матки призводить хронічний ендометрит; значна кількість пологів і абортів в анамнезі, що ускладнилися ендометритом; наявність рубців на матці після КР або консервативної міомектомії. Розродження шляхом КР, проведення органозберігаючих операцій на матці призвели до збільшення числа жінок репродуктивного віку з оперованою маткою. Виявлено чіткий кореляційний зв'язок врощення плаценти за наявності рубця на матці і передлежання плаценти, оскільки зона врощення ворсин найчастіше знаходиться на передній стінці в нижньому сегменті матки, в ділянці типового її розрізу. До плодових факторів, що сприяють передлежанню плаценти, відносять зниження протеолітичних властивостей плодового яйця, що не дає можливості нідації плідного яйця у верхніх відділах матки. По мірі збільшення тіла матки, формування і розтягнення нижнього сегмента в кінці II і в III триместра плацента може зміщуватися – «мігрувати» догори на 7–10 см і більше.

Тривалий час класифікація ступеню передлежання плаценти передбачала визначення локалізації плаценти під час пологів при відкритті маткового вічка на 4 см і більше. При цьому виділяли: повне – центральне передлежання плаценти (placenta praevia centralis) – плацента повністю перекриває внутрішнє вічко, пло-

ві оболонки в межах вічка не визначаються; неповне – бічне передлежання плаценти (placenta praevia lateralis) – в межах внутрішнього вічка передлежать частина плаценти і плодові оболонки; неповне – крайове передлежання плаценти (placenta praevia marginalis) – нижній край плаценти розташований біля краю внутрішнього вічка, в області вічка знаходяться лише плодові оболонки. Можливість діагностики передлежання під час вагітності за допомогою УЗД дозволяє визначити тактику ведення вагітності й обрати метод розродження до появи кровотечі. У зв'язку з цим класифікація за ступенем передлежання втратила свою актуальність, проте для розуміння можливих варіантів передлежання плаценти вона має певне значення. Локалізація плаценти має бути встановлена при УЗД дослідженні у терміні вагітності 18–20 тиж. У разі встановленого передлежання плаценти призначається наступне трансвагінальне УЗД у 26–28 тиж вагітності. При підтвердженні діагнозу передлежання плаценти вагітну необхідно госпіталізувати, незалежно від наявності клінічних проявів.

Головний симптом передлежання плаценти – кровотеча із статевих шляхів, що виникає раптово, частіше в кінці II–III триместру або з появою скоротливої діяльності матки. Кровотеча не супроводжується больовими відчуттями; нерідко рецидує, призводячи до анемізації вагітної. Симптоми геморагічного шоку з'являються залежно від величини крововтрати. За наявності анемії навіть незначна крововтрата може сприяти розвитку геморагічного шоку. При формуванні нижнього сегмента відбувається скорочення м'язових волокон в нижніх відділах матки. Оскільки плацента не здатна до скорочення, в результаті переміщення відносно один одного двох поверхонь – ділянки нижнього сегмента і ділянки плаценти – частина останньої відшаровується від стінок матки, оголюючи судини плацентарної площадки. Відшарування плаценти може припинитися після закінчення скорочення м'язів і тромбозу судин. При відновленні скорочень матки кровотеча може повторюватися. Інтенсивність кровотечі варіює від масивної до незначної, в залежності від кількості та діаметру пошкоджених судин матково-плацентарного ложа. Кровотеча не супроводжується підвищенням тонусом матки і больовими відчуттями, так як не утворюється ретроплацентарна гематома. Стан вагітної та плода при передлежанні плаценти залежить від величини крововтрати. При передлежанні плаценти можуть виникати ускладнення вагітності: загроза переривання; залізодефіцитна анемія; неправильне положення і тазове передлежання плода; дистрес плода, недостатній ріст плода, кровотеча.

Найбільш точним і безпечним методом діагностики передлежання плаценти є трансвагінальна ехографія. На сьогодні, класичне визначення типів передлежання плаценти, яке проводилось за допомогою пальцевого обстеження області внутрішнього вічка під час пологів (повне, неповне, крайове) є недопустимим. Чіткий діагноз має бути встановлений за допомогою УЗД. При відсутності можливості УЗД вагінальне дослідження здійснюють вкрай обережно. При дослідженні пальпують губчасту тканину між передлеглою частиною і пальцями акушера. Піхвові дослідження проводять в умовах розгорнутої операційної, що дозволяє негайно провести КР в разі посилення кров'яних виділень.

Передлежання плаценти є фактором ризику виникнення патології прикріплення плаценти (істинне прирощення плаценти – pl. accreta/increta/percreta), особливо у вагітних з рубцем на матці. Надзвичайно важливо при УЗД встановити глиби-

ну інвазії ворсин хоріона в стінку матки (placenta adherens, placenta accreta). Ультразвуковими ознаки істинного прирощення плаценти є: втрата анехогенної ретроплацентарної зони, наявність непостійної анехогенної ретроплацентарної зони, стоншення або відсутність гіперехогенної межі між маткою та сечовим міхуром, наявність локальних екзофітних мас що проникають у сечовий міхур, патологічні плацентарні лакуни. Допплерографічні ознаки істинного прирощення плаценти: дифузний або локальний лакунарний кровообіг, васкулярні озера з турбулентним кровообігом (пікова систолічна швидкість вище 15 см/сек), підвищена васкуляризація межі між маткою та сечовим міхуром, значне розширення судин надпериферійної субплацентарної зони. Трьохмірний енергетичний Доплер: численні когерентні судини через товщу межі між маткою та сечовим міхуром (базальна площина), підвищена васкуляризація (бокова площина), нерозподілені котелідони та інтравільозний кровообіг, хаотичні гілки, обвідні судини (бокова площина).

Будь-яке перекриття внутрішнього вічка (край плаценти знаходиться нижче ніж на 20 мм від внутрішнього вічка) після 35–36 тижнів є показанням до КР. Плановий КР в разі передлежання плаценти та відсутності симптомів кровотечі рекомендують проводити у 38–39 тижнів, а в разі очікування патологічного прикріплення плаценти в 36–37 тижнів вагітності. При невеликій крововтраті (до 250 мл), відсутності порушень гемодинаміки та дистресу плода, відсутності пологової діяльності в терміні вагітності до 37 тиж можлива очікувальна тактика, ретельне спостереження в умовах стаціонару до терміну розродження. Мета очікувальної тактики – пролонгування вагітності до терміну життєздатності плода з проведенням профілактики РДС плода. У разі прогресування кровотечі (більше 250 мл), що супроводжується порушенням гемодинаміки, ознаками дистресу плода незалежно від терміну гестації показано термінове розродження – КР. Існують певні особливості розрізу на матці при КР у разі передлежання плаценти. Можливе виконання корпорального, істміко-корпорального, донного КР, поперечний розріз на матці вище розташування плаценти. Під час КР, особливо при розташуванні плаценти на передній стінці матки, можливе виникнення масивної кровотечі, яке зумовлене порушенням скоротливої здатності нижнього сегмента. В даному випадку доцільним є ремоделювання нижнього сегменту матки – інтраопераційний прийом гофрування нижнього сегмента і декомпресія матки шляхом дренажу порожнини матки еластичною дренажною трубкою діаметром перетину 20 мм. Гофрування нижнього сегмента матки виконується методикою РЕНІС 2: Після лапаротомії виконують розсічення і низведення перехідної міхуровоматкової складки з нижнього сегмента; розріз матки в нижньому сегменті, народження дитини, плаценти; ушивання кутів матки окремими швами; дренажування порожнини матки еластичною дренажною трубкою з проведенням її через канал шийки матки у піхву; накладання на передню стінку нижнього сегмента колючою голкою ПГА ниткою від і до кутів розрізу на матці, відступивши нижче на 1,5–3 см, і стягнення нижнього сегмента до центру без прорізування тканин під візуальним контролем; ушивання рани матки дворядним швом з перитонізацією перехідною складкою, контроль гемостазу і тонуусу матки. Також необхідно виконувати обов'язкове дренажування черевної порожнини через контрапертуру в правій або лівій клубовій області. Маткову дренажну декомпресійну трубку видаляють через 36 год після операції.

Ще однією причиною посилення кровотечі може бути щільне прикріплення або прирощення плаценти, яке часто спостерігається при даній патології. В даний час існують органозберігаючі методики хірургічного гемостазу при проведенні КР у вагітних з передлежанням плаценти, ускладненим її прирощенням: метод «Triple-P». Дана методика включає виконання трьох положень: – перша Р – передопераційна ідентифікація плацентарної локалізації і вилучення плода через поперечний розріз матки вище верхньої межі плаценти (perioperative placental localization and delivery of the fetus via transverse uterine incision above the upper border of the placenta); – друга Р – деваскуляризація матки шляхом роздування повітрям попередньо розміщених під ангіо-рентгенологічним контролем спеціальних балонів в обох внутрішніх клубових артеріях (pelvic devascularisation); – третя Р – висічення плаценти разом з матковою грижею без спроби відокремлення її від міометрія і реконструкція стінки матки (placental non-separation with myometrial excision and reconstruction of the uterine).

**ПЕРЕДЧАСНЕ ВІДШАРУВАННЯ НОРМАЛЬНО РОЗТАШОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ** – це відшарування нормально розташованої плаценти під час вагітності або у I–\$I періодах пологів що призводить до кровотечі. Частота 1–2% від всіх вагітностей. Залежно від площі виділяють часткове (від маткової стінки відшаровується частина плаценти) і повне (від маткової стінки відшаровується вся плацента) відшарування плаценти. Часткове відшарування плаценти може бути крайовим, коли відшаровується край плаценти, або центральним – відповідно центральна частина. Часткове відшарування плаценти може бути прогресуючим і непрогресуючим.

Серед причин ПВНРП виділяють кілька факторів. Предикторами виникнення ПВНРП є зміни судинної системи материнського організму, ангіопатії матки, неповноцінність плацентарного ложа (недостатність I і II хвиль інвазії цитотрофобласту) – хронічна плацентарна дисфункція, прееклампсія, хронічна гіпертензія, хронічні інфекції, захворювання нирок, ендокринопатії, вади серця; ізоімунний конфлікт; цукровий діабет, захворювання сполучної тканини; генетично детерміновані та набуті дефекти гемостазу (АФС, мутація фактора Лейдена, дефіцит ангіотензину-II, дефіцит протеїну С та ін.); запальні й дегенеративні процеси в матці і плаценті – хронічні ендоміометрити, лейоміома матки, вади розвитку матки, переносна вагітність. Безпосередніми причинами ПВНРП можуть бути: надмірно сильна або дискоординована скоротлива діяльність матки, некореговане застосування утеротоніків в пологах, коротка пуповина, багатоводдя, крупний плід, багатоплідна вагітність, запізнілий розрив плодових оболонок, швидко вилиття навколоплідних вод, травма, проведення зовнішнього акушерського повороту, амніоцентез, стрес, надмірне збудження.

Розрив судин і кровотеча при ПВНРП починається в decidua basalis, що призводить до утворення гематоми, яка порушує цілісність всіх шарів децидуальної оболонки і відшаровує від м'язового шару матки плаценту в цій ділянці. При непрогресуючому варіанті відшарування плаценти, гематома може не поширюватися далі, а ущільнюється та частково розсмоктується. При прогресуючому варіанті ділянка відшарування швидко збільшується і призводить до подальшого відшарування плаценти. Кров накопичується між стінкою матки і плацентою з утворенням ретроплацентарної гематоми. Вона проникає як в плаценту, так і в товщу міометрія, що веде до перерозтягнення і просочування стінок матки, подразнення

рецепторів міометрія. В ділянці ретроплацентарної гематоми підвищується тиск, створюючи умови для проникнення клітин плацентарної тканини, які володіють тромбoplastичними властивостями, в материнський кровоплин, що є одним з патогенетичних чинників розвитку ДВЗ-синдрому при даній патології. Розтягування стінки матки може бути настільки значним, що в ній утворюються тріщини, які поширюються до серозної оболонки. При цьому вся стінка матки просочується кров'ю. Серозний покрив матки має синюшний колір з петехіями (або з петехіальними крововиливами). Такий патологічний стан називають матково-плацентарною апоплексією. Вперше дана патологія описана А. Кувелером в 1911 р і отримала назву «матка Кувелера». При розвитку матково-плацентарної апоплексії порушується скоротлива здатність міометрія, що приводить до гіпотонії, прогресування ДВЗ-синдрому, масивної кровотечі.

Основними симптомами ПВНРП є: кровотеча і симптоми геморагічного шоку; біль у животі; гіпертонус матки; дистрес плода. Виразність і характер симптомів ПВНРП визначаються площею відшарування, величиною і швидкістю кровотечі, реакцією вагітної на кровотечу. Кровотеча при ПВНРП може бути зовнішньою, внутрішньою або змішаною (внутрішньою і зовнішньою) в залежності від механізму відшарування. При крайовому відшаруванні плаценти з'являється зовнішня кровотеча. Кров відокремлює оболонки від стінки матки і виділяється із статевих шляхів. При зовнішній кровотечі загальний стан визначається величиною крововтрати. При внутрішній кровотечі, яка, як правило, буває при центральному відшаруванні, кров не знаходить виходу назовні, утворюючи ретроплацентарну гематому. Загальний стан визначається не тільки внутрішньою кровотратою, але й больовим шоком. Біль в животі обумовлений імбібіцією кров'ю стінки матки, розтягненням і подразненням очеревини. Больовий синдром виникає, як правило, при внутрішній кровотечі, коли є ретроплацентарна гематома. Біль може бути різним за інтенсивністю. При ПВНРП розташованому на задній стінці матки, біль локалізований в ділянці нирок. При ретроплацентарній гематомі на передній поверхні матки визначають різко болючу локальну «припухлість». Гіпертонус матки як один з клінічних проявів ПВНРП, обумовлений наявністю ретроплацентарної гематоми, імбібіцією кров'ю і перерозтягненням стінки матки. У відповідь на постійний подразник стінка матки скорочується і не розслабляється. Внаслідок гіпертонусу матки і порушення матково-плацентарного кровообігу, які виникають при відшаруванні плаценти, виникає дистрес плода. Відшарування третини і більше поверхні плаценти може призвести до внутрішньоутробної загибелі плода. При повному відшаруванні плаценти відбувається миттєва загибель плода.

Діагностика ПВНРП заснована на клінічній картині, даних зовнішнього та внутрішнього акушерського дослідження, оцінці стану плода, УЗД, симптомах геморагічного шоку та ДВЗ синдрому. При УЗД візуалізується ЕХО-негативне вогнище між стінкою матки та плацентою. Слід зазначити, що у ряді випадків при незначній ділянці крайового відшарування плаценти з зовнішньою кровотечею за даними УЗД відшарування виявити не вдається, в той час як гіпоехогенна зона може візуалізуватися і без відшарування плаценти. Тому УЗД-метод не може бути абсолютним діагностичним критерієм для встановлення діагнозу ПВНРП.

Тактика ведення вагітності при ПВНРП залежить від величина крововтрати, стану вагітної та плода, терміну гестації, показників системи гемостазу. У разі про-

гресуючого ПВНРП під час вагітності або у I періоді пологів, при появі симптомів геморагічного шоку, ДВЗ-синдрому, ознак дистресу плода незалежно від терміну вагітності – ургентне розродження шляхом КР. При ПВНРП у II періоді пологів показано термінове розродження шляхом накладання вакуум-екстрактора або акушерських щипців у разі головного передлежання, екстракції плода за тазовий кінець у разі тазового передлежання. Після народження дитини проводять ручне відділення плаценти та видалення посліду, ручну ревізію порожнини матки з видаленням згортків крові та застосуванням утеротонічних засобів. Необґрунтовано запізніле розродження при ПВНРП призводить до загибелі плода, розвитку матки Кувелера, масивної крововтрати, геморагічного шоку та ДВЗ-синдрому, втрати репродуктивної функції жінки.

Під час операції КР необхідна обов'язкова ревізія стінок матки з метою виключення матково-плацентарної апоплексії. В разі наявних ознак матки Кувелера з атонією матки – екстирпація матки з матковими трубами. У разі невеликої площі апоплексії – 2–3 вогнища малого діаметру (1–2 см або одне – до 3 см), здатності матки до скорочення, відсутності кровотечі та ознак ДВЗ-синдрому; при необхідності зберегти репродуктивну функцію можливе застосування органозберігаючих методик. В такому випадку з метою профілактики рецидиву кровотечі показано проведення перев'язування маткових та яєчникових судин, внутрішніх клубових артерій з обов'язковою інтраопераційною паузою протягом 20–30 хв з метою візуального та пальпаторного контролю за тонусом матки та об'ємом крововтрати.

У ранньому післяпологовому і післяопераційному періодах при ПВНРП важливим є корекція гемостазу.

**ПЕРЕДЛЕЖАННЯ СУДИН (vasa previa)** – характеризується передлежанням кровоносних судин, що проходять крізь плодові оболонки над вісью шийки матки попереду передлеглої частини плода та пов'язані з пуповинним кровотоком.

**КРОВОТЕЧІ В ПОСЛІДОВОМУ (ТРЕТЬОМУ) ПЕРІОДІ ПОЛОГІВ** можуть бути зумовлені патологією прикріплення плаценти (pl.accreta, increta, percreta) та патологією виділення плаценти (защемлення плаценти). Величина крововтрати залежить від виду порушення прикріплення плаценти: повного чи часткового; істинного або хибного прирощення або пророщення плаценти або від затримки плаценти, що відокремилась у порожнині матки.

**ДО ПАТОЛОГІЧНОГО ПРИКРІПЛЕННЯ ПЛАЦЕНТИ** відносять: щільне прикріплення плаценти – прикріплення в базальному шарі слизової оболонки матки (placenta adhaerens); прирощення плаценти – до м'язового шару (placenta accreta); пророщення плаценти в м'язовий шар (placenta increta); пророщення плаценти до серозного шару (placenta percreta). Патологічне прикріплення плаценти може спостерігатися на всьому протязі (повне) або частково (неповне). У зарубіжній літературі термін «placenta adhaerens» не використовують, а термін «placenta accreta» об'єднує в собі «placenta increta et percreta».

У нормі плацента формується у функціональному шарі слизової оболонки, який трансформується в децидуальний. Відділення плаценти від стінки матки в третьому періоді пологів відбувається на рівні губчастого шару децидуальної оболонки. При запальних захворюваннях або дистрофічних змінах ендометрія губчастий шар піддається рубцьовому переродженню, що порушує процес відшарування плаценти в третьому періоді пологів. При цьому виникає щільне прикрі-

плення. При атрофії функціонального і базального шару слизової оболонки (шар Нітабух – зона ембріональної дегенерації) котиледони плаценти доходять до м'язового шару або проростають в нього – формується прирощення або пророщення плаценти. Глибина вроснення збільшується при гормональній (естрогеновій) недостатності. До патологічного стану слизової оболонки матки, що сприяє порушенню формування трофобласта, призводять неспецифічні і специфічні запальні ураження ендометрія (хламідіоз, гонорея, туберкульоз і ін.), надмірне вишкрібання слизової порожнини матки; рубці на матці після КР і консервативної міомектомії. Патологічне прикріплення плаценти може бути обумовлене не тільки змінами слизової оболонки матки, але й особливостями хоріона. Порушенню прикріплення трофобласта сприяє підвищення протеолітичної активності ворсин хоріона, надмірний синтез хоріонічного гонадотропіну, підвищена активність гіалуронової системи. Аномалії, особливості будови і прикріплення плаценти до стінки матки часто сприяють порушенню відділення і виділення посліду. Необгрунтована захопленість оперативним розродженням шляхом КР призвела до збільшення частки маткових кровотеч, пов'язаних з аномалією прикріплення плаценти. При розташуванні плаценти в ділянці рубця після попереднього кесаревого розтину в 10–60% випадків може відбуватися її вроснення не тільки в стінку матки, але і в сусідні органи.

Проте збільшення частоти вроснення плаценти за останні десятиліття у 50 разів у порівнянні зі збільшенням частоти КР у 10 разів може бути обумовлене наявністю генетично детермінованого фактору ризику виникнення даної патології. Є дані про існування маркера пророщення плаценти – Kiss1-гену його рецептору GPR54. Процеси інвазії трофобласта при вагітності і пухлинне прогресування мають багато спільного. Подібність пухлинного процесу з такими фізіологічними феноменами, як регенерація і ембріогенез, обговорювали з часів Вірхова (целюлярна теорія) і Конгейма. Ще в 1902 р J. Beard висловив припущення про подібність біологічної природи ряду пухлин, що інвазують в нормальну тканину, з трофобластом під час формування плаценти. Це стало підставою для запропонування нової теорії розвитку раку – ензимна або трофобластична теорія. Перші статті про цей ген були опубліковані китайськими дослідниками. Kiss1-ген був відкритий ними в 1996 р як ген-супресор метастазування в клітинах меланоми шкіри, а потім виявлений в клітинах великої низки злоякісних пухлин яєчників, нирок, молочних залоз, підшлункової залози. У людини Kiss1-ген локалізується на хромосомі 1q32. Пізніше роль даного гена встановлена в регуляції гіпоталамо-гіпофізарних систем, в регуляції процесів статевого дозрівання. Ген Kiss1 бере найактивнішу участь в інвазії трофобласта в материнському організмі. Найбагатшим його джерелом в людському організмі служить плацента. У плаценті ген виявлено в межах клітин синцитіотрофобласту, рецептор GPR54 – в синцитіотрофобласті, ворсинчастому і неворсинчастому трофобласті. Kiss-протеїни значно збільшують інвазивну здатність клітин естроген-рецептор-негативних пухлин, в тому числі клітин синцитіо- і цитотрофобласта плаценти. Умова нормального перебігу вагітності – імунологічна рівновага між прозапальними і протизапальними цитокінами. Причиною атипової поведінки Kiss1-гена є порушення імунологічної рівноваги в організмі вагітної. Пригнічення імунологічної рівноваги із перевагою протизапальних цитокінів збільшує агресивну інвазію трофобласта за шар Нітабух і призводить до ризику пророщення плаценти.

Основна проблема діагностики істинного прирощення плаценти полягає в тому, що і при УЗД, і при магнітно-резонансній томографії (МРТ) міометрій в нормі знаходиться в розтягнутому, тобто стоншеному стані, на відміну від патологоанатомічного дослідження, коли міометрій скорочений. Ехографічні ознаки прирощення плаценти (placenta increta-percreta) наступні: відсутність чіткої межі між плацентою і міометрієм, наявність великих загальних, взаємопроникаючих судин в плаценті і міометрії, величезних лакун з воронкоподібним рухом крові, гіперваскуляризація плаценти і міометрія, надмірно великий обсяг плаценти. Достовірність ультразвукової діагностики залежить від глибини вроснення плаценти: при placenta percreta становить 95%, при всіх інших аномаліях прикріплення плаценти – 64% (С).

Жінки з підозрою на placenta accreta/percreta мають дуже високий ризик розвитку масивної ППК. Якщо placenta accreta/percreta діагностовано антенатально, необхідно розробити план розродження мультидисциплінарно (акушер-гінеколог, анестезіолог, трансфузіолог). Необхідно підготувати достатню кількість одноструменної крові, свіжозамороженої плазми, тромбоцитів. Час та місце розродження мають бути обрані з урахуванням наявності та готовності персоналу та апаратури до проведення інтенсивної терапії.

Клінічна картина порушення відділення плаценти і виділення посліду залежить від площі її патологічного прикріплення. Якщо плацента не відділяється на всьому протязі (повне патологічне прикріплення), клінічно визначають відсутність ознак відділення плаценти і відсутність кровотечі. Найчастіше спостерігають часткове відділення плаценти (неповне прикріплення), коли та чи інша ділянка відділяється від стінки матки, а інша частина залишається прикріпленою до неї. У цьому випадку скорочення м'язів в ділянці плаценти, що відокремилася недостатньо для того, щоб перетиснути судини і зупинити кровотечу з плацентарної площадки. Основні симптоми при частковому відділенні плаценти – відсутність ознак відділення плаценти і кровотеча. Кровотеча з плацентарної площадки виникає через кілька хвилин після народження дитини. Затримка крові в матці і в піхві створює помилкове уявлення про відсутність кровотечі, внаслідок чого заходи, спрямовані на діагностику кровотечі, можуть бути запізненими.

Відсутність народження посліду протягом 15 хвилин в разі АВТПП та 30 хвилин у разі очікуваної тактики ведення III періоду пологів може свідчити про патологію прикріплення плаценти і потребує перевірки ознак відшарування плаценти. При наявності ознак відшарування плаценти – застосування контрольованої тракції для народження плаценти. В разі невдачі народження плаценти, шляхом контрольованої тракції внаслідок защемлення плаценти або відриву пуповини – ручне відділення плаценти та виділення посліду.

При появі кровотечі та відсутності ознак відокремлення плаценти необхідно терміново видалення посліду.

При відсутності ознак відшарування плаценти необхідно провести ручне відділення плаценти та видалення посліду. В разі невдалої спроби ручного відокремлення плаценти встановлюється діагноз істинного прирощення або пророщення плаценти, що є показанням до негайної лапаротомії з проведенням гістеректомії. В даний час можливе застосування поетапного хірургічного гемостазу із органозберігаючою метою у жінок з пророщенням плаценти: перев'язка маткових яєчни-



кових судин; компресійні шви на матку; емболізація маткових артерій; перев'язка внутрішніх клубових артерій; тимчасове клемування або перев'язка магістральних судин матки. Показання до ЕМА: профілактика кровотечі при передлежанні плаценти і підозрі на аномалію її прикріплення, зупинка післяпологових маткових акушерських кровотеч (слід зазначити, що це показання ВООЗ прийняла як відносне, так як процес ангіографії маткових артерій з подальшою ЕМА займає досить тривалий час), лікування акушерських післяопераційних кровотеч, розродження на фоні геморагічного шоку або проведення операції, яка може супроводжуватися масивною кровотечею, тромбоемболія легеневої артерії в період гестації і тромболізис. В той же час наявні докази щодо профілактичної оклюзії або емболізації гіпогастральних артерій в наданні допомоги жінкам з placenta accreta/percreta сумнівні. (В)

#### **ЗАТРИМКА ЧАСТИН ПЛАЦЕНТИ АБО ОБОЛОНОК У ПОРОЖНИНІ МАТКИ.**

Причинами затримки частин плаценти в матці є часткове щільне прикріплення або прирощення ділянки плаценти, неправильне ведення послідового періоду, зокрема надмірне форсування народження посліду, внутрішньоутробне інфікування. Визначити затримку частин посліду в матці після його народження не складає труднощів. При огляді посліду виявляють дефект тканин плаценти, відсутність оболонок або оболонки з порушеною цілісністю. Знаходження частин посліду в матці може призвести до інфікування або кровотечі як у ранньому, так і в пізньому післяпологовому періоді. Виявлення дефекту посліду (плаценти і оболонок), навіть при відсутності кровотечі – показання до ручного обстеження порожнини матки з метою видалення залишків плацентарної тканини. В разі кровотечі в пізньому післяпологовому періоді – мануальна (електрична) вакуум-аспірація. Необхідно запобігати використанню інструментальної ревізії порожнини матки. Кровотеча на тлі післяпологового ендометриту потребує проведення антибактеріальної терапії. Ревізію порожнини матки слід проводити не раніше, ніж після введення другої дози антибактеріальних препаратів.

**ПІСЛЯПОЛОВОГА КРОВОТЕЧА (ППК)** – кровотеча що перевищує 500 мл або будь-яка кровотеча, що супроводжується порушенням гемодинамічного стану породіллі на протязі 6 тижнів після народження плода. Кровотеча – найбільш небезпечне ускладнення послідового і післяпологового періодів. Поширеність ППК складає близько 5% усіх пологів. Незважаючи на вдосконалення методів лікування, ППК залишаються основним фактором материнської смертності (15–25%) і тяжкої захворюваності.

Види післяпологових кровотеч:

- Первинні (ранні) післяпологові, які виникають в ранньому післяпологовому періоді або протягом 24 годин після пологів. Приблизно 70% ранніх ППК пов'язані з гіпотонією або атонією матки. Також причиною ППК можуть бути травми пологових шляхів (розрив матки, шийки матки, піхви, промежини), розрив варикозно розширених вен піхви.

- Вторинні (пізні) післяпологові кровотечі, які виникають після 24 годин та до 6 тижнів після пологів. Більшість пізніх кровотеч пов'язані із затримкою частин плаценти, інфекцією або наявністю обох станів.

Стратегічний підхід в наданні допомоги при ППК є якомога більш точне визначення об'єму крововтрати та встановлення причини виникнення кровотечі. Об'єм

крововтрати часто недооцінюється, особливо у випадку хвилеподібної кровотечі невеликими порціями. Візуальна оцінка крововтрати завжди знижує справжню втрату крові. На сьогодні вважають, що найбільш точним методом оцінки крововтрати є вимірювання її шляхом зважування.

Враховуючи базові етіологічні процеси виникнення ППК – тонус, тромбін, тканина, травма (правило 4«Т») надання допомоги передбачає кроковий підхід в залежності від причини кровотечі:

- катетеризація 2 периферійних вен катетерами достатнього діаметра (G16;18) та катетеризація сечового міхура;
- термінове клініко-лабораторне обстеження (група крові і Rh-фактор, аналіз крові та сечі загальний, час згортання крові, коагулограма);
- етіотропна терапія відповідно до причини виникнення кровотечі (ручна ревізія стінок матки, ушивання розривів, застосування сучасних утеротонічних препаратів, гемостатичних засобів)
- своєчасна та відповідна сучасним вимогам ІТТ з адекватним відновленням ОЦК кристалоїдами та колоїдами, факторами згортання крові та функції транспорту кисню за показаннями.
- застосування проміжного етапу в разі неефективності консервативних методів зупинення кровотечі (дворучна компресія матки, компресія аорти, балонна тампонада матки);
- своєчасний і адекватний хірургічний гемостаз
- постійний апаратний та лабораторний контроль гемодинаміки та показників згортання крові, основних життєвих функцій організму, гомеостазу.

Доказові методи профілактики ППК

АВТПП – зменшує об'єм крововтрати та ризик виникнення ППК (А) Профілактичне рутинне введення утеротонічних препаратів в III періоді пологів у всіх роділь зменшує ризик розвитку ППК на 60% (А). Роділлям, які народили через природні родові шляхи, без факторів ризику ППК, окситоцин (10 МО внутрішньом'язево) є утеротонічним препаратом вибору для профілактики ППК в III періоді пологів (А). Рутинне застосування карбетоцина не рекомендують в зв'язку з високою ціною.

У разі розродження шляхом кесарева розтину внутрішньовенне введення 10 МО окситоцину (шляхом повільної внутрішньовенної інфузії) необхідне з утеротонічною метою та для зменшення об'єму крововтрати (С). Для жінок з важкими кардіо-васкулярними захворюваннями введення окситоцину шляхом повільної інфузії низьких доз є більш безпечним, ніж болюсне введення.

Синтометрин може застосовуватись в разі відсутності гіпертензивних порушень, тому що він зменшує ризик невеликих кровотеч (500–1000 мл), але його призначення підвищує ризик блювання (С).

Мізопростол є менш ефективним ніж окситоцин, але може використовуватись в разі відсутності окситоцину (при народженні вдома) (А).

## ТРАВМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

Кровотеча з розривів м'яких тканин пологових шляхів буває вираженим при пошкодженні судин. Розриви шийки матки супроводжуються кровотечею при пошкодженні низхідної гілки маткових артерій (при бічних розривах шийки). При низькому прикріпленні плаценти і вираженій васкуляризації тканин нижнього сегмента матки навіть невеликі травми шийки можуть призводити до масивної кровотечі. При розривах піхви кровотеча виникає при пошкодженні варикозно розширених вен, а. vaginalis або її гілок. Кровотеча можлива при високих розривах із залученням склепін і широких маткових зв'язок, іноді з пошкодженням а. uterinae. При розривах промежини кровотеча виникає при пошкодженні гілки а. pudenda. Розриви в області клітора, де розвинена мережа венозних судин, також супроводжуються сильною кровотечею. Діагностика кровотечі з розривів м'яких тканин не представляє труднощів за винятком ушкоджень глибоких гілок а. vaginalis.

Кровотеча з гематоми піхви може потребувати негайного оперативного втручання, включаючи білатеральне перев'язування внутрішніх клубових (гіпогастральних) артерій.

**Гіпотонія матки** – стан, при якому різко знижуються тонус і скоротлива здатність матки на фоні збереженої рефлекторної відповіді. Атонія матки – стан, при якому різко знижується тонус і скоротлива здатність матки при паралічі нервово-м'язового апарату матки.

Фактори ризику гіпотонії матки: вік менше 18 і більше 35 років, першонароджуючі; патологія матки: вади розвитку; лейоміома; рубець на матці після оперативних втручань (міомектомія, КР); дистрофічні зміни міометрію (високий паритет, перенесені ендометрити); перерозтягнення м'язового апарату матки (багатопліддя, багатоводдя, крупний плід); ускладнення вагітності (пreekлампсія); аномалії пологової діяльності: слабкість пологової діяльності, надмірно сильна пологова діяльність, неадекватне застосування утеротонічних засобів; передлежання або низьке розташування плаценти; ДВЗ-синдром на фоні шоку будь-якого генезу (анафілактичний, синдром Мендельсона, емболія навколоплідними водами); екстрагенітальна патологія, пов'язана з порушенням гемостазу (серцево-судинні захворювання, ендокринопатії, захворювання печінки, хронічна венозна недостатність, вроджені і набуті тромбофілічні стани та ін).

Основні симптоми гіпотонії та атонії матки: кровотеча, зниження тону мати, клінічна картина геморагічного шоку. Відповідно до величини крововтрати виникають симптоми геморагічного шоку (блідість шкірних покривів, тахікардія, гіпотонія). При атонії матки кровотеча не зупиняється. Симптоми геморагічного шоку швидко прогресують.

## КОНСЕРВАТИВНІ МЕТОДИ ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧІ

З метою посилення скоротливої діяльності матки застосовується препарат утеротонічної дії. Окситоцин (10 ОД внутрішньовенно) у вигляді монотерапії є препаратом вибору (1-а лінія). Препаратами 2-ої лінії ергометри, метилергометрин 0,2 мг в/м або в/в кожні 2–4 години, макс – 5 доз (1 мг)/24 години, мізопрос-

тол 800мкг сублінгвально/ректально (4 таблетки по 200 мкг), синтометрин – комбінація окситоцину – 5 ОД та ергометрину 0,5 мг, карбетоцин 100 мкг в/м або в/в в межах 1 хвилини. Препарати 2-ої лінії використовують після проведення ручної ревізії стінок порожнини матки. Препаратом 3 –ої лінії є карбопрост 0,25 мг в/м кожні 15 хвилин, макс – 2 мг.

Сучасний гемостатик – транексамова кислота є інгібітором фібринолізу, механізм дії якого полягає у блокуванні сайтів, що зв'язують лізин в молекулі плазміногену, що попереджує його перетворення на плазмін. Припинення лізису тромбу сприяє припиненню кровотечі, що чинить системну та локальну гемостатичну дію. В аспекті післяпологової кровотечі, коли в організмі жінки активовано значну кількість біологічно активних речовин прозапальної дії, які часто мають каскадоподібні механізми реалізації, важливою є здатність транексамової кислоти впливати на процеси утворення інтерлейкінів та інших цитокінів. Застосовується в дозі 10–15 мкг/кг. Matteson K. et al. (2013) в систематичному огляді продемонстрували зменшення тривалості на 26% та тяжкості маткової кровотечі на 54% при використанні транексамової кислоти при порівнянні з плацебо. Так Yang H. et al досліджував ефективність внутрішньовенного введення 1000 мг препарату в момент народження переднього плечика плода, і вони продемонстрували зниження об'єму крововтрати та ризику тяжкої післяпологової кровотечі при вагінальних пологах.

Як проміжний етап між консервативними та хірургічними заходами боротьби з ППК у разі неефективності терапії утеротонічними препаратами застосовують компресію черевної аорти, бімануальну компресію матки, балонну тампонаду матки. Цей етап допомоги особливо важливий у разі швидкого розвитку великої за об'ємом крововтрати. Передуючи хірургічному етапу гемостазу запобігає збільшенню величини крововтрати.

Компресія черевної аорти. Застосовується низхідний тиск кулаком черевної аорти прямо через черевну стінку; точка надавлювання знаходиться прямо над пупком і трохи лівіше; в ранньому післяпологовому періоді пульсація аорти може бути легко визначена через передню черевну стінку; другою рукою пальпують пульс на стегновій артерії для оцінки ефективності компресії; якщо пульс визначається, то тиск кулаком оцінюють як недостатній і навпаки.

Бімануальна компресія матки. Одна рука вводиться у піхву і притискується до тіла матки. Інша рука внутрішньою стороною долоні кладеться на живіт на дно матки і притискає матку до лона. Бімануальна компресія запобігає продовженню ППК за рахунок підвищення тону матки і дає можливість значно зменшити крововтрату.

Балонна тампонада матки. Спеціальний балон або гумова печатка прикріплена до урологічного катетеру вводяться в порожнину матки за допомогою вікончатого затискача (за межі внутрішнього вічка). За допомогою шприца балон заповнюється стерильним фізіологічним розчином в кількості 300–500 мл для забезпечення контр-тиску з метою припинення кровотечі. Інфузія окситоцину продовжується 24 години. В разі продовження кровотечі – додатково вводиться розчин в балон. Балон залишають на 24 години. Потім поступово виводять розчин протягом 2 годин, після чого видаляють балон. В разі відновлення кровотечі під час дефляції балону – його знову наповнюють розчином та залишають на наступні 24 години. Повний балон забезпечує ефект тампонади. Успіх оцінюють за зменшенням крово-

втрати з шийки матки. Показаний моніторний контроль за життєвими функціями організму. Продовження введення окситоцину є необхідним, щоб утримувати матку скороченою. Середня тривалість використання такого способу тампонади 24 год. Поступове зменшення об'єму балону забезпечує зменшення ризику відновлення кровотечі. Ефективність балонної тампонади – 77,5–88,8%, тобто в більшості випадків цей метод дозволяє запобігти подальшому хірургічному лікуванню. Дослідження, опубліковане в 2016 р, оцінювало ефективність і практичність застосування балона Бакрі при ППК. У 6 госпітальних балонна тампонада Бакрі застосовувалася у жінок з ППК і відсутністю ефекту від рутинної утеротонічної терапії. Більш, ніж у 50% жінок балон Бакрі був встановлений при крововтраті 1000 мл і більше. У 100% випадках застосування балона Бакрі було ефективно у жінок з крововтратою менше 1000 мл. Автори цього дослідження прийшли до висновку, що як можна більш раннє застосування балона Бакрі є ефективним методом лікування ППК. Метою іншого дослідження (Nagai S. et al., 2016) було визначення клінічної користі балона Бакрі при масивних ППК. У досліджуваних пацієнток пологи ускладнилися кровотечею, резистентною до утеротонічної терапії. Середня крововтрата, при якій проводилася установка балона Бакрі, була  $2,732 \pm 1,397$  мл і  $380 \pm 376$  мл, відповідно. Середній час знаходження балона в порожнині матки склав 24 години. Балонна тампонада була ефективна в 126 випадках (90,4%).

При величині крововтрати 1,5% та більше від маси тіла – оперативне лікування (хірургічний гемостаз).

Не є доцільним повторне введення утеротоніків, ручне обстеження і масаж матки, якщо дані заходи одноразово не дали ефекту. Повторення цих методів призводить до збільшення крововтрати і погіршення стану породіллі: кровотеча набуває характеру масивної, відбувається порушення гемостазу, виникає геморагічний шок, прогноз для хворої стає несприятливим. Згідно сучасної концепції боротьби з післяпологовими кровотечами та рекомендацій ВООЗ, впровадження інноваційних технологій комплексного підходу до терапії післяпологових/інтраопераційних кровотеч пріоритетним має бути виконання органозберігаючих методів хірургічного гемостазу, особливо в разі виникнення атонічної кровотечі.

На сьогодні виділяють декілька методів хірургічного гемостазу щодо спинення масивної акушерської кровотечі (МАК) з виконанням поетапної часткової деваскуляризації матки, що мають чіткі показання. Необхідно відмітити, що видалення матки з метою зупинення кровотечі виконують тільки в разі неефективності застосування попередніх органозберігаючих методів та продовження кровотечі або в разі діагностування істинного пророщення плаценти. В цілому розрізняють наступні методи хірургічного гемостазу МАК:

- I. Двостороннє перев'язування маткових судин.
- II. Двостороннє перев'язування яєчникових судин.
- III. Накладання компресійних швів на матку.
- IV. Білатеральне перев'язування внутрішніх клубових (гіпогастральних) артерій.
- V. Радикальні операції (субтотальна або тотальна гістеректомія).

Накладання лігатур на маткові та яєчникові судини – є ефективними методами зупинення масивної ППК. Існує декілька способів проведення цієї операції. Можливе окреме або сумісне перев'язування маткової артерії та вени. У разі кровотечі, що продовжується, та неефективності накладання першої лігатури можливе накла-

дання нижче другої лігатури з метою перев'язування низхідної гілки маткової артерії. Але в цьому випадку слід пам'ятати про анатомічну близькість сечоводу, який знаходиться параметрально на відстані 1,5–2,0 см на рівні внутрішнього вічка матки і має перехрест із загальним стовбуром маткової артерії. Одностороннє накладання лігатур неефективне. Для посилення утеротонічного ефекту доцільно разом з білатеральним перев'язуванням маткових судин накладати лігатури на яєчникові судини з обох сторін. Деякі автори пропонують виконувати перев'язування маткових та яєчникових судин на трьох рівнях (ефективність 96%).

В останні 10 років для зупинення ППК стали широко використовувати компресійні шви на матку. Три найбільш поширені методи – це шви за B-Lynch, множинні квадратні шви, описані Cho зі співавторами та шви за Pereira. Вперше Крістофер Б-Лінч (B-Lynch) описав техніку в 1997 р спільно з співавторами. Ця воістину революційна операція передбачає деваскуляризацію і компресійне здавлення матки. Операція дозволяє не тільки рятувати життя жінок, але і зберегти матку, фертильність і мати наступні вагітності. Ефект операції може викликати негайний і надійний гемостаз. Накладання компресійних швів на матку призводить до тимчасового здавлення міометрія в трьох площинах, що також призводить до тромбоутворення в судинах плацентарної площадки. За методикою B-Lynch після лапаротомії роблять поперечний розріз в нижньому матковому сегменті і додатково здійснюючи контрольне дослідження порожнини матки. Потім на 3 см нижче розрізу і латерального краю матки в нижньому сегменті роблять вкол в порожнину матки з виколом на 3 см вище краю розрізу і на 4 см медіальніше ребра матки. Далі нитку (розсмоктується шовний матеріал) перекидають над дном матки. На задній стінці на рівні крижових зв'язок роблять вкол і викол в поперечному напрямку. Потім нитку повертають над дном матки назад на передню стінку; вкол на передній стінці роблять на 3 см вище, а викол – на 3 см нижче поперечного розрізу. Потім нитки натягують, зав'язують вузол і ушивають розріз в нижньому матковому сегменті. Ефект від накладання шва триває 24–48 год. Ефективність накладання компресійних швів складає 70–90%.

Показаннями до перев'язування внутрішніх клубових (гіпогастральних) артерій є:

- Атонія матки, коли інші методи лікування були неефективними.
- До або після гістеректомії – коли об'єм крововтрати >1500,0 мл.
- У комплексній терапії коагулопатичної кровотечі.
- Кровотеча з під листків широкої зв'язки матки, стінки таза, параметральної клітковини.
- Дифузна кровотеча з ділянки без чіткого визначення джерела кровотечі та ложа судини.
- Розрив матки з відривом маткової артерії.
- Глибокі розриви шийки матки та склепінь піхви з технічними труднощами їхнього ушивання.

За даними ВООЗ показник гістеректомії при ППК в середньому становить 1 випадок на 1000 пологів. Показаннями до проведення гістеректомії є:

1. Патологія плацентації (placenta previa, placenta accreta, increta, percreta). Ця патологія зустрічається у жінок після попереднього розродження шляхом КР, абортів, запальних процесів ендометрія. На даний момент це основне показання для радикальної операції. З метою зменшення інтраопераційної крововтрати, про-

філактики коагулопатичних проявів на тлі цієї тяжкої акушерської патології можливе спочатку проведення перев'язування внутрішніх клубових артерій з наступним виконанням екстирпації матки. Найчастіше така послідовність доцільна в разі поєднання placenta previa та placenta accreta/increta.

2. ПВНРП з між'язовими крововиливами і просякненням кров'ю міометрія та розвитком матки Кувелера (Couvelaire).

3. Атонія матки не чутлива до утеротонічних препаратів та за відсутності ефекту від перев'язування магістральних судин матки (маткових, яєчникових, внутрішніх клубових артерій) або накладання компресійних швів.

4. Розрив матки з відривом судин матки та масивною кровотечею, коли перев'язування внутрішніх клубових артерій було неефективним.

Надпихову ампутацію матки (субтотальну гістеректомію) виконують тільки в разі істинного прирощення плаценти без значної крововтрати та ДВЗ-синдрому. (Виключення становить передлежання плаценти: можливе прирощення/пророщення плацентою шийки матки з розвитком у післяопераційний період значної кровотечі з кульги шийки матки).

В усіх інших випадках розвитку МАК, стійких до консервативних та хірургічних органозберігаючих методів зупинки кровотечі, необхідно виконувати екстирпацію матки (тотальну гістеректомію) без додатків.

В разі неможливості негайно виконати гістеректомію після виконання лапаротомії для тимчасової зупинки кровотечі може застосовуватись тимчасове накладання катетера на матку.

**ГЕМОРАГІЧНИЙ ШОК** – це гостра серцево-судинна недостатність внаслідок акушерської кровотечі, яка призводить до невідповідності ОЦК ємності судинного русла та до дисбалансу між потребою тканин у O<sub>2</sub> та його реальною доставкою.

Фізіологічна крововтрата у пологах у нормі не перевищує 300–500 мл (0,5% маси тіла). При КР вона збільшується до 750–1000 мл. Крововтрата вважається масивною коли: втрачається понад 50% ОЦК за 20 хвилин; швидкість кровотечі перевищує 150 мл за хвилину; одномоментно втрачається понад 1500–2000 мл крові або 25–30% ОЦК.

Від кровотеч, пов'язаних з пологами, у світі щороку помирають 125 000 жінок. Основна причина смертності при геморагічному шоці в акушерстві – недооцінка обсягу крововтрати, а як наслідок – невідновлена або несвоєчасно та неадекватно відновлена крововтрата.

Причини ГШ в акушерстві – масивні кровотечі в другій половині вагітності, під час і після пологів. Загрозливими життям кровотечами вважають такі стани: втрата 100% ОЦК протягом 24 год або 50% ОЦК за 3 год; крововтрата зі швидкістю 150 мл/хв або 1,5 мл/хв протягом 20 хв і швидше; одномоментна крововтрата 1500–2000 мл (25–35% ОЦК).

Ведучою ланкою патогенезу ГШ є диспропорція між зменшенням ОЦК та ємністю судинного русла. Під час фізіологічної вагітності відбувається приріст ОЦК за рахунок збільшення об'єму циркулюючої плазми на 40–50% та об'єму циркулюючих еритроцитів на 20%. Розвивається гіперволемічна гемодилуція, зниження периферичного судинного опору внаслідок відкриття капілярів, зменшення тону периферичних судин.

За умов фізіологічної крововтрати під час пологів, що становить 0,5% від маси тіла (10% від ОЦК), ОЦК компенсується за рахунок аутогемодилуції завдяки переходу інтерстиціальної рідини до судинного русла, що обумовлене підвищенням тону венних судин, рецептори яких вкрай чутливі до гіповолемії. При цьому не відбувається змін артеріального тиску, ЧСС, не порушується тканинна перфузія.

Крововтрата 15% від ОЦК призводить до активації компенсаторних реакцій, що включають стимуляцію симпатичної нервової системи внаслідок рефлексів з барорецепторів синокаротидної зони і великих внутрішньогрудних артерій, активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи з вивільненням катехоламінів, ангіотензину, вазопресину, антидіуретичного гормону. Дані зміни сприяють спазму артеріол, підвищенню тону венних судин (збільшення венозного повернення і переднавантаження), збільшенню частоти і сили серцевих скорочень, зменшенню екскреції натрію і води в нирках. Внаслідок того, що гідростатичний тиск в капілярах знижується більше, ніж в інтерстиції, відбувається повільне переміщення міжклітинної рідини в судинне русло (транскапілярне заповнення). Зниження кровотоку в органах і тканинах призводить до змін КОС артеріальної крові – підвищення концентрації лактату і збільшення дефіциту основ. З метою підтримки нормального рН, ацидемія стимулює хеморецептори дихального центру стовбура головного мозку, що призводить до зростання хвилинної вентиляції, яка веде до зниження напруження вуглекислого газу в крові. Ці пристосувальні механізми призводять до централізації кровообігу, тимчасово підтримують хвилинний об'єм серця і артеріальний тиск. Проте, централізація кровообігу пов'язана з порушенням периферичного кровообігу і не може забезпечити адекватного функціонування всіх органів та систем. При крововтраті 30% від ОЦК відбувається декомпенсація у вигляді гіпотензії – зниження систолічного артеріального тиску менше 90 мм рт.ст. Якщо стану передувала АГ, декомпенсацією слід вважати рівень 100 мм.рт.ст., а при важкому гестозі – навіть «нормальні» цифри систолічного артеріального тиску. Продовження викиду стресових гормонів викликає глікогеноліз, ліполіз (помірна гіперглікемія та гіпокаліємія). Гіпервентиляції недостатньо для забезпечення нормального рН артеріальної крові, внаслідок чого розвивається ацидоз. Подальше зниження тканинного кровотоку веде до посилення анаеробного метаболізму зі збільшенням виділення молочної кислоти. Прогресуючий метаболічний лактоацидоз знижує рН в тканинах і блокує вазоконстрикцію. Відбувається розширення артеріол, кров заповнює мікроциркуляторне русло. Знижується серцевий викид, пошкоджуються ендотеліальні клітини і розвивається ДВЗ-синдром. При крововтраті 40% від ОЦК і зниженні систолічного артеріального тиску до 50 мм.рт.ст., ішемія ЦНС додатково стимулює симпатичну нервову систему, що призводить до формування так званого другого плато АТ. Без адекватної інтенсивної терапії шок переходить в необоротну стадію (тотальне пошкодження клітин, погіршення скоротливості міокарда, зупинка серцевої діяльності). Після відновлення серцевого викиду і тканинного кровотоку можливі більш виражені пошкодження органів, ніж в період гіпотензії. Внаслідок активізації нейтрофілів, виділення ними радикалів кисню, вивільнення медіаторів запалення з ішемізованих тканин відбувається пошкодження клітинних мембран, збільшення проникності легеневого ендотелію з розвитком гострого РДС, мозаїчне внутрішньодольове пошкодження печінки зі збільшенням активності трансаминаз в плазмі. Можли-

вий спазм прегломерулярних артеріол нирок, розвиток гострого некрозу каналців і гострої ниркової недостатності. Внаслідок зниження виділення глюкози печінкою, порушення печінкової продукції кетонів і гальмування периферичного ліполізу відбувається порушення надходження енергетичних субстратів до серця і мозку.

Таблиця 1.

**Критерії оцінки геморагічного шоку за дефіцитом ОЦК, тяжкістю та стадією**

Ознаки	Ступінь тяжкості шоку			
	I	II	III	IV
Крововтрата: мл	750-1000	1000-1500	1500-2500	>2500
Крововтрата -% ОЦК	15-20	21-30	31-40	>40
Крововтрата -% маси тіла	0,8-1,2	1,3-1,8	1,9-2,4	>2,4
Пультс уд/хв	100-110	110-120	120-140	понад 140
Систолічний АТ, мм.рт.ст.	понад 90	90-70	70-50	50 і менше
Шоковий індекс	0,8-1,0	1,0-1,5	1,5-2	>2,0
Тест «білої плями», сек	до 2	понад 2	понад 3	Не визначається
Частота дихання (за хв.)	20-25	25-30	до 40	понад 40
Діурез мл/год	30-50	25-30	5-15	Анурія
Стан свідомості	Ясна	Ясна	Неспокій, збудження	Заторможеність, сопор
Стадія шоку	Компенсований	Субкомпенсований	Декомпенсований	Незворотній

Лабораторне обстеження включає загальний аналіз крові, підрахунок кількості тромбоцитів, час згортання, коагулограма (АЧТЧ, фібриноген, ПТІ, ПЧ, МНВ), електролітний склад крові, КОС та газів крові. Моніторне спостереження передбачає неінвазивне визначення АТ, ЧСС, пульсоксиметрія, сатурація капілярної крові, ЕКГ, термометрія, контроль погодинного діурезу. За умови розвитку шоку 3-4 ст. – контроль ЦВТ.

Артеріальна гіпотензія вважається пізнім та ненадійним клінічним симптомом акушерського геморагічного шоку. Завдяки фізіологічній гіперволемічній аутогемодилуції у вагітних АТ може залишатися стабільним до тих пір, доки об'єм крововтрати не досягне 30%. Компенсація гіповолемії у вагітних забезпечується, у першу чергу, за рахунок активації симпатоадреналової системи, що проявляється вазоспазмом та тахікардією. Рано приєднується олігоурія.

Стратегічно важливим кроком у наданні допомоги при акушерській кровотечі є своєчасна оцінка об'єму крововтрати. Для визначення величини крововтрати застосовують візуальну оцінку, гравіметричний метод. Особливості визначення обсягу крововтрати в акушерстві обумовлені вираженою гемодилуцією кров'янистою рідиною, а також наявністю великої кількості крові в піхві і порожнині матки. Найбільш точним методом оцінки крововтрати є вимірювання величини крововтрати шляхом важення. Оскільки, акушерським кровотечам притаманні раптовість, масивність та рання коагулопатія, визначити об'єм крововтрати потрібно візуально та по клінічним критеріям (шоковий індекс, тест «білої плями», АТ).

### Загальні принципи лікування ГШ:

1. Негайна зупинка кровотечі консервативними або хірургічними методами.
2. Забезпечення адекватного газообміну.
3. Поповнення дефіциту ОЦК.
4. Профілактика та лікування коагулопатії.
5. Лікування органної дисфункції та профілактика поліорганної недостатності: лікування серцевої недостатності; профілактика ниркової недостатності; корекція метаболічного ацидозу; стабілізація обміну у клітинах.
6. Рання профілактика інфекції.

Реанімаційну допомогу здійснюють за схемою ABC: дихальні шляхи (airway), дихання (breathing) і кровообіг (circulation). Необхідно оцінити прохідність дихальних шляхів і адекватність дихання, застосувати інгаляцію кисню або ШВЛ з киснем і відновити адекватний кровообіг. Показання до ШВЛ: гіпоксемія (PaO<sub>2</sub> менше 60 мм рт. ст. при FiO<sub>2</sub> понад 0,5); частота дихання понад 40 за хвилину; низьке інспіраторне зусилля (пацієнтка не здатна створити від'ємний тиск у дихальних шляхах понад 15 см вод. ст. при максимальному зусиллі); крововтрата 3% від маси тіла або понад 35 мл/кг.

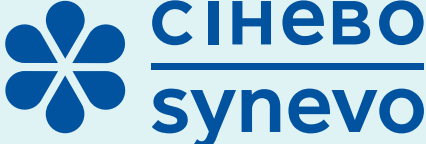
Масивна акушерська кровотеча з геморагічним шоком – комплексна проблема, яка потребує скоординованих дій команди фахівців. Важливим моментом досягнення успіху у лікуванні геморагічного шоку є якомога раніше розпочата інфузійна терапія. Темп, об'єм та компонентність інфузійної терапії визначається ступенем шоку та величиною крововтрати. Основні завдання інфузійної терапії – відновлення і підтримання наступних показників: ОЦК; транспорту кисню і оксигенації тканин; системи гемостазу; температури тіла; КОС і електролітного балансу. При крововтраті 10–20% від ОЦК призначаються кристалоїди і колоїди в рівних співвідношеннях 10мл/кг, об'єм інфузії становить до 2,5л. Серед кристалоїдів застосовують збалансовані за електролітним складом розчини: стерофундин, розчини Рінгера або Хартмана. В якості колоїдних розчинів перевагу надають 6% гідроксиетилкрахмалю та гелофузину. Великі молекули колоїдів в нормі не проникають через ендотелій. Тому вони більш ефективно відновлюють ОЦК (за рахунок підвищення колоїдно-осмотичного тиску), набагато довше циркулюють в судинному руслі, ніж кристалоїди, і сприяють збільшенню доставки кисню тканинам. При крововтраті до 30% ОЦК і зупиненій кровотечі проводять відновлення кристалоїдами і колоїдами у розрахунку 10мл/кг відповідно в 3-разовому обсязі по відношенню до крововтрати. Додатково проводять інфузію СЗП і еритроцитарної маси в рівних кількостях 5 мл/кг. Якщо кровотеча продовжується або крововтрата становить 30%-40% від ОЦК застосовують кристалоїди і колоїди, перевага надається колоїдам у розрахунку 10мл/кг і 7 мл/кг відповідно, СЗП і еритроцитарну масу дозу 10–20 мл/кг об'єм інфузії становить до 4 л. Швидкість інфузії варіює залежно від ступеня шоку: шок I ст. – 50–60 мл/хв; шок II ст. – 100-мл/хв; шок III ст. – 200–300 мл/хв; шок IV ст. – 300–500 мл/хв. Відновлення ОЦК проводять під контролем АТ, пульсоксиметрії, тесту білої плями, КОС крові, ЕКГ, обсягу діурезу. Необхідно прагнути до рівня систолічного артеріального тиску 90 мм рт.ст. або 100 мм рт.ст. при АГ в анамнезі. Неінвазивне вимірювання артеріального тиску в умовах зниження периферичного кровотоку і гіпотензії може бути неточним або помилковим (до 25% спостережень). Найбільш точний метод – інвазивне вимірювання артері-

ального тиску, що дозволяє також проводити дослідження газів і КОС артеріальної крові. При геморагічному шоці венозний тонус підвищений, а емія венозного русла знижена, тому заміщення втраченого ОЦК може викликати труднощі. Швидко внутрішньовенну інфузію в обсязі 2–3 л за 10–15 хв вважають безпечною. Подальшу терапію можна проводити або дискретно (250–500 мл за 10–20 хв) з оцінкою гемодинамічних параметрів, або з постійним моніторингом ЦВТ. Отримання достатньої для відновлення тканинної перфузії заповнення лівих відділів серця вимагає досить високих значень ЦВТ (10 см вод.ст. і вище). Кінцевою метою інфузійної терапії при шоці вважають відновлення тканинного кровотоку. Про це можна судити по нормальним показникам пульсоксиметрії, тесту білої плями, діурезу в обсязі 0,5–1 мл/год. Як критерій поліпшення тканинного кровотоку застосовують також кліренс лактату. При адекватному лікуванні концентрація лактату знижується на 50% протягом першої години інтенсивної терапії. Інтенсивну терапію продовжують до зниження лактату 2 ммоль/л. При збереженні високої концентрації лактату протягом 24 год прогноз сумнівний. Важливим є підтримка температурного, кислотно-основного та електролітного балансу. Гіпотермія порушує функцію тромбоцитів і знижує швидкість реакцій каскаду згортання крові (10% на кожен 1 °С зниження температури тіла). Крім того, погіршується стан серцево-судинної системи, транспорт кисню (зміщення кривої дисоціації Hb – O<sub>2</sub> вліво), елімінація ліків печінкою. Вкрай важливо зігрівати як внутрішньовенні розчини, так і пацієнтку. Центральну температуру необхідно підтримувати близькою до 35 °С. При інтенсивній терапії необхідно уникати гіперкапнії, гіпокаліємії, гіпокальціємії, перевантаження рідиною і зайвої корекції ацидозу бікарбонатом натрію. Трансфузія еритроцитарної маси дозволяє значно збільшити вміст кисню в артеріальній крові. Трансфузію проводять при крововтраті понад 1500 мл ( $\geq$  1,5% від маси тіла,  $\geq$  20% від ОЦК) при ознаках геморагічного шоку або профузної незупиненої кровотечі, або при наявності попередньої анемії. Не рекомендовано проводити гемотрансфузію, якщо крововтрата менше 1,5% від маси тіла (В). При тяжкій, вкрай тяжкій або смертельній крововтраті співвідношення СЗП та еритроцитарної маси має бути 1:1 (В).

При масивній кровотечі страждає система гемостазу, що обумовлено проведенням інфузійної терапії, коагулопатією розведення і розвитком ДВЗ-синдрому. Коагулопатія розведення має клінічне значення при заміщенні більше 100% ОЦК, проявляючись зниженням вмісту плазмових факторів згортання. На практиці коагулопатії розведення важко відрізнити від ДВЗ-синдрому. У фазу гіпокоагуляції ДВЗ-синдрому відбувається швидке падіння концентрації факторів згортання і вмісту тромбоцитів (фактори згортання – 30% від норми, протромбінний час і АЧТЧ збільшені у 1,5рази від вихідного рівня). Клінічно діагноз підтверджують за відсутності утворення згортків в крові при прогресуючій кровотечі. Показання для переливання свіжозамороженої плазми з метою заміщення плазмових факторів згортання крові в наступних випадках: перевищення норми АЧТЧ в 2 рази, ПЧ в 1,5 рази. Початкова доза становить 12–15 мл/кг, повторні дози – 5–10 мл/кг. Є дані про те, що при гіпокоагуляційній фазі ДВЗ-синдрому ефективні дози свіжозамороженої плазми 30 мл/кг. Швидкість трансфузії свіжозамороженої плазми – не менше 1000–1500 мл/год, при стабілізації коагуляційних показників швидкість зменшують до 300–500 мл/год. Мета застосування свіжозамороженої плазми – нормалізація АЧТЧ. Своєчасне введення на

Таблиця 2

Загальний об'єм трансфузії (у % до деф. ОЦК або у мл)		200-300 (до 2,5л)	200 (до 3 л)	180 (до 4 л)	170 (до 5 л)	150 (понад 6 л)
Препарати крові	тромбоконцентрат	-	-	-	до 4 од	4-10 од
	альбумін10%	-	-	200 мл	300 мл	понад 300 мл
	криопреципітат	-	-	-	7-10 доз	понад 10 доз
	еритроцитарна маса	-	-	10-20 мл	20-30 мл	понад 30 мл
	свіжозаморожена плазма	-	5-10 мл	10-15 мл	15-20 мл	до 30 мл
Колоїди	ГЕК130/0,42	-	-	5 мл/кг	5 мл/кг	10 мл/кг
	Гелофузин	10 мл/кг	10 мл/кг	5 мл/кг	10 мл/кг	10 мл/кг
Збалансовані кристалоїди (Стерофундин, р-н Рінгералантата)		10-15 мл/кг	10 мл/кг	7 мл/кг	7 мл/кг	до 10 мл/кг
Об'єм крововтрати	у% від ОЦК	10 -20%	21-30%	31-40%	41-70%	понад 70%
	у% від маси тіла	1-1,5%	1,5-2,0%	2,0-2,5%	2,5-3,6%	понад 3,6%
	у мл	500,0-1000,0	1000,0-1500,0	1500,0-2000,0	2500,0-3000,0	понад 3000,0
Ступінь крововтрати		Легка	Помірна	Тяжка	Вкрай тяжка	Смертельна



# 2017

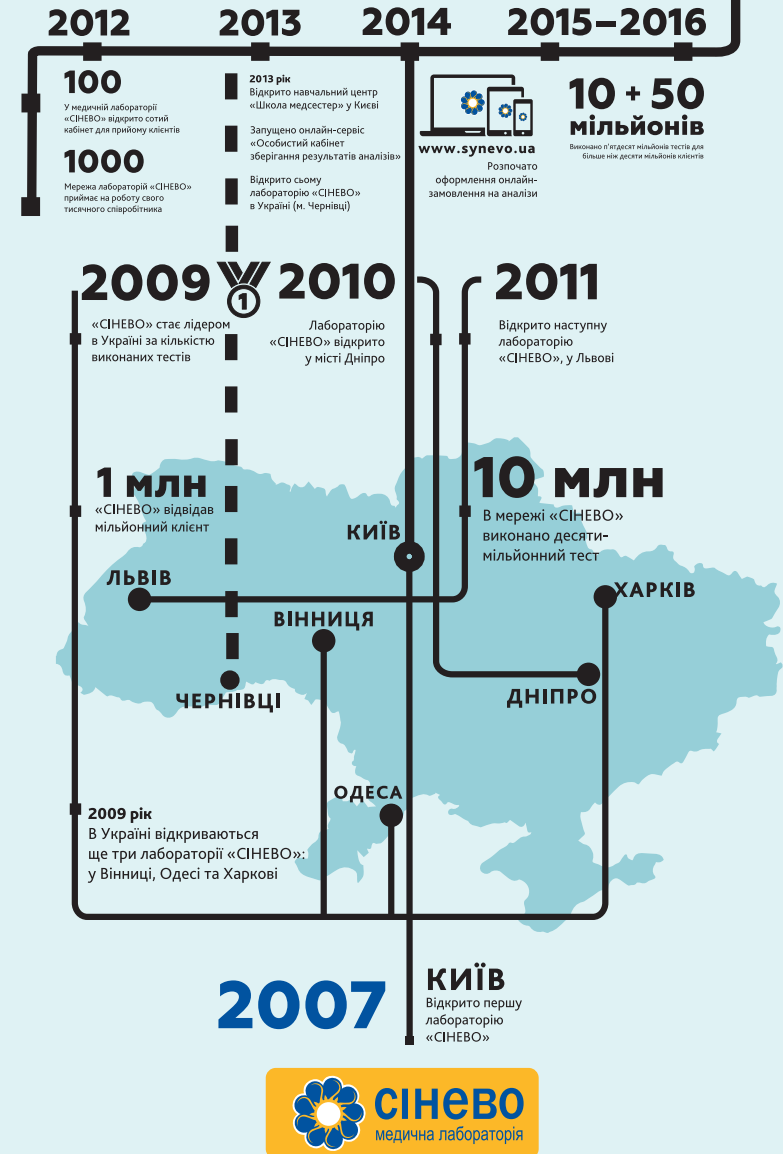
10 років в Україні

## 200

Відкрито двохсотий кабінет для прийому клієнтів

## 10

РОКІВ здоров'я в цифрах



тлі СЗП інгібіторів фібринолізу дозволяє швидко і ефективно зупинити розвиток ДВЗ-синдрому, що дає можливість мінімізувати використання СЗП в післяпологовому післяопераційному періодах. Доведено, що використання транексамової кислоти не викликає підвищення коагуляційного потенціалу крові і, відповідно, не підвищується ризик тромбозу. Гемостатичний ефект транексамової кислоти в 10–20 разів перевищує такий у амінокапронової кислоти. Це пов'язано з більш стійкою молекулярною структурою транексамової кислоти. Додатковим механізмом гемостатичного ефекту є стимуляція синтезу колагену, завдяки чому збільшується еластичність фібринового згортку, що також сприяє зупинці кровотечі. Для зменшення перевантаження об'ємом та інших побічних ефектів масивної трансфузійної терапії, трансфузія СЗП може бути зменшена або замінена введенням плазматичних факторів згортання крові – концентрату протромбінового комплексу, що дозволяє підвищити ефективність проведеної терапії і зменшити ризик розвитку побічних ефектів масивної трансфузійної терапії. Введення препарату слід починати при підвищенні МНВ > 1,6 або зниженні ПТІ ≤ 60%. Стартова дозування – 20 ОД/кг або, в середньому, 1000 ОД – 1500 ОД препарату. Через 30 хвилин – перегляд параметрів коагуляції і при відсутності клінічного і лабораторного ефекту – повторне введення 500–1000 ОД, але не більше 3000 МО на добу. Рекомендована швидкість введення КПК 25–75 ОД за хвилину. Кріопреципітат, що містить фібриноген і фактор VIII, показаний як додатковий засіб лікування порушень гемостазу при зниженні рівня фібриногену менше 1 г/л. Звичайна доза становить 10Д/10 кг маси жінки. Тромбоконцентрат використовують у разі зниження тромбоцитів менше  $50 \cdot 10^9$ /л. Дозу тромбоконцентрату обирають у залежності від клінічної ситуації (В). Одна доза тромбоконцентрату підвищує рівень тромбоцитів приблизно на  $5000/\text{мм}^3$ . Зазвичай застосовують 1 ОД/10 кг. При зниженні активності антитромбіну III менше 70% показано відновлення антизгортаючої системи за допомогою переливання свіжозамороженої плазми або концентрату антитромбіну III. Активність антитромбіну III необхідно підтримувати в межах 80–100%. Рекомбінантний активований фактор VII був розроблений для лікування епізодів кровотечі у пацієнтів з гемофілією А і В. Як емпіричний гемостатик препарат успішно застосовують при різних станах, пов'язаних з неконтрольованими важкими кровотечами. Препарат може бути використаний після стандартних хірургічних і медикаментозних засобів зупинки кровотечі. Умови застосування: Нв 70 г/л, фібриноген 1 г/л, тромбоцити  $50 \cdot 10^9$ /л; рН 7,2 (корекція ацидозу); зігрівання пацієнтки. У випадках гіпопротеїнемії (загальний білок менше 50 г/л) показано введення альбуміну (С). Якщо гіпотонія має стійкий характер та не піддається корекції інфузійною терапією, використовують вазоактивні та інотропні препарати: дофамін (Dopamine) (5–20 мкг/кг/хв) або добутамін (2–20 мкг/кг/хв), або адреналін (0,02–0,2 мкг/кг/хв) або норадреналін (0,02–0,5 мкг/кг/хв), або їх поєднання.

При лікуванні геморагічного шоку слід очікувати позитивного результату при відновленні параметрів центральної гемодинаміки і тканинного кровотоку протягом перших 6 год. Цільові показники протишокової інфузійно-трансфузійної терапії: гемоглобін понад 90 г/л, тромбоцити понад  $75 \times 10^9$ /л, фібриноген понад 2 г/л, Са<sup>++</sup> понад 1,0 ммоль/л, рН понад 7,2, лактат менше 2,5 ммоль/л, температура тіла понад 35 °С, систолічний АТ понад 90 мм рт ст., САТ понад 65 мм рт ст., ЦВТ понад 6 мм Н<sub>2</sub>O, сатурація O<sub>2</sub> венозної крові понад 70%, діурез понад 0,5 мл/кг/год.

**ДИСЕМІНОВАНЕ ВНУТРІШНЬОСУДИННЕ ЗГОРТАННЯ (ДВЗ)** крові – патологічний синдром, в основі якого лежить активація судинно-тромбоцитарного або коагуляційного гемостазу (зовнішнього або внутрішнього), внаслідок чого кров спочатку згортається у мікроциркуляторному руслі, блокує його фібрином та клітинними агрегатами, а при виснаженні потенціалу згортаючої і протизгортаючої систем, втрачає здатність до згортання, що проявляється профузною кровотечею та розвитком синдрому поліорганної недостатності. ДВЗ-синдром – наслідок основного патологічного процесу, що сприяє активації системи згортання крові і утворенню тромбіну. ДВЗ є патологічним станом, при якому розвивається системна активація коагуляції, яка веде до обструкції судин дрібного і середнього калібру, що порушує кровопостачання органів і призводить до поліорганної недостатності. Внаслідок активації системи згортання, посиленого споживання або деградації білків системи коагуляції може виникнути виснаження факторів згортання, інгібіторів і тромбоцитів. Це призводить до важкого порушення функціонування системи коагуляції, результатом чого є важкі кровотечі.

В акушерстві ДВЗ є важливою ланкою патогенезу багатьох патологічних станів і екстрагенітальних захворювань, супутніх вагітності. Багато в чому це пов'язано з тим, що вагітність, пологи і ускладнення післяпологового періоду створюють передумови для активації системи гемостазу і преморбідний фон тромбоземорагічних ускладнень. Відмінною особливістю фізіологічного перебігу гестаційного процесу є те, що гіперкоагуляція не супроводжується патологічним внутрішньосудинним згортанням крові і тромбоутворенням з порушенням мікроциркуляції і коагулопатією споживання. Неускладнений перебіг гестаційного процесу супроводжується збільшенням коагуляційного потенціалу крові внаслідок розвитку фетоплацентарного комплексу, гормональних, гемодинамічних і гіперволемічних змін. Адаптаційні зміни системи гемостазу створюють певну готовність до реалізації відповідних етапів внутрішньосудинного згортання крові. Гестаційна адаптація системи гемостазу підтримується існуванням фетоплацентарного комплексу і після завершення вагітності піддається зворотному розвитку. Саме оборотність зазначених змін відрізняє їх від змін патологічного характеру. Вагітність завжди протікає з явищами гіперкоагуляції, причому в III триместрі, і особливо перед пологами, спостерігається виражене переважання процесів згортання крові над процесами фібринолізу. Порушення фізіологічних адаптаційних механізмів гемостазу – преморбідний фон розвитку тромбоземорагічних ускладнень.

В цілому система гемостазу має великий резерв – коагулопатична кровотеча починається тільки при зниженні рівня факторів менше 20–30% від норми.

Порушення агрегаційних властивостей тромбоцитів є провідним фактором у генезі порушень мікроциркуляції під час вагітності та пологів. Аггезія і агрегація тромбоцитів в мікросудинах, в тому числі і в судинах плаценти, збалансована взаємодією тромбоксанутворюючої функції тромбоцитів і простагліцинутворюючої функції ендотелію судинної стінки. При патологічному перебігу вагітності і порушенні гемостазу має місце превалювання тромбоксанутворюючої функції тромбоцитів, з чим і пов'язані збільшення агрегації тромбоцитів і порушення мікроциркуляції.



Таблиця 3.

**Зміни в системі гемостазу під час вагітності**

Компоненти	До вагітності	Під час вагітності
Фібриноген	2,0–4,5 г/л	4,0–6,5 г/л
Тромбоцити	150–350 * 10 <sup>9</sup>	не змінюються
Фактор II	75–125%	100–125%
Фактор VII	75–125%	150–250%
Фактор VIII	75–150%	200–500%
Фактор IX	75–125%	100–150%
Фактор X	75–125%	150–250%
Фактор XII	75–125%	100–200%
Фактор XIII	75–125%	35–75%
D-димер	Менше 0,5 мг/л	0,13–1,7 мг/л
Тканинний активатор плазміногену (ТРА)	1,6–13 мкг/л	3,3–9,2 мкг/л
Інгібітори активатора плазміногена 1, 2 (PAI-1, PAI-2)	100%	збільшуються
Фактор Віллебранда	100%	збільшується
Протеїн S	100%	зменшується
Протеїн C	100%	не змінюється
Антитромбін III	80–130%	не змінюється
Фактор V	75–125%	100–150%

При порушенні гестаційної адаптації системи гемостазу мають місце, щонайменше, два основних механізми порушення компенсації гемостатичної функції крові: недостатнє або відсутнє збільшення сумарного потенціалу згортання крові до моменту пологів; зрив компенсації гемостазу за типом ДВЗ-синдрому в умовах високого гемостатического потенціалу і пригнічення природних антикоагулянтів крові. Відсутність адаптації гемостазу може бути обумовлено прихованими дефектами системи гемостазу (тромбоцитопенія або дефектами факторів згортання крові) внаслідок вроджених і спадково обумовлених захворювань. Патологічне згортання крові може призводити до більш тяжкого перебігу основного захворювання і вагітності, розвитку важких форм акушерських ускладнень тромбоеморагічного характеру. Якщо крім традиційних тригерів ДВЗ в акушерстві (попадання в кровотік тканинного тромбoplastину, навколоплідних вод, продуктів розпаду тканин, пошкодження ендотелію

в результаті циркуляції імунних комплексів, бактеріальних і вірусних інфекцій та ін.) має місце генетично зумовлена або придбана тромбофілія (АФС), прогноз набагато погіршується, а ризик реалізації порушень гемостазу у вигляді тромбоеморагічних ускладнень близький до 100%.

У хворих з різними за походженням варіантами ДВЗ-синдрому в процесі його формування і розвитку відзначається ряд принципових закономірностей: настання фази гіперкоагуляції, прогресуюче виснаження основних факторів системи гемостазу. ДВЗ-синдром розвивається при багатьох захворюваннях і практично при всіх термінальних станах в результаті появи в кровотоці тканинного тромбoplastину. Після активації коагуляції і початку системного утворення тромбіну і плазміну, патофізіологічні механізми ДВЗ при різних патологічних станах відбуваються однаково. Пускові фактори ДВЗ-синдрому можна розділити на три групи: 1) фактори, що запускають зовнішній каскад згортання крові; 2) фактори, що запускають внутрішній механізм; 3) комбінована дія всіх пускових чинників.

Етіологічні чинники, які запускають каскад згортання: важкі форми гестозу; ПВНРП; емболія навколоплідними водами, шок геморагічний, анафілактичний, септичний, сепсис; септичний аборт, захворювання серцево-судинної системи, нирок, печінки; цукровий діабет, резус-конфлікт; переливання несумісної крові; синдром масивної гемотрансфузії, внутрішньоутробна загибель плода, операція кесарів розтин, позаматкова вагітність. Ці стани призводять до гіпоксії тканин і метаболічного ацидозу, що, в свою чергу, викликає активацію кров'яного і тканинного тромбoplastину.

Основні механізми патогенезу ДВЗ-синдрому: Пошкодження тканин. Надходження прокоагулянтів (тканинної фактор) в системний кровотік запускають каскад реакцій системи згортання крові, перш за все завдяки активації VII фактора відбувається утворення активного тромбoplastину (найдовша фаза гемостазу) за участю плазмових (XII, XI, IX, VIII, X, IV, V) і тромбоцитарних факторів. Пошкодження ендотелію. Призводить до оголення колагену і субендотеліальної зони, активації факторів згортання контактної фази і тромбоцитів. Це веде до надмірного переходу протромбіну в тромбін придії активного тромбoplastину та іонів кальцію (фактор IV). Пошкодження тромбоцитів і макрофагів. Безпосередня стимуляція тромбоцитів призводить до утворення внутрішньосудинних тромбоцитарних мікроагрегатів і фібрин-полімеру. Тромбін за участю іонів кальцію (Фактор IV) і фактора тромбоцитів переводить фібриноген в фібрин-мономер. У свою чергу, фібрин-мономер при дії VIII фактора плазми і тромбостарного фактора II перетворюється на нерозчинні нитки фібрину-полімеру. Активація системи згортання крові будь-якого походження призводить до надмірного утворення тромбіну і плазміну, дія яких обумовлює прояви ДВЗ-синдрому. Утворення тромбіну на ранніх стадіях ДВЗ сприяє появі великих розчинних комплексів фібрин-фібриноген і утворенню фібринових мікротромбів, що викликають обструкцію мікроциркуляторного русла і ПОН. Важливу роль у розвитку «сладж-феномена» відіграють зниження швидкості кровотоку і збільшення в'язкості крові. При зниженні швидкості течії крові відбувається її «розшарування» на плазму і еритроцити. При цьому еритроцити втрачають здатність до пересування і скупчуються у вигляді повільно циркулюючих утворень, відбувається їх стаз, агрегація, лізис і вивільнення кров'яного

тромбопластину. Надходження в кровотік тромбопластину запускає процес внутрішньосудинного згортання крові. При цьому випадають нитки фібрину, якіогортають скупчення еритроцитів, утворюючи «сладж-феномен», що ще більше порушує стан мікроциркуляції.

За клінічним перебігом розрізняють:

- блискавичний – від 1–2 години (емболія амніотичною рідиною) до 1 доби (септичний шок);
- гострий – від 1 доби до 1тижня (масивна крововтрата);
- підгострий –від 1тижня до 1 місяця (сепсис, прееклампсія);
- хронічний – від 1 місяця до 1 року (злаякісні новоутворення тощо).

У акушерстві представлені майже всі основні порушення згортання крові, характерні для тієї чи іншої форми ДВЗ-синдрому. При активації гіперкоагуляції по зовнішньому шляху згортання спостерігається швидкий розвиток клінічнихсимптомів, виникають особливо важкі форми ДВЗ-синдрому (блискавична, гостра). Активация по внутрішньому шляхувідрізняється розтягнутою за часом клінічною картиною (хронічний ДВЗ-синдром).Блискавична форма найчастіше зустрічається при такій акушерській патології, як ТЕЛА, емболія навколоплідними водами, тромбозбрюжової артерії.Гостра форма розвивається при емболії навколоплідними водами, ПВНRP, еклампсії, розриві матки, хоріоамніоніті під час пологів, шоцібудь-якого походження, масивній крововтраті і стрімких пологах. До гострої форми ДВЗ-синдрому слід віднести і еклампсію.Підгостра форма (прееклампсія) не тривала (кілька годин або хвилин). Вона або переходить вхронічну, або реалізується в гостру форму. Для підгострої форми ДВЗ-синдрому характерна наявність високогоАТ (180/120 мм рт.ст. і вище), олігурії або анурії, геморагій (петехій), неврологічних проявів (головний біль, порушення зору).Хронічна форма розвивається при тривалому перебігупрееклампсії, тривалому знаходженні мертвого плоду вматці, іммуноконфліктной вагітності, прогресуючої ниркової недостатності і ряді інших акушерських ускладнень. Клінічнадіагностика цієї форми не завжди можлива через стертою симптоматики, високих функціональних резервів ікомпенсаторно-приспосувальних можливостей організму. Хронічний ДВЗ-синдром може існувати тижні місяці. Активация тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу не переходить межі споживання. Фактори, які витрачаються в процесі внутрішньосудинного тромбоутворення, активно синтезуються печінкою, і в плазмікрові відновлюється їх концентрація. Тільки при впливі провокуючого фактора (пологи, стрес, біль, соматичне захворювання, операція) настає стадія декомпенсації. В цьому випадку хронічний ДВЗ-синдромстрімко переходить в підгостру і далі в гостру форму, реалізуючись в один зі своїх типових випадків(тромбоз, геморагічний синдром, ПОН).

ДВЗ-синдром характеризується стадійністю розвитку.

I стадія – гіперкоагуляція;

II стадія – гіпокоагуляція без генералізованої активації фібринолізу;

III стадія- гіпокоагуляція з генералізованою активацією фібринолізу;

IV стадія – повне незгортання крові.

Діагностика ДВЗ- синдрому базується на аналізі та оцінці клінічноїіситуації з точки зору вірогідності розвитку цього патологічного стану.. Пріоритет мають клінічна оцінка ситуації та лабораторна діагностика ДВЗ-синдрому, оскільки вони забезпечують раннє та об'єктивне його виявлення і, відповідно, ефективне ліку-

вання. Оцінка стану гемостазу (визначення стадії та гостроти процесу) та урахування клінічних проявів ДВЗ синдрому необхідні для вибору тактики етіотропної та патогенетичної терапії, включаючи корекцію гемостазу.Тривалість клінічних проявів ДВС-синдрому може бути більше 7–9 ч. Зміни в системі гемокоагуляції, що визначаються за допомогою лабораторних методів, зберігаються довше, ніж клінічні. Тому лабораторна діагностика ДВС-синдрому має першорядне значення, саме вона дозволяє більш точно встановити ступінь і форму синдрому, а також обрати правильну тактику лікування.

Таблиця 4.

#### Основні клініко-лабораторні ознаки стадій ДВЗ-синдрому

Стадії ДВЗ-синдрому	Клініко-лабораторні прояви
I – гіперкоагуляція	Кров із матки згортається на 3-й хв. і швидше Згортання венозної крові нормальне Хронометрична гіперкоагуляція Етаноловий тест (ЕТ) (+) Гіперагрегація тромбоцитів АРАСНЕ II < 20 балів ГРДС I–\$5I стадії
II – гіпокоагуляція без генералізованої активації фібринолізу	Кров із матки згортається уповільнено більше ніж за 10 хв. Петехіальний тип кровоточивості Хронометрична гіперкоагуляція, згусток крихкий АРАСНЕ II 20–25 балів ГРДС II–\$5V стадія
III – гіпокоагуляція з генералізованою активацією фібринолізу	Кров із матки не згортається Кров із вени згортається досить повільно, згусток швидко лізується Змішаний тип кровоточивості Хронометрична гіпокоагуляція АРАСНЕ II 25–30 балів ГРДС II–\$5V стадія
IV – повне незгортання крові	Тотальна геморагія Кров із матки та вени не згортається Відсутність потенціальної гіперкоагуляції Виражена хронометрична гіпокоагуляція АРАСНЕ II > 30 балів ГРДС III–\$5V стадія

#### I стадія – гіперкоагуляція

У залежності від клініки та тяжкості перебігу основного захворювання у цій стадії ДВЗ-синдрому можуть спостерігатися клінічні ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), починаючи від легких стадій і закінчуючи найтяжчими, при яких навіть застосуванням сучасних методів респіраторної підтримки не вдається забезпечити адекватний газообмін у легенях.

Наслідками гіперкоагуляції можуть бути:

- поява або прогресування фето-плацентарної недостатності;
- поглиблення тяжкості гестозу;
- зниження матково-плацентарного кровотоку, формування у плаценті зон інфаркту та підвищення вірогідності її відшарування;
- посилення анемії;
- розвиток дихальної недостатності за рахунок прогресування ГРДС;
- порушення гемодинаміки із розвитком симптомів централізації кровообігу;
- розвиток енцефалопатії.

Поява у крові активованих факторів тромбіну призводить до скорочення часу згортання (проба Лі-Уайта, активованого часу згортання крові (АЧЗК), активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ), активованого часу рекальцифікації (АЧР) (таблиця 2). Виникнення кровотечі у цій стадії не пов'язане з порушеннями згортання крові.

### **II стадія – гіпокоагуляція без генералізованої активації фібринолізу**

У залежності від основної нозологічної форми захворювання клінічна картина, яка характерна для цієї стадії, може бути достатньо різноманітною.

Характерно: петехіальний тип кровоточивості, відстрочена за часом кровоточивість з місць ін'єкцій, післяопераційної рани та матки, що обумовлено початковими розладами у системі гемокоагуляції.

У цій стадії кров згортається швидко, але згусток дуже крихкий за рахунок великої кількості у ньому продуктів деградації фібрину (ПДФ), які мають антикоагулянтні властивості.

### **III стадія – гіпокоагуляція з генералізованою активацією фібринолізу**

У всіх хворих має місце петехіально-плямистий тип кровоточивості: екхімози, петехії на шкірі та слизових оболонках, кровотеча із місць ін'єкцій та утворення на їх місці гематом, тривала кровотеча із матки, післяопераційної рани, кровотеча в черевну порожнину та заочеревинний простір, що обумовлено порушеннями гемостазу. У результаті ішемії та порушення проникності капілярів стінок кишківника, шлунка розвивається шлунково-кишкова кровотеча. Кров, яка витікає, ще може утворювати згустки, але вони швидко лізуються.

З'являються ознаки синдрому поліорганної недостатності.

Розвивається тромбоцитопенія з тромбоцитопатією. Гіпокоагуляція виникає внаслідок блокування переходу фібриногену у фібрин великою кількістю продуктів деградації фібрину. Анемія пов'язана із внутрішньосудинним гемолізом.

### **IV стадія – повне незгортання крові**

Стан хворих вкрай тяжкий або термінальний за рахунок синдрому поліорганної недостатності: артеріальна гіпотензія, яка погано піддається корекції, критичні розлади дихання та газообміну, порушення свідомості до коматозного стану, оліго- або анурія на фоні масивної кровотечі.

Кровоточивість змішаного типу: профузна кровотеча із тканин, шлунково-кишкового тракту, трахеобронхіального дерева, макрогематурія.

Основними лабораторними показниками необхідними для встановлення діагнозу ДВЗ-синдрому й визначення його стадії є час згортання крові за Лі-Уайтом, активований час згортання крові (АЧЗК), активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), протромбіновий час (ПЧ), вміст фібриногену в плазмі, продукти деградації фібрину, кількість тромбоцитів, ПТІ, МНВ, Д-димер.

Час згортання крові за Лі-Уайтом – у нормі 6–9 хв.

Активований час згортання крові (АЧЗК) – в нормі становить 2–2,5 хв. Тест свідчить про гіпер- або гіпокоагуляційні зрушення і застосовується для контролю проведення гепаринотерапії (С).

Активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ) (норма 25–40 с) – визначає дефіцит факторів внутрішнього механізму згортання, таких як XII, XI, IX, VIII, а також присутність у крові їх інгібітору (гепарину). У цих випадках спостерігається збільшення АЧТЧ. Скорочення АЧТЧ вказує на гіперкоагуляцію (В).

Тромбіновий час (ТЧ) (норма 16–20 с.) – характеризує швидкість переходу фібриногену у фібрин. Збільшення ТЧ може бути обумовлено гіпофібриногенемією, дисфібриногенемією, підвищеним вмістом у плазмі ПДФ або присутністю прямих антикоагулянтів (В).

Протромбіновий час (ПЧ) (норма 11–12 с.) визначає активність або дефіцит факторів протромбінового комплексу (V, VII, X, II) зовнішнього механізму коагуляції. Подовження протромбінового часу при нормальному тромбіновому часу вказує на пригнічення зовнішнього механізму згортання крові, тобто дефіцит V і II факторів (В).

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення. МНВ- співвідношення протромбінового часу обстежуваного до стандартного (контрольного) протромбінового часу (0,8–1,2). Критичним є збільшення МНВ – 1,5.

Д-димер – продукт деградації нерозчинного фібрину під дією плазміну. Його концентрація прямо пропорційна активності фібринолізу та кількості фібрину, що лізується. Рівень Д-димеру дозволяє судити про наявність процесу тромбоутворення і активності фібринолізу. Вміст Д-димера вкінці першого триместру не перевищує 0,75 мкг / мл. У другому триместрі збільшується до 0,9 мкг / мл, а у третьому триместрі нормальною є концентрація нижче 1,5 мкг / мл.

Вміст фібриногену в плазмі (норма 2,0–4,5 г/л). Зниження фібриногену спостерігається при прогресуванні ДВЗ-синдрому, лікуванні фібринолітичними препаратами, або вродженій гіпо- і дисфібриногенемії (В).

Продукти деградації фібрину (норма менше 20 нг/л). Їх підвищення свідчить про прогресування внутрішньосудинного згортання і активацію фібринолізу (В).

Кількість тромбоцитів (норма 150–300 тис.\*10<sup>9</sup>/л). Зменшення їх вмісту свідчить про виснаження тромбоцитарної ланки гемостазу і розвиток коагулопатії споживання (В). Важливим методом дослідження при критичних станах в акушерстві, які супроводжуються порушеннями в системі гемостазу, є тромбоеластографія (ТЕГ) (рівень доказовості рекомендацій D, ASA- рівень A3, European guideline – рівень C1, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – сильна рекомендація). Тромбоеластографія – графічна реєстрація гіпо-нормо-або гіперкоагуляції.

Таблиця 5.

Стадії ДВЗ	Основні лабораторні показники						
	Час згортання крові за Лі-Уайтом, хв.	Спонтанний лізис згустку	АЧТ Ч, с	Число тромбоцитів*10 <sup>9</sup> /л	Протромбіновий час, с	Тромбіновий час, с	Фібриноген, г/л
I.	< 5	немає	< 30	175 -425	< 10	< 24	> 5
II.	5-12	немає	< 30	100-150	12-15	> 60	1,5-3,0
III.	> 12	швидкий	60-80	50-100	15-18	> 100	0,5-1,5
IV.	> 60	згусток не утворюється	> 80	< 50	> 18	> 180	Не визначається або сліди
<b>Норма</b>	6-9	немає	30-40	150-300	11-12	16 - 20	2,0 - 4,5

Для спрощеної діагностики ДВЗ-синдрому пропонується використання простих гемостазіологічних тестів

Таблиця 22.

Бали	0	1	2	3
Тромбоцити x 10 <sup>9</sup> /л	>100	50-100	<50	<50
ПТТ%	>70	40-70	<40	<40
Фібриноген г/л	>1,5	≤ 1	0,5-1	< 0,5
D-дімер мкг/мл	<1,5	1,5-2	2-5	>5

Діагноз ДВЗ-синдрому виставляється якщо сумарна оцінка балів більше 5.

Профілактика ДВЗ-синдрому включає адекватне, своєчасне лікування та профілактику станів, які спричинюють розвиток ДВЗ-синдрому. Необхідна своєчасна оцінка крововтрати, адекватне відновлення ОЦК кристалоїдними і колоїдними розчинами. З колоїдних розчинів перевагу віддають препаратам желатини, за їх відсутності – похідним гідроксиетилкрохмалю 130/0,42 (С). Не застосовують реополіглюкин (В). Системно не використовують препарати, які підвищують коагуляційний потенціал крові (етамзилат та ін.) (С). Без суворих показань не застосовують препарати, які викликають тромбоцитопенію або порушують функцію тромбоцитів (гепарин, реополіглюкин, дипіридамо́л) (С). Сьогодні існують докази, що одноразове введення гіперосмотичних розчинів (4 мл/кг) сприяє гіршому утворенню згустку, ніж традиційне лікування гіповолемії колоїдами. За показаннями хірургічне втручання виконують своєчасно і у повному обсязі (екстирпація матки) та в максимально короткі терміни. При продовженні кровотечі – перев'язка внутрішньої клубової артерії.

У переважній більшості випадків причина коагулопатії – масивна крововтрата, і як наслідок її інтенсивної терапії плазмозамінниками, коагулопатія розведення (дилуція факторів згортання крові). Мікротромбоз і поліорганна недостатність спочатку відсутні і для їх розвитку потрібні додаткові чинники: тривалий шок, централізація кровообігу, гіпоксія, ацидоз, гіпотермія, гемоліз і т.д. За умови своєчасного ефективного хірургічного гемостазу заміщення компонентів системи

згортання (тромбоцити, плазмові фактори) як правило, забезпечує корекцію коагулопатії без розвитку поліорганної недостатності.

Лікування пацієток з ДВЗ-синдром базується на наступних принципах:

- Етіотропна терапія;
  - Посиндромна терапія – підтримання основних параметрів гомеостазу етиотропна терапія – усунення дії причинного фактора, асоційованого з розвитком ДВЗ;
  - Корекція порушень гемостазу
- Основні принципи лікувальних заходів:
- пріоритетність корекції гемостазу;
  - максимально ранній початок;
  - відповідність об'єму корекції гемостазу вираженості проявів коагуляційних порушень;
  - максимальна інтенсивність впливу на гемостаз;
  - своєчасна корекція у відповідності динаміки ДВЗ-синдром з урахуванням передньої гемостатичної терапії;

Лікувальні заходи включають: лікування основного захворювання, що спричинило розвиток ДВЗ-синдрому; відновлення коагуляційного потенціалу крові і корекція коагулопатії споживання; інтенсивна гемостатична і коригуюча гемостаз терапія; місцева зупинка кровотечі; лікування синдрому поліорганної недостатності.

Лікування основного захворювання, що спричинило розвиток ДВЗ-синдрому передбачає хірургічне втручання, проведення медикаментозної та інфузійної терапії. Відновлення коагуляційного потенціалу крові і корекція коагулопатії споживання, гемостатична та коригуюча гемостаз терапія здійснюється препаратами свіжозамороженої плазми, кріопреципітату або концентрату фібриногену, тромбоконцентрату, концентрату протромбінового комплексу, рекомбінантного VIIa фактора, антифібринолітиками. Свіжозаморожена плазма застосовується у дозі до 15–20 мл/кг на добу внутрішньовенно струминно за 4–6 введень. Слід пам'ятати про можливість розвитку TRALI-синдрому. Трансфузію свіжозамороженої плазми призначають якщо АЧТЧ або протромбіновий час > у 1.5 рази за норму (В).

Свіжозаморожена плазма і тромбоцити показані, коли є підтверджений багатфакторний дефіцит коагуляції, асоційований з кровотечею та / або ДВЗ (В). Кріопреципітат або концентрат фібриногену може бути показаний, якщо рівень фібриногену плазми – менше 1 г / л, хоча немає встановленого порогу для клінічно значущої гіпофібриногенемії (ІІв).

Свіжозаморожена плазма не повинна використовуватися для корекції підвищеного часу згортання у пацієток ВРІТ; воно повинно корегуватися вітаміном К (ступінь рекомендації В, рівень доказовості ІІа).

Тромбоконцентрат використовують у разі зниження тромбоцитів менше 50\*10<sup>9</sup>/л. Дозу тромбоконцентрату обирають у залежності від клінічної ситуації(В).

Якщо переливання СЗП не представляється можливим пацієнтам через перевантаження рідиною, необхідно розглянути можливість використання концентрату протромбінового комплексу.

**Тактика корекції клінічних та лабораторних показників коагулопатії і ДВЗ-синдрому**

Зміна показників	Значення	Корекція	Цільове значення
<b>Тромбоцити менше 50*10<sup>9</sup>/л</b>	Основний компонент тромба	Тромбомаса Тромбоконцентрат	Більше 50*10 <sup>9</sup> /л
<b>Фібриноген менше 1,0 г/л</b>	Основний компонент тромба	Концентрат фібриногена, кріопреципітат, СЗП	Більше 1,0 г/л Оптимально більше 2,0 г/л
<b>АЧТЧ більше 1,5 від норми</b>	Зниження рівня факторів внутрішнього шляху. Дія гепарина.	СЗП, фактор VII Інактивація гепарина протаміна сульфатом	Норма
<b>МНВ більше 1,5 від норми</b>	Зниження рівня факторів зовнішнього шляху.	СЗП, концентрат факторів протромбінового комплексу, фактор VII	Не більше 1,3
<b>Гіпокоагуляція на ТЕГ</b>	Дефіцит тромбоцитів і/або факторів згортання крові.	Всі компоненти крові. Антифібринолітики	Нормо- або гіперкоагуляція
<b>Дифузна кровоточивість</b>	Дія дезагрегантів або антикоагулянтів		Зупинка кровоточивості

Таблиця 24.

**Дози препаратів для забезпечення консервативного гемостазу при гострих порушеннях в системі гемостазу**

Препарат	Доза	Рівень доказовості рекомендацій
<b>Свіжозаморожена плазма</b>	15–20 мл/кг маси тіла	RCOG – рівень D, ASA – рівень A3 European guideline – рівень C1
<b>Кріопреципітат</b>	1 доза на 10 кг маси тіла	RCOG – рівень D, ASA – рівень A3 European guideline – рівень C1
<b>Тромбоцитарна маса</b>	1 доза на 10 кг маси тіла	RCOG – рівень D, ASA – рівень A3 European guideline – рівень C1
<b>Тромбоконцентрат</b>	1–2 дози	
<b>Концентрат протромбінового комплексу</b>	При гострій кровотечі 50 МЕ/кг, при відсутності ефекта протягом 20 хв ввести повторно в тій же дозі.	RCOG – рівень D, ASA – рівень A3 European guideline – рівень C2
<b>Рекомбінантний активований фактор VII</b>	90–110 мкг/кг, при необхідності повторити кожні 3 год	RCOG – рівень D, ASA – рівень A1 European guideline – C2
<b>Транексамова кислота</b>	15 мг/кг в/в із наступною постійною інфузією до зупинки кровотечі	ASA – урвень A2-B WHO – слабка рекомендація European guideline – рівень A1

Враховуючи швидкість переходу стадії гіперкоагуляції у стадію гіпокоагуляції, при відсутності можливості чіткої лабораторної діагностики стадії ДВЗ-синдрому від рутинного застосування гепарину слід відмовитися (С).

За відсутності повноцінного гемостатичного ефекту багатокомпонентної замісної терапії (продовження кровотечі), або наявності лабораторних ознак коагулопатії, що зберігається (гіпокоагуляція, дефіцит факторів згортання, гіперфібриноліз), а також у зв'язку з ризиком розвитку пов'язаного з масивною трансфузією плазми гострого ушкодження легень (TRALI-синдрому) необхідно введення концентрату протромбінового комплексу в дозі 20–30 МО/кг (але не більше 3000МО за одно введення) внутрішньовенно (розчин 25 МО/мл) з швидкістю 1–3 мл/хв (Grade C, рівень IV). Рекомбінантного VIIa фактора застосовують у дозі 90 мкг (4,5–5 КОД)/кг внутрішньовенно струминно впродовж 2–5 хвилин кожні 30 хв – 2 години до зупинки кровотечі. Препарат вводять за умови досягнення хоча б мінімального ефекту від замісної терапії (фібриноген  $\geq 0,5$  г/л; тромбоцитів  $\geq 50 \times 10^9$ /л, на фоні рН крові  $\geq 7,2$ ). (Grade C, рівень IV). Рекомбінантні фактори і концентрати факторів згортання крові мають ряд переваг перед СЗП, а саме: можливість негайного введення (випереджає ефект СЗП на 30–40 хв), імунологічна і інфекційна безпека, зменшується кількість препаратів замісної терапії (СЗП, кріопреципітат, тромбоцитарна маса, еритроцити), зниження частоти посттрансфузійного пошкодження легенів (TRALI), вводяться фізіологічні антикоагулянти в мінімальних дозах, що особливо важливо при «невяному» ДВЗ-синдромі з переважанням клініки.

Пацієнти з ДВЗ, або ознаками первинного гіперфібринолізу і кровотечею потребують введення транексамової кислоти (15–20 мг/кг кожні 8 год) (Grade C, рівень IV). Введення транексамової кислоти необхідно починати як можна раніше, ще до лабораторного підтвердження коагулопатії. Гальмування фібринолітичної активності досягають введенням її інгібіторів тваринного походження, наприклад аprotиніну. Препарати аprotиніну вводять у дозі до 1 000 000 АТО внутрішньовенно болюсно, потім крапельно з швидкістю до 140 000 АТО/год до зупинки кровотечі. Широкий спектр антипротеазної активності препаратів аprotиніну вимагає необхідність застосування при ДВЗ їх максимальних дозувань.

При рівні кальцію менше 0,8–0,9 ммоль/л рекомендовано введення кальцію глюконату (10–20 мл) або кальцію хлориду (5 мл).

Місцева зупинка кровотечі із раньової поверхні проводиться у всіх випадках. Досягається різними методами та способами: коагуляцією, перев'язкою судин, тампонадою рани, застосуванням місцевих гемостатичних засобів.

При масивній крововтраті компоненти крові «еритроцити: СЗП: тромбоцити: кріопреципітат» необхідно вводити в співвідношенні 1: 1: 1: 1. У крайніх невідкладних випадках (подальше прогресування гіпокоагуляції, кровотечі (Hb < 60 г/л, Ht < 0,25 л/л), тільки за життєвих показань у відповідності до рішення консилиуму, згоди хворої або її родичів (за наявності умови) та у разі відсутності препаратів чи компонентів крові у медичній установі і на станції (пункті) переливання крові, можливо введення теплої донорської крові у половинній дозі від обсягу крововтрати (С).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 березня 2014 № 205 «Акушерські кровотечі».
2. Габа Д. М., Фиш К. Д., Хауард С. К. Критические ситуации в анестезиологии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 440 с.
3. A Comprehensive Textbook of Postpartum Hemorrhage An Essential Clinical Reference for Effective Management 2nd Ed. /Edit.: S. Arulkumaran, M. Karoshi, L. G. Keith, A. B. Lalondé, Ch. B-Lynch-The Global Library of Women's Medicine-Sapiens Publishin-2012–654 p
4. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB, Grotegut CA, Halimeh S, Herman JH, Hofer S, James AH, Kouides PA, Paidas MJ, Peyvandi F, Winikoff R. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion*. 2014 Jul;54(7):1756–68.
5. Allard S, Green L, Hunt BJ. How we manage the haematological aspects of major obstetric haemorrhage. *Br J Haematol*. 2014Jan;164(2):177–88
6. Álvarez P, Carrasco R, Romero-Dapueto C, Castillo RL. Transfusion-Related Acute Lung Injured (TRALI): Current Concepts. *Open Respir Med J*. 2015 Jun 26;9:92–6
7. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management\*. *Anesthesiology*. 2015 Feb;122(2):241–75.
8. Ausset S, Glassberg E, Nadler R, Sunde G, Cap AP, Hoffmann C, Plang S, Sailliol A. Tranexamic acid as part of remote damage-control resuscitation in the prehospital setting: A critical appraisal of the medical literature and available alternatives. *J TraumaAcuteCareSurg*. 2015 Jun;78(6 Suppl 1): S70–5.
9. Ball C. G. Damage control resuscitation: history, theory and technique. *Can J Surg*. 2014 Feb;57(1):55–60
10. Basaranoğlu S, Evsen MS, Ağaçayak E, Deregözü A, Tunç SY, Yılmaz Z, Yıldırım Y, Sak ME, Yıldırım ZB, Kavak GÖ, Gül T. Evaluation of Obstetrical Patients with Disseminated Intravascular Coagulopathy – Tertiary Center Experience. *J MaternFetalNeonatalMed*. 2015 Oct 29:1–20.
11. Benes J, Zatloukal J, Kletecka J. Viscoelastic Methods of Blood Clotting Assessment -A Multidisciplinary Review. *FrontMed (Lausanne)*. 2015 Sep14;2:62.
12. Benedetti T. J. Obstetric Hemorrhage // S. G. Gabbe Obstetrics – normal and problem pregnancies, 4th ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002.
13. B-Lynch C., Keith L. G., Lalonde A. B., Karoshi M. A textbook of postpartum hemorrhage. – Duncow: Sapiens Publishing, 2006. – P. 468.
14. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. *World JGastroenterol*. 2015 Sep 21;21(35):10062–71.
15. Bolliger D, Mauermann E, Tanaka KA. Thresholds for Perioperative Administration of Hemostatic Blood Components and Coagulation Factor Concentrates: An Unmet Medical Need. *J CardiothoracVascAnesth*. 2015 Jun;29(3):768–76. doi:10.1053/j.jvca.2015.02.023.
16. Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015Jun;28(3):275–84.
17. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illloh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 3;157(1):49–58.
18. Chestnut's Obstetric anesthesia: principles and practice/David H. Chestnut e al. – 5th ed. – Elsevier Science – 2014–1304p.
19. Clevenger B, Mallett SV. Intraoperative management of coagulation. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2014May;75(5): C76–9.
20. Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015 Jan;70 Suppl 1:78–86
21. Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated Intravascular Coagulation Syndromes in Obstetrics. *Obstet Gynecol*. 2015 Nov;126(5):999–1011.
22. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, Rouse DJ. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2015Jul;213(1):76.e1–10.
23. Jadon A, Bagai R. Blood transfusion practices in obstetric anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2014Sep;58(5):629–36.
24. Johansen ME. Hemostasis and endothelial damage during sepsis. *Dan Med J*. 2015 Aug;62(8): B5135
25. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, Cipolle MD, Cohn CS, Fung MK, Grossman BJ, Mintz PD, O'Malley BA, Sesok-Pizzini DA, Shander A, Stack GE, Webert KE, Weinstein R, Welch BG, Whitman GJ, Wong EC, Tobian AA; AABB. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162(3):205–13.
26. Kawahara Y, Watanabe Y, Tomoda Y, Kino S. Contribution of central hospital laboratory to critical bleeding. *Rinsho Byori*. 2014 Dec;62(12):1286–94.
27. Kobayashi T. Obstetrical disseminated intravascular coagulation score. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Jun;40(6):1500–6.
28. Kozek-Langenecker SA. Coagulation and transfusion in the postoperative bleeding patient. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Aug;20(4):460–6.
29. Kurosawa S, Stearns-Kurosawa DJ. Complement, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2014 Dec 31;2(1):65.
30. Kury FS, Cimino JJ. Computationally Comparing and Analyzing All Published Scoring Systems for Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216:956. Lee R. I. a. White P. D. A clinical study of the coagulation time of blood, *Amer. J. med. Sci.*, v. 145, p. 495, 1913.
31. Levi M, Hunt BJ. A critical appraisal of point-of-care coagulation testing in critically ill patients. *J Thromb Haemost*. 2015 Sep 2. Li BQ, Sun HC. Research progress of acute coagulopathy of trauma-shock. *Chin J Traumatol*. 2015 Apr 1;18(2):95–7.
32. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, Gorlin JB, Lagrew DC, Levy BS; National Partnership for Maternal Safety; Council on Patient Safety in Women's Health Care. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Obstetric Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2015Jul;126(1):155–62.
33. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, Gorlin JB, Lagrew DC, Levy BS; National Partnership for Maternal Safety; Council for Patient Safety in Women's Health Care. National Partnership for Maternal Safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. *Anesth Analg*. 2015 Jul;121(1):142–8

35. Mallett SV, Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis. *Anaesthesia*. 2015 Jan;70 Suppl1:73-7
36. Ortmann E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth*. 2013 Oct;111(4):549-63
37. Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. An Update on the use of Massive Transfusion Protocols in Obstetrics. *Am J ObstetGynecol*. 2015 Sep 5. pii: S0002-9378(15)01016-9.
38. Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J ObstetGynecol*. 2015 Sep5.
39. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Antepartum Haemorrhage Green-top Guideline No. 63 November 2011
40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 47 Blood Transfusion in Obstetrics- May2015
41. Schorn MN, Phillippi JC. Volume replacement following severe postpartum hemorrhage. *J Midwifery Womens Health*. 2014 May-Jun;59(3):336-43. Schweisfurth H, Sopivnik I, Moog R. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Pneumologie*. 2014 Sep;68(9):599-603
42. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Sep;41(6):650-8.
43. Sentilhes L, Daniel V, Darsonval A, Deruelle P, Vardon D, Perrotin F, Le Ray C, Senat MV, Winer N, Maillard F, Deneux-Tharoux C. Study protocol. TRAAP -TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Jun 14;15:135. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015 Apr;28(2):227-36
44. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. *Thromb Haemost*. 2015 Aug 31;114(3):537-45
45. Fujitani S, Baldisseri M. R. Hemodynamic assessment in a pregnant and peripartum patient // *Crit Care Med*. - 2005. - N33(Suppl.). - P. 354-361.
46. Jones A. E., Kline J. A. Shock // *J. A. Marx Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. - 6th ed. - Philadelphia, Mosby, 2006.
47. Martel M. J. et al. Hemorrhagic shock. SOGC Clinical practice guidelines // *J. Obstet. Gynaecol*. - 2002. - N24(6). - P. 504-511.
48. Vishnu P, Aboulafla DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *Br J Haematol*. 2015 Oct9.
49. Vymazal T. Massive hemorrhage management-a best evidence topic report. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jul 27;11:1107-11.
50. Wali A., Suresh M. S., Gregg A. R. Antepartum hemorrhage / S. Datta. Anesthetic and obstetric management of high-risk pregnancy. - 3rd ed. - New York, Springer-Verlag, 2004.
51. Wada H, Matsumoto T, Aota T, Yamashita Y. Progress in diagnosis and treatment for disseminated intravascular coagulation. *Rinsho Ketsueki*. 2015 Feb;56(2):169-76.
52. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, Hatada T. Disseminated intravascular coagulation: testing and diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2014 Sep 25;436:130-4.
53. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfus Med Rev*. 2014 Jul;28(3):107-13
54. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, Misso K, Ross J, Severens J, Kleijnen J. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015 Jul;19(58):1-228,
55. WHO Guidelines for the Management of Postpartum Haemorrhage and Retained Placenta. Geneva: World Health Organization; 2009.
56. Yamaura K. Perioperative management of blood coagulation - monitoring of coagulation disorder and fibrinolysis. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2014 Mar;105(3):67-73
57. Yoshihara M, Uno K, Tano S, Mayama M, Ukai M, Kondo S, Kokabu T, Kishigami Y, Oguchi H. The efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for obstetric disseminated intravascular coagulation: a retrospective study. *Crit Care*. 2015 Oct 20;19(1):369

## МІСЦЕ ТРАНЕКСАМОВОЇ КИСЛОТИ В СУЧАСНОМУ АКУШЕРСТВІ

Післяпологові кровотечі є причиною кожної п'ятої материнської смерті (Charbit B. et al., 2007). Частота їх коливається від 3 до 15% всіх пологів. Надмірна крововтрата в пологах призводить до тривалого перебування в стаціонарі, обмежує породіллі в можливостях догляду за новонародженим, стає показанням до гемотрансфузії, причиною тяжкої анемії в післяпологовому періоді. Причини післяпологової кровотечі можна представити мнемонічною схемою 4Т – порушення тону мати, залишки тканини в матці (неправильне прикріплення плаценти та порушення народження посліду), травма мати або пологових шляхів та порушення кількості та функціональної спроможності тромбіну, тобто коагулопатія.

Алгоритм надання допомоги при акушерських кровотечах класично передбачає виявлення причини – травми, зниженого тону або порушення відділення та народження плаценти. Розлади коагуляції в таких ситуаціях рідко розглядають як первинну причину кровотечі (за виключенням пологів на тлі пізнього гестозу), тому традиційно препарати, які впливають на гемостаз, підключали до лікування лише у випадку загрози ДВЗ-синдрому. Моментом зміни поглядів на це стала публікація Charbit B. et al. (2007), яка показала, що зменшення кількості фібриногену на початку кровотечі є несприятливим прогностичним чинником з точки зору набуття нею тяжкої форми. Крім того, травмування тканин, що часто супроводжує патологічні пологи та власне надання медичної допомоги при акушерській кровотечі, порушує баланс чинників гемостазу в бік активації фібринолізу (Levi J., 2010). Фібриноліз тромбу, що формується, зазвичай супроводжує післяпологову кровотечу та є важливим механізмом, що сприяє її продовженню та переходу на неконтрольований рівень.

Зупинка кровотечі після пологів відбувається із залученням кількох механізмів: потужного скорочення мати, підвищення активності тромбоцитів та плазменних прокоагулянтних факторів, що закономірно супроводжується підвищенням активності фібринолізу. Ефективний вплив на перший механізм шляхом активного ведення третього періоду пологів продемонстровано з надзвичайно високим рівнем доказовості. Про значення балансу процесів коагуляції та фібринолізу в припиненні втрати крові з післяпологової мати свідчить вже згадане дослідження Charbit B. et al. (2007). Транексамова кислота є інгібітором фібринолізу, механізм дії якого полягає у блокуванні сайтів, що зв'язують лізин в молекулі плазміногену, що попереджує його перетворення на плазміні. Припинення лізису тромбу сприяє припиненню кровотечі, що чинить системну та локальну гемостатичну дію. В аспекті післяпологової кровотечі, коли в організмі жінки активовано значну кількість біологічно активних речовин прозапальної дії, які часто мають каскадоподібні механізми реалізації, важливою є здатність транексамової кислоти впливати на процеси утворення інтерлейкінів та інших цитокінів.

Спроби застосування інгібіторів фібринолізу в хірургії вже мають високий рівень доказовості. Henry D. et al. 2007 року опублікували результати дослідження, яке продемонструвало зменшення об'єму крововтрати, необхідності гемотрансфузії на 39% та ризику смерті від кровотечі у пацієнтів з політравмою на тлі застосування транексамової кислоти. Навіть у разі необхідності гемотрансфузії, її об'єм зменшується в середньому на 1,1 одиницю. Продемонстровано також зменшення ризику необхідності повторної операції через внутрішні кровотечі. Водночас в дослідженні не було виявлено зростання частоти тромботичних ускладнень.

Matteson K. et al. (2013) в систематичному огляді продемонструвала зменшення тривалості на 26% та тяжкості маткової кровотечі на 54% при використанні транексамової кислоти при порівнянні з плацебо. Такий незалежний від хірургічного втручання результат, особливо в аспекті зменшення кровотечі з судин внутрішньої оболонки мати, надихає на вивчення можливостей застосування інгібіторів фібринолізу при післяпологових кровотечах.

В царині акушерства протягом першої декади XXI сторіччя було опубліковано 3 рандомізованих дослідження присвячених можливостям застосування транексамової кислоти для попередження післяпологової кровотечі. Так, Yang H. et al. (2001) досліджував ефективність внутрішньовенного введення 1000 мг препарату в момент народження переднього плечика плода, і продемонстрував зниження об'єму крововтрати та ризику тяжкої післяпологової кровотечі при вагінальних пологах. Так, частка жінок, що втратили в пологах більше 400 мл крові в групі транексамової кислоти була 6,8% проти 25,3% в групі традиційного ведення третього періоду пологів. Проте головним висновком цього та подібних досліджень було твердження про доцільність рутинного призначення транексамової кислоти всім роділлям, що не відповідає сучасним світовим тенденціям щодо демедикалізації пологів.

Щонайменше 2 дослідження було присвячено ефективності профілактики післяпологової кровотечі після розродження шляхом кесарева розтину. Так, K.Gungorduk et al. (2011) показали, що введення 1000 мг транексамової кислоти за 10 хвилин до початку операції дозволяє зменшити об'єм крововтрати від 600,7 мл до 499,9 мл, частку пацієнток з крововтратою понад 1000 мл від 5,8% до 2,1% та необхідність застосування додаткових утеротонічних засобів. Abdel-Abeen H. et al. (2013) виявили не лише зниження об'єму крововтрати після введення транексамової кислоти на початку кесарева розтину, але і підтвердили ефективність профілактичного засобу на підставі даних про вміст гемоглобіну та гематокриту через 24 години після втручання. Жодне із вказаних досліджень не повідомило про наявність побічних ефектів та ускладнень.

Саме з метою вивчення ефективності великих доз транексамової кислоти 2009 року було розпочато міжнародне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження World Maternal Antifibrinolytic Trial (WOMAN). Наразі дослідження перебуває в III фазі, із запланованих 20 000 жінок охоплено 15 000. Дослідження є мультицентровим, до нього залучено 21 географічну точку з країн з різним ступенем економічного розвитку. До дослідження включали породіль, у яких розвинулась післяпологова гіпотонічна кровотеча, об'єм якої перевищив 500 мл після вагінальних пологів та 1000 мл після кесарева розтину. Основній групі, крім всіх заходів зупинки кровотечі, з початком лікування було розпочато інфузію 1 г транексамової кислоти. На разі дослідницька група переконливо стверджує, що застосування інгібітора в комплексній допомозі при акушерській кровотечі дозволило зменшити на 19% материнську смертність внаслідок акушерської кровотечі. У разі застосування транексамової кислоти протягом 3 годин від народження на 31% зменшується материнська післяпологова смертність. Серед задач дослідження, що триває, – підтвердити вплив профілактичного заходу на показники материнської смертності та захворюваності, отримати дані щодо зміни частоти гістеректомії, а також політичне завдання включення транексамової кислоти в якості фармакологічного агента в національні протоколи менеджменту післяпологової кровотечі. В клінічному протоколі України «Акушерські кровотечі»



(Наказ МОЗ України №205 від 24.03.2014) рекомендоване введення 1 г транексамової кислоти в рамках комплексного лікування кровотечі одночасно з утеротоніками.

Питання застосування транексамової кислоти, препарату, що впливає на регуляцію коагуляційного потенціалу, в післяпологовому періоді зазвичай викликає побоювання з точки зору можливих тромботичних ускладнень. Концентрація протромботичних факторів в плазмі залишається високою протягом всього післяпологового періоду, крім того, тромбоутворенню сприяє активація прозапальних чинників в плацентарному ложі. Якщо ризик тромбозу у вагітних є в 10-15 разів вище, ніж у невагітних жінок, то в протягом 6 тижнів після пологів він є більшим, за даними різних авторів, в 25–84 разів. Дослідження з досить високим рівнем доказовості Peitsidis P. et al. (2011) не показало підвищення ризику тромбозів на тлі застосування транексамової кислоти. Поодинокі описані випадки розвитку гострої ниркової недостатності в післяпологовому періоді внаслідок інтрагломерулярного тромбозу було зареєстровано у жінок з іншими потужними чинниками тромбоутворення – лейкомія, пологи на тлі тяжкого гестозу тощо. Тим не менше, основним протипоказанням до застосування транексамової кислоти, крім індивідуальної гіперчутливості, є коагулопатія споживання без значної активації фібринолізу. Тобто питання про застосування препарату в рамках боротьби з акушерською кровотечею треба піднімати до розвитку цього ускладнення.

Розчин транексамової кислоти можна змішувати з розчинами електролітів та амінокислот, декстранами, проте протипоказано додавати до нього препарати крові та розчини пеніцилінів. Із зрозумілих міркувань не можна застосовувати його одночасно з активними протромбіновими комплексами та іншими інгібіторами фібринолізу. Препарат зберігає антифібринолітичну активність в плазмі протягом 7-8 годин, в тканинах – до 17 годин, тобто однократне його введення в рамках боротьби з акушерською кровотечею є достатнім.

На українському ринку транексамова кислота представлена препаратом «Трамікс»® виробництва «Arterium». Вдала форма випуску – 500 мг в ампулі – робить зручним до застосування в умовах надання інтенсивної допомоги. В інструкції до застосування серед перших показань позначено акушерські кровотечі.

Використані джерела:

1. Levy JH, Dutton RP, Hemphill JC, Shander A, Cooper D, Paidas MJ, Kessler CM, Holcomb JB, Lawson JH, Hemostasis Summit Participants: **Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis**. *Anesth Analg* 2010, **110**: 354-364. 10.1213/ANE.0b013e3181c84ba5
2. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D, PPH Study Group: **The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage**. *J Thromb Haemost* 2007, **5**: 266-273. 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.
3. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A, Fergusson D: **Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion**. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, **4**: CD001886.
6. Yang H, Zheng S, Shi C: **[Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood loss: a randomized, comparative, multicenter trial] [in Chinese]**. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001, **36**: 590-592.
7. **WOMAN: reducing maternal deaths with tranexamic acid** // *The Lancet*. – 2017. – Volume 389, No. 10084, p20-81, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31111-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31111-X)
8. Matteson K, Rahn D., Wheeler T, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review // *Obstet Gynecol*. – 2013. – vol. 121. – p.632-43
9. Gungorduk K, Yildirim G, Asıcıoğlu O, Gungorduk O, Sudolmus S, Ark C. Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective caesarean section: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Am J Perinatol*. – 2011. – vol. 28 – p.233-40.
10. Abdel-Aleem H, Alhusaini T, Abdel-Aleem M, Menoufy M, Gülmezoglu A. Effectiveness of tranexamic acid on blood loss in patients undergoing elective caesarean section: randomized clinical trial // *Matern Fetal Neonatal Med*. – 2013. – vol. 26 – p.1705-9.
11. Peitsidis P, Kadir R. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum // *Expert Opin Pharmacother*. – 2011. – vol. 12. – p. 503 – 16.

## ТРАМІКС®

### Склад:

діюча речовина: 1 мл розчину містить транексамової кислоти у перерахунку на 100 % речовину 100 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій

### Фармакотерапевтична група.

Антигеморагічні засоби. Інгібітори фібринолізу.

Код АТХ B02A A02.

### Фармакологічні властивості.

Транексамова кислота – антифібринолітичний засіб, що специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін). Чинить місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу (патологія тромбоцитів, менорагії). Також транексамова кислота шляхом стримування утворення кінінів та інших активних пептидів, що беруть участь в алергічних та запальних реакціях, чинить протизапальну, протиалергічну, протинфекційну та протипухлинну дії. Експериментально підтверджена власна аналігетична активність транексамової кислоти, а також здатність посилювати знеболювальну дію опіатів.

### Показання.

Кровотеча або ризик кровотечі при посиленні фібринолізу, як генералізованого (кровотеча під час операції і в післяопераційному періоді, післяпологова кровотеча, ручне відділення посліду, відшарування хоріона, кровотеча при вагітності, зляккісне новоутворення підшлункової та передміхурової залоз, гемофілія, геморагічні ускладнення при фібринолітичній терапії, тромбоцитопенічна пурпура, лейкоз, захворювання печінки, попередня терапія стрептококазаю), так і місцевого (маточна, носова, легенева, шлунково-кишкова кровотечі, гематурія, кровотеча після простатектомії, конізації шийки матки з приводу карциноми, екстракції зуба у хворих з геморагічним діатезом). Оперативні втручання на сечовому міхурі. Хірургічні маніпуляції при системній запальній реакції (сепсис, перитоніт, панкреонекроз, тяжкий і середньої тяжкості гестоз, шок різної етіології та інші критичні стани).

### Протипоказання.

- Підвищена чутливість до препарату;
- тромбоемболічні захворювання в анамнезі;
- високий ризик тромбоутворення;
- макроскопічна гематурія;
- коагулопатія внаслідок дифузного внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗК-синдром) без значної активації фібринолізу;
- інфаркт міокарда;
- субарахноїдальний крововилив;
- порушення кольорового зору;
- тяжка ниркова недостатність (ризик кумуляції).

### Побічні реакції.

**З боку імунної системи:** алергічні реакції (висип, свербіж, кропив'янка, включаючи анафілактичні реакції).

**З боку травної системи:** нудота, блювання, діарея.

**З боку серцево-судинної системи:** артеріальна гіпотензія (при швидкому внутрішньовенному введенні), тромбоз або тромбоемболія.

**З боку органів зору:** порушення кольорового зору, нечіткість зору.

**З боку нервової системи:** запаморочення, судоми (особливо при порушенні умов застосування).

### Упаковка.

По 5 мл в ампулі, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці; по 5 мл в ампулі, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

### Категорія відпуску. За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Галичфарм», Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Трамікс®, розчин для ін'єкцій. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Р.П. №UA/14160/01/01 від 29.12.2014 до 29.12.2019. До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм».

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 28.11.2017 р.



## КРИТИЧНІ СТАНИ ПЛОДА

Порушення стану плода є найпоширенішою причиною оперативного розродження, у тому числі – до досягнення терміну доношеної вагітності. Оскільки рішення про переривання вагітності до настання пологової діяльності має бути обґрунтованим безперечно, в світі постійно розробляються та удосконалюються способи оцінки стану плода під час вагітності та в пологах.

Для плода, що розвивається, зовнішнє середовище представлено материнським організмом. Стан здоров'я вагітної визначає сценарій здоров'я майбутньої дитини, на нього впливають розлади регуляторних механізмів на всіх рівнях. Порушення функціонального стану плода неможливо виявити об'єктивними методами без залучення материнських показників.

На сьогодні в світі все більшої популярності набуває поняття «незадовільний стан плода», під яким розуміють гіпоксію та/або ацидемію плода внаслідок недостатнього надходження кисню. Поняття використовують, коли виявляють один із наступних проявів: зміни в серцевому ритмі плода, зменшення активності його рухів, недостатній ріст плода та наявність меконію в амніотичній рідині. Цей термін нині прийнято застосовувати замість популярного раніше поняття «дистрес плода». Причиною такої зміни є те, що незважаючи на асоційовану з гіпоксією плода неонатальну енцефалопатію, більшість новонароджених з переліченими ознаками є здоровими [26].

**Етіологічні фактори незадовільного стану плода** поділяють на передплацентарні, плацентарні та постплацентарні.

### **Передплацентарні:**

1. Група патологічних станів, що призводять до порушення транспорту кисню до матки і плаценти:

- порушення оксигенації материнської крові (серцево-судинна і легенева патологія матері);
- гемічна гіпоксія матері – анемії вагітних при  $Hb < 100 \text{ г/л}$ ;
- циркуляторні порушення генералізованого характеру (гіпотонія вагітних, гіпертонічна хвороба, преєклампсія з переважно гіпергензивним синдромом);

2. Циркуляторні розлади в маткових судинах:

- патологічні зміни спіральних артеріол в зоні плацентарної площадки як наслідок перенесених раніше запальних захворювань ендометрію та вишкрібальних порожнини матки;
- оклюзивні васкулярні порушення спіральних артеріол в зоні плацентарної площадки і периферійний вазоспазм (преєклампсія, переносування вагітності, діабетична ангіопатія).

### **Власне плацентарні:**

- первинна плацентарна недостатність внаслідок порушення розвитку і дозрівання плаценти, в першу чергу – неповноцінна друга хвиля інвазії цитотрофобласту з неповним руйнуванням м'язового шару маткових артерій та збереженням їх здатності реагувати на системні вазоконстрикторні чинники матері;
- інфекційно-токсичні ушкодження плаценти в пізні терміни вагітності;
- відшарування плаценти.

### **Постплацентарні:**

- перегинання пуповини (випадіння, здавлення, обвивання, вузол);
- аномалії розвитку плода та патологія плода.

Незадовільний стан плода не можна вважати самостійним діагнозом, швидше індикатором тимчасового або постійного обмеження надходження кисню, результатом якого може стати гіпоксія та метаболічний ацидоз. Наразі описано 3 послідовних етапи реагування плода на нестачу надходження кисню – минуша гіпоксія, тканинна гіпоксія з ризиком розвитку метаболічного ацидозу та гіпоксія з метаболічним ацидозом [20]. Відповідь плода на зменшення надходження кисню регулюється автономною нервовою системою за участю симпатичних та парасимпатичних медіаторів. У плода присутні потужні механізми компенсації гіпоксії в пологах, проти пролонгована та безперервна нестача кисню призводить до їх виснаження, розвитку ацидозу, загибелі клітин, тканинного ушкодження, поліорганної недостатності та внутрішньоутробної загибелі плода [20]. Пролонгована фетальна гіпоксія асоційована з ранніми та пізніми ускладненнями, серед яких – енцефалопатія, судоми, церебральний параліч та затримки нервово-психічного розвитку [10]. Компенсаторні механізми плода включають зменшення частоти серцевих скорочень, вторинне зменшення споживання кисню для функцій, що не мають провідного значення, як то великі рухи плода, перерозподіл кровоплину на життєво важливі органи (серце, головний мозок та наднирники) та перемикання на анаеробний тип дихання [11]. Виявлення перехованих проявів компенсації плода до нестачі кисню лежать в основі спостереження під час вагітності та пологів.

Тест рухів плода є рекомендованим до застосування всіма вагітними, незалежно від наявності чинників ризику. Перевагою методу є активна участь вагітної у проведенні фетального моніторингу, хоча жодним дослідженням не доведено значення застосування цього методу для зниження показника перинатальної смертності та неонатальної захворюваності. Деякі дослідники навіть зазначають можливий негативний вплив такої рекомендації, а саме – формування психологічної тривожності у вагітної. Запропоновано численні методи підрахунку кількості рухів плода протягом доби, протягом певних часових проміжків тощо. Американський коледж акушерства та гінекології в бюлетені «Допологове спостереження за плодом», виданим 2014 року, зазначає, що оптимальним методом оцінки рухової активності плода є реєстрація 10 та більше ворухінь протягом 2 годин (з перервою або без неї) [1]. Оптимальним часом є період максимальної емоційної активності – зранку між 7 та 9 годиною та ввечері між 20 та 22 годинами. Відсутність такої кількості рухів є показанням до скерування вагітної до проведення інструментального обстеження, зокрема – нестресового тесту плода та біофізичного профілю.

Серцевий ритм плода є чутливим маркером, що реагує на пролонговану нестачу кисню, що зробило його зручним інструментом оцінки стану плода в режимі реального часу.

Перші спроби оцінки стану плода за його серцебиттям витоками сягають часів Гіпократів, Лінек 1816 року революційно удосконалив метод, запропонувавши реєструвати звук серцебиття через згорнутий тубом листок паперу, замість безпосереднього контакту вуха до тіла. Незважаючи на бурхливий технічний прогрес, аускультация, як доступний та економічний спосіб контролю стану плода в пологах сьогодні не втратила своєї актуальності.

Важливим аспектом застосування періодичної аускультативної в пологах є контакт медичного персоналу з родиллею, при якому одночасно оцінюють загальний стан, температуру та колір шкіри, дихання пацієнтки. Незамінним є психологічний контакт, що виникає між пацієнткою та персоналом в процесі періодичної аускультативної.

Обмеження застосування періодичної аускультативної зумовлені тим, що лікарю потрібні роки постійної практики для набуття досвіду не лише в оцінці частоти серцебиття, але у визначенні прискорень та уповільнень серцевого ритму. Ще більше досвідченості та уваги потрібно для оцінки варіабельності серцевого ритму. Використання аускультативної як єдиного методу контролю стану плода в пологах не дає юридичного значення. Такі недоліки частково усунуто при використанні портативних приладів, що дозволяють зареєструвати на екрані частоту серцевих скорочень, непрямым шляхом оцінити варіабельність серцевого ритму. Проте механізм роботи цих приладів (реєстрація не власне шуму серцевого скорочення, а зміни швидкості кровоплину за принципом Доплера) залишає ймовірність фіксації серцевого ритму матері, що може бути розцінено як децелерація.

Не проведено широкомасштабних досліджень стосовно оптимальної частоти проведення періодичної аускультативної для оцінки стану плода в пологах. В дослідженні Alfrevic Z. et al. (2013), присвяченому порівнянню ефективності КТГ та періодичної аускультативної в пологах, посилаючись на думку експертів було регламентовано, що вислуховування серцевого ритму плода доцільно проводити кожні 15 хвилин в першому періоді пологів та щоп'ять хвилин або після кожної потуги в другому періоді пологів. Тривалість вислуховування має бути не меншою 60 с, під час та протягом 30с після маткового скорочення. Якщо показники серцевого ритму викликають сумніви, аускультативну слід повторити протягом 3 послідовних маткових скорочень [13].

На підставі всіх недоліків та переваг періодичної аускультативної, експерти FIGO в присвяченому проблемі консенсусі надають такі умови, при яких доцільно вдаватися до цього методу спостереження за станом плода, навіть за умови доступності в клініці КТГ (таблиця 1).

Таблиця 1

**Умови, за яких періодична аускультативна є прийнятним методом спостереження за станом плода (за R. Maude, 2014)**

Антенатальні чинники	Інтранатальні чинники
<ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутні серйозні розлади здоров'я</li> <li>Відсутній гестаційний діабет та преєклампсія</li> <li>Відсутня допологова вагінальна кровотеча</li> <li>Нормальний ріст плода, амніотичний індекс та дані доплерометрії</li> <li>Нормальні дані антенатальної КТГ</li> <li>Відсутній рубець на матці</li> <li>Нормальна рухова активність плода</li> <li>Час від розриву плодових оболонок не більше 24 годин</li> <li>Доношена одноплідна вагітність, головне передлежання плода</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нормальна частота маткових скорочень</li> <li>Відсутня індукція та посилення пологів</li> <li>Відсутня епідуральна анестезія</li> <li>Відсутня вагінальна кровотеча</li> <li>Відсутні домішки свіжого або густого меконію в водах</li> <li>Відсутня гіпертермія матері понад 38°C</li> <li>Активна фаза першого періоду пологів триває менше 12 годин</li> <li>Другий період пологів триває менше 1 години</li> <li>Серцевий ритм плода чітко прослуховується</li> </ul>

До аускультативних станів, що вимагають негайного початку безперервної КТГ, належать – частота серцевих скорочень менша 110 уд/хвилину, що триває понад 3 хвилини, або тахікардія плода понад 160 уд/хв. При цьому не варто забувати, що причиною змін серцевого ритму може бути положення жінки на спині, що спричинює синдром нижньої порожнистої вени, тому зміна положення тіла може покращити ситуацію. Крім того, реєстрація понад 5 маткових скорочень за 10 хвилин також є показанням до переходу до безперервної КТГ.

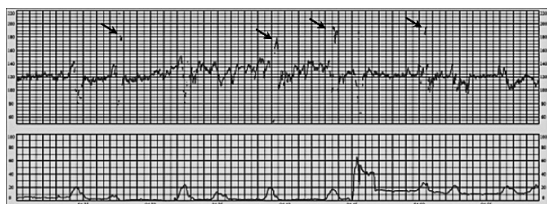
Таким чином, періодична аускультативна плода в пологах при раціональному її застосуванні залишає за собою право на існування навіть в акушерських клініках високого рівня та відповідного оснащення, особливо в аспекті популярного нині напрямку максимального наближення пологів до фізіологічного з зменшенням не лише медикаментозних, але й інструментальних втручань. Проте погіршення стану здоров'я вагітних, збільшення середнього віку першородиль, удосконалення методів антенатального виявлення порушень кровообігу плода робить все меншу кількість жінок відповідними численним перерахованим критеріям. Тому кардіотокографія залишається найбільш поширеним методом спостереження за станом плода в пологах.

За період 1990–2015 роки було опубліковано багато досліджень, які продемонстрували відсутність позитивного впливу рутинного інтранатального фетального моніторингу на перинатальні показники. 2006 року Alfrevic Z. et al. проаналізували 12 досліджень з високим та середнім рівнем доказовості та показали, що застосування інтранатального фетального моніторингу не впливає на частоту внутрішньоутробної загибелі плода, ранньої неонатальної смертності, народження дітей із оцінкою по Апгар менше 7 балів на першій хвилині. Щодо віддалених наслідків, то було показано зниження частоти неонатальних судом при застосуванні постійного моніторингу в пологах, проте це не впливало на рівень дитячого церебрального параліча в майбутньому. Водночас використання рутинної кардіотокографії в пологах призвело до зростання частоти абдомінального розродження та оперативних вагінальних пологів. З точки зору клінічного досвіду, згідно таких результатів, можна говорити про доцільність рутинного моніторингу, адже завдяки йому лікарі частіше вдаються до оперативного розродження, наслідком чого є народження дітей без проявів асфіксії. Проте вже 2012 року Devane D. et al. оновили такий мета-аналіз, підкресливши, що включали до нього лише роділь низького акушерського ризику. Серед нових результатів – відсутність впливу не показник внутрішньоутробної та неонатальної смертності, зниженої оцінки новонародженого за шкалою Апгар, значення Ph пуповинної крові менше 7,0. На відміну від попереднього мета-аналізу, не виявлено відмінностей за віддаленими наслідками для новонародженого та частотою вагінального абдомінального розродження, проте чітко доведено зростання частоти кесарського розтину на 20%.

FIGO 2015 року видало рекомендації щодо спостереження за станом плода в пологах, які складаються з 3 частин, присвячених періодичній аускультативній, кардіотокографії та пробам на ацидоз з шкіри голівки плода. Розділ, присвячений КТГ, наголошує що для правильної інтерпретації результатів необхідно враховувати часом малозначимі обставини. Зокрема, підкреслено надзвичайне значення позиції роділлі. З вказаних вище причин, слід уникати тривалого перебування роділлі на спині, віддаючи перевагу положенню лежачи на боці та напівсидячи. Сучасні пор-

тативні бездротові датчики дозволяють не обмежувати рухову активність роділлі, що значно покращує сприйнятність та відповідно – ефективність методу.

Ще одним чинником, що впливає на результативність постійного КТГ –моніторингу в пологах, є швидкість запису кривої. В більшості країн це є 1 см/хвилину, в Нідерландах – 2 см/хв, Північній Америці та Японії – 3 см/хв. Більшість експертів погоджуються, що саме швидкість стрічки 1 см/хв є оптимальною для візуалізації порушень варіабельності ритму, оцінки характеру децелерацій. Головним принципом є дотримання єдиної швидкості запису в окремій клініці, в оцінці якої персонал є найбільш досвідченим.



Малюнок 1. артефакти при запису кардіотокографії зовнішнім датчиком – автоматичне подвоєння частоти серцевих скорочень (за D.Ayres-de-Campos, 2015)

способу реєстрації властиві артефакти, як то – втрата сигналу, фіксація материнського серцебиття, відсутність реєстрації аритмії плода, а також автоматичне подвійне збільшення або зменшення частоти серцевих скорочень (мал. 1). Останні явища частіше спостерігають в другому періоді пологів.

Реєстрація серцевого ритму за допомогою внутрішнього датчика, що може фіксуватися на голівці або сідниці плода, в основі має визначення частоти скорочень шляхом підрахунку інтервалів R-R фетальної кардіограми. Не маючи недоліків зовнішнього методу, цей спосіб реєстрації має певні обмеження в застосуванні. Вкрай важливо перед розміщенням датчика чітко переконатись в розташуванні швів та тім'ячок на голівці. Метод вимагає відсутнього плодового міхура, асоційований з підвищеним ризиком вертикальної передачі інфекції. Саме тому він є протипоказаним у роділь, що мають активну форму геніального герпесу, а також є серопозитивними стосовно трансмісивних інфекцій.

Враховуючи переваги та недоліки обох методів FIGO рекомендує застосування зовнішнього способу реєстрації як рутинний метод інтранатального спостереження за станом плода, особливо звертаючи увагу на правильне розташування датчика в другому періоді пологів. Якщо не вдається отримувати якісний запис серцевої діяльності, за відсутності протипоказань, в основному – інфекційного характеру, переходить до внутрішньої реєстрації.

Що стосується токографії – реєстрації сили та тривалості маточного скорочення, то її чутливість є значно меншою. При зовнішньому розташуванні датчика на точність вимірювання впливають близькість до водія маткового ритму, товщина шару підшкірної клітковини, щільність фіксації. Зовнішнє розташування датчика не дозволяє точно визначити тривалість та силу маткового скорочення, даючи інформацію лише щодо їх частоти, що власне є необхідним для оцінки ефективності пологової діяльності та залежності децелерації від скорочення міометрію.

Консенсус наводить базові принципи аналізу КТГ на підставі загальноприйнятих її характеристик.

Наступним важливим чинником, що може істотно вплинути на чутливість КТГ, є використання зовнішнього або внутрішнього датчику реєстрації. Зовнішній метод реєстрації серцевого ритму плода має в основі доплерометричну фіксацію рухів серцевих структур плода. Такому

## 1. Базальний ритм

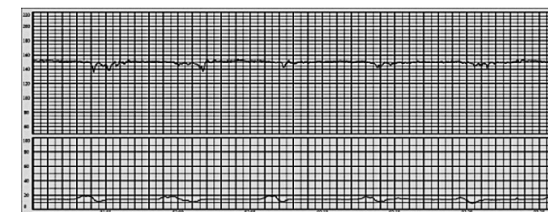
Визначається як середній рівень найбільш горизонтального сегменту запису, тобто фрагменту з найменшою кількістю осциляцій. Оцінюється га фрагменті з тривалістю 10 хвилин, якщо результат є меншим нормальних значень, необхідно порівняти оцінку з попереднім 10-хвилинним інтервалом. **Нормальне** значення базального ритму перебуває в межах 110–160 уд/хв, плодам, що народжуються передчасно, більш властива верхня частина спектру, переносимим – нижня. Значення базального ритму понад 160 уд/хв, що фіксується протягом 10 хвилин та більше визначається як **тахікардія**. Найбільш поширеною причиною тахікардії плода є гіпертермія матері, що може бути наслідком позаматкової або внутрішньоматкової інфекції, а також – епідуральної анестезії [29]. Експресія катехоламінів в початкових стадіях гіпоксії також може спричинювати тахікардію. Менш поширеними причинами тахікардії є призначення лікарських засобів адрено-міметичної дії та суправентрикулярна аритмія плода.

**Брадикардія** – зниження базального ритму менше 110 уд/хв протягом 10 хвилин та довше. Тут слід зазначити, що переносимим плодам в нормальному стані може бути властивим базальний ритм від 100 до 110 уд/хв.

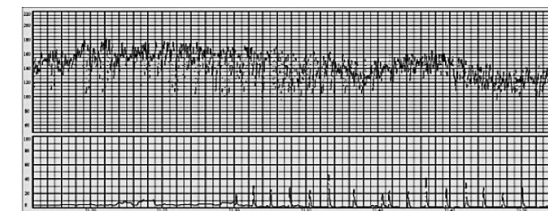
## 2. Варіабельність

Оцінює мінливість серцевого ритму плода та визначається як ширина смуги запису протягом 1хвилинного сегменту. **Нормальна** варіабельність – ширина смуги від 5 до 25 уд/хв. **Знижена** варіабельність – ширина смуги менше 5 уд/хвилини протягом 50 хвилин та довше на тлі нормального базального ритму або протягом 3 хвилин на тлі децелерації (мал. 2). Причинами зниженої варіабельності є пригнічення регуляторних впливів вегетативної нервової системи, найчастіше – внаслідок гіпоксії, що призводить до зменшення симпатичної та парасимпатичної активності, травма центральної нервової системи, інфекція, рідше – прийом лікарських засобів, що пригнічують вегетативну нервову систему. Під час глибокого сну плода варіабельність зазвичай перебуває на нижній межі норми, проте вкрай рідко – менше 5 уд/хв. Варіабельність є важливою характеристикою стану плода до пологів, під час пологів низька варіабельність як прояв гіпоксії плода є малоймовірною, особливо на тлі нормальних показників антенатальної КТГ та відсутності децелерацій.

**Збільшена** варіабельність (стрибокподібний ритм) – ширина смуги запису КТГ понад 25 уд/хв, що реєструється протягом 30 хвилин та довше (мал. 3). Остаточна патофізіологія цього феномену невідомо



Малюнок 2. Знижена варіабельність серцевого ритму, швидкість запису – 1 см за хвилину (за D.Ayres-de-Campos, 2015)



Малюнок 3. Збільшена варіабельність, стрибкоподібний (сальтаторний) ритм, швидкість запису – 1 см за хвилину (за D.Ayres-de-Campos, 2015)

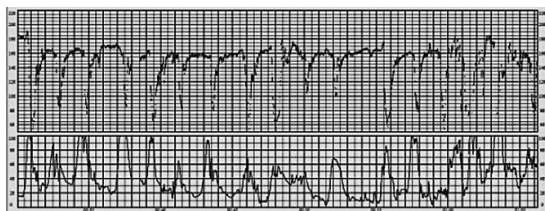
ма, але у поєднанні з повторними децелераціями це явище свідчить про гіпоксію плода, що швидко розвивається та асоційована з глибокими порушеннями ауторегуляції кровопостачання головного мозку [23].

**3. Акцелерації** – підвищення протягом 30 с частоти серцевих скорочень від ліній базального ритму щонайменше на 15 уд/хв, що триває від 15 секунд до 10 хвилин. Більшість акцелерацій збігається з рухами плода та свідчать про нормальну реактивність нервової системи, іншими словами – про задовільний стан плода. До 32 тижнів плодам є властивою менша амплітуда та тривалість акцелерацій (відповідно критерії 10 уд/хв та 10 секунд). Акцелерації в нормі відсутні під час глибокого сну плода, що триває не більше 50 хвилин. Відсутність акцелерацій на інтранатальному записі КТГ не має чіткого значення, ця ознака ізольовано не може свідчити про гіпоксію плода. На думку експертів FIGO, увагу слід звернути на акцелерації, що їх фіксують в другому періоді пологів водночас з матковим скороченням – вони можуть бути результатом помилкової реєстрації материнського серцевого ритму замість плодового, оскільки під час потуги маткове скорочення зазвичай супроводжується уповільненням серцебиття.

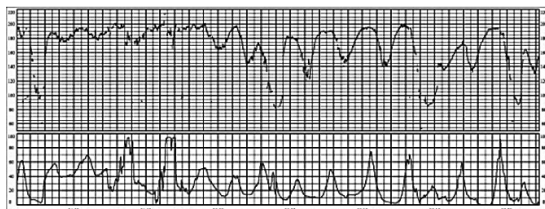
**4. Децелерації** – зниження частоти серцевих скорочень плода нижче базального ритму амплітудою більше 15 уд/хв та тривалістю понад 15 секунд.

**Ранні децелерації** є неглибокими, короткотривалими, з нормальною варіабельністю та співпадають з матковим скороченням. Вважається, що ці децелерації пов'язані з стисненням голівки плода та не свідчать про порушення стану.

**Варіабельні децелерації** – V-подібні децелерації, що представляють собою швидке зниження частоти серцевих скорочень протягом 30 с (мал. 4). Для них властивою є нормальна варіабельність та швидке відновлення базального ритму. Вони є найбільш поширеними в пологах та свідчать про баро-рецепторну відповідь на підвищення артеріального тиску, що трапляється



Малюнок 4. Варіабельні децелерації, швидкість запису – 1 см за хвилину (за D.Ayres-de-Campos, 2015)



Малюнок 5. Пізні децелерації, зовнішня реєстрація серцевого ритму в другому періоді пологів, швидкість запису – 1 см за хвилину (за D.Ayres-de-Campos, 2015)

внаслідок стиснення пуповини [5]. Такі децелерації рідко асоційовані з гіпоксією плода, за виключенням випадків, коли вони набувають U-подібної форми, супроводжуються зниженою варіабельністю та тривають понад 3 хвилини.

**Пізні децелерації** – децелерації U-подібної форми, з нормальною або зниженою варіабельністю, поступовим зниженням частоти серцевих скорочень та поступовим поверненням до базального ритму (мал. 5). Про поступовий початок та повернення говорять, коли між

початком (та відповідно поверненням до нормального ритму) та дном децелерації минає понад 30 с. Якщо одночасно проводиться адекватний запис маткових скорочень, можна побачити, що пізня децелерація розпочинається не раніше, ніж через 20 секунд від початку перейми, дно її спостерігають після кульмінації перейми, а повернення до базального ритму відбувається після завершення перейми. Такий тип децелерацій вказує на хеморецепторну відповідь на наростаючий ацидоз плода [15]. За умови, якщо на записі КТГ відсутні акселерації та варіабельність є зниженою, пізніми децелераціями вважають також такі, що мають амплітуду 10–15 уд/хв.

**Пролонговані децелерації** – тривають понад 3 хвилини, вказують на реакцію хеморецепторів на накопичення кислих продуктів обміну, тобто на появу метаболічного ацидозу (мал. 6). Децелерації тривалістю понад 5 хвилин, що супроводжуються низькою варіабельністю та зниженням частоти серцевих скорочень до 80 уд/хв та менше, свідчать про гостру гіпоксію плода, яка вимагає негайного розродження.

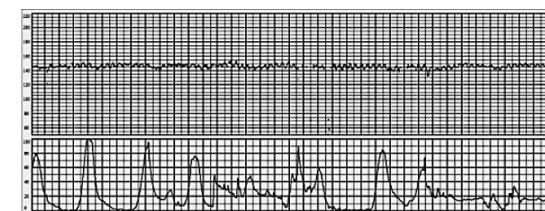
**Повторними** є децелерації, що супроводжують 50% та більше маткових скорочень.

**5. Синусоїдальний ритм** – синусоподібна крива з амплітудою 5–15 уд/хв та частотою 3–5 циклів за хвилину, що триває понад 30 хвилин та не супроводжується акцелераціями (мал. 7). Патофізіологія цього кардіотокографічного запису остаточно не зрозуміла, але його часто асоціюють з тяжкою фетальною анемією, плацентарною кровотечею, синдромом фето-фетальної трансфузії, розривом судин пуповини. Ритм також було описано при вадах серця та гастрошизисі.

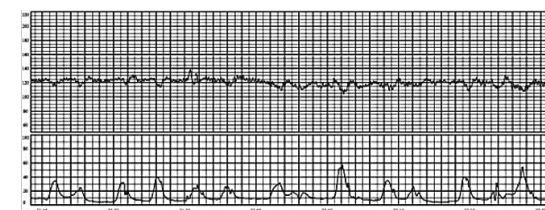
**6. Псевдосинусоїдальний ритм** – ритм, що нагадує синусоїдальний, але з більшою амплітудою, тому нагадує зубці пилки (мал. 8). Рідко триває більше 30 хвилин, переходить переважно у нормальну картину КТГ, найбільш типовим є після застосування епідуральної анестезії.



Малюнок 6. Пролонговані децелерації, зовнішня реєстрація серцевого ритму, швидкість запису – 1 см за хвилину (за D.Ayres-de-Campos, 2015)



Малюнок 7. Синусоїдальний ритм, зовнішня реєстрація серцевого ритму, швидкість запису – 1 см за хвилину (за D.Ayres-de-Campos, 2015)



Малюнок 8. Псевдосинусоїдальний ритм, зовнішня реєстрація серцевого ритму, швидкість запису – 1 см за хвилину (за D.Ayres-de-Campos, 2015)

Таблиця 2

**Класифікація результатів КТГ та рекомендована тактика (FIGO, 2015)**

Ознака	Нормальний	Сумнівний	Патологічний
Базальний ритм	110–160 уд/хв	Відсутня хоча б одна характеристика, що відповідає нормальному результату, але без патологічних змін	<100 уд/хв
Варіабельність	5–25 уд/хв		Знижена варіабельність, підвищена варіабельність або синусоїдальний ритм
Децелерації	Відсутні повторні децелерації	Низька ймовірність гіпоксії/ацидозу	-Повторні пізні або пролонговані децелерації, що реєструються більше 30 хвилин, - або більше 20 хвилин за зниженої варіабельності, -або пролонговані децелерації тривалістю більше 5 хвилин
Інтерпретація	Гіпоксія/ацидоз відсутні		Висока ймовірність гіпоксії/ацидозу
Тактика ведення	Втручання для покращення оксигенації плода не потрібні	Дії, спрямовані на виявлення та ліквідацію можливої причини гіпоксії, більш тісний моніторинг або застосування додаткових методів оцінки стану плода	Негайний вплив на можливі причини гіпоксії плода та вирішення питання про розродження.

Отримання сумнівного або патологічного результату КТГ не завжди передбачає абдомінальне розродження. Перераховані результати можна спостерігати у 15% жінок в пологах. Спершу необхідно критично оцінити можливі причини гіпоксії плода. Серед найбільш поширених – надмірно активна пологова діяльність, що підтверджується токографічною реєстрацією. Для її усунення досить часто достатньо припинити інфузію окситоцину, при необхідності – вдатись до призначення токолітиків. В другому періоді пологів роділлі рекомендують передихати потугу.

Наступною причиною є аортокавальна компресія, яку усувають зміною положення тіла роділлі. Раптова гіпотензія матері, спричинена епідуральною анестезією, легко може бути усуненою внутрішньовенною інфузією обсягу рідини.

Численними дослідженнями було показано, що навіть за жорсткого дотримання всіх критеріїв та умов використання КТГ, між початком ацидозу плода та появою його проявів проходить певний час. КТГ має обмежені можливості в прогнозуванні оцінки новонародженого за Апгар та компенсацією його ацидозу при народженні.

Для удосконалення методу кардіотокографії в якості оцінки компенсації плода 1962 року [28] було запропоновано визначення Ph капілярної крові, отриманої із частини плода, що передлежить, тобто переважно з шкіри голівки. Експериментальні дослідження на мавпах продемонстрували чітку кореляцію між зразками капілярної крові та крові, отриманої із сонної артерії. Метаболічний ацидоз пуповинної крові є не лише свідченням перенесеної плодом в пологах асфіксії, але і прогностичним критерієм подальшого розвитку новонародженого. Численними дослідженнями показано [16], що метаболічний ацидоз із значенням Ph менше 7,0 асоційований з зростаннями показника ранньої неонатальної смертності та захворюваності, 10% таких новонароджених мають судоми протягом перших 3 днів жит-

тя, у кожного третього протягом перших 3 днів життя розвивається дихальна та серцево-судинна недостатність.

Істотним недоліком методу є його інвазивність, необхідність повторного втручання. За даними С. East et al. (2010), не менше 10% проб крові на визначення Ph із передлеглої частини плода є неінформативними, причинами чого є утворення згустків в капілярі, забір недостатньої кількості крові, повітря в просторі капіляра, та, як не парадоксально – технічна необхідність калібровки газового аналізатору в момент показаного визначення показників. Показанням до оперативного розродження є значення Ph менше 7,2, що було визначено емпірично в 60-их роках минулого сторіччя на підставі оцінки показників 360 плодів під час фізіологічних пологів. Інвазивність дослідження не дозволяє використовувати його як рутинний спосіб спостереження за станом плода, метод запропоновано застосовувати у разі сумнівного результату кардіотокографії. Недоцільною є втрата часу на визначення газового складу капілярної крові у разі патологічного результату кардіотокографії. Отриманий результат Ph капілярної крові з шкіри голівки 7,25 та більше передбачає продовження спостереження за станом плода, у разі повторних епізодів реєстрації сумнівної кардіотокографії – повторення аналізу через 15–20 хвилин, пограничне значення (7,2–7,25) – застосування заходів, покликаних покращити оксигенацію плода, результат менше 7,2 – негайне розродження.

В якості альтернативного методу запропоновано визначення вмісту лактату в капілярній крові з передлеглої частини плода, спираючись на більшу чутливість та специфічність останнього при порівнянні із рутинним Ph. Частота невдалих проб на визначення лактату в капілярній крові не перевищує 1,5% [25], головним чином – через меншу кількість крові, необхідної для аналізу. Емпіричним способом визначено, що критичний рівень лактату 4,8 ммоль/л та менше свідчить про ацидоз плода.

Опублікований 2015 року мета-аналіз East C. et al. не продемонстрував більшої ефективності спостереження за плодом шляхом комбінації кардіотокографії та визначення лактату в пробі капілярної крові з шкіри голівки про порівнянні з ізольованою кардіотокографією щодо перинатальної смертності. При порівнянні описаної комбінованої схеми з ізольованою аускультатією було виявлено зростання частоти абдомінального розродження на 30%, яке було виправданим, адже супроводжувалось зниженням на 50% частоти судом у новонародженого. Консенсус Федерації Акушерів Гінекологів (FIGO) від 2015 року рекомендує розглядати комбінацію КТГ + аналіз капілярної крові передлеглої частини плода швидше як спосіб зменшення частоти абдомінального та інструментального вагінального розродження, тобто попередження небезпечних інвазій в перебіг пологів.

Стимуляція шкіри передлеглої голівки плода покликана відірвати, не вдаючись до інвазивних методів, причини зменшеної варіабельності серцевого ритму плода – від його глибокого сну до гіпоксії та ацидозу. Таку стимуляцію можна проводити пальцем або інструментом, якщо вона не призводить до появи акцелерацій на КТГ, або акселерації супроводжуються монотонністю серцевого ритму, це є свідченням ацидозу плода, що відповідає Ph не більше 7,25 [21]. Є дані, що в клініках, де доступним визначення газового складу капілярної крові передлеглої частини плода, застосування стимуляції шкіри дозволяє зменшити частоту таких досліджень на 50%. Неможливість виміряти та стандартизувати силу подразнення, рекомендованого до застосування для стимуляції, не дозволяє говорити про практичну значимість цієї рекомендації.

2000 року, керуючись необхідністю удосконалення моніторингу стану плода в пологах, K. Rosen et al. запропонували альтернативну комбінацію. До рутинної та добре всім відомої кардіотокографії вони запропонували долучити постійну реєстрацію електрокардіограми плода, звертаючи увагу на зміни сегменту ST, що є найбільш чутливим показником метаболічного ацидозу. За пропозицією швидко було отримано перші результати – Noren H. et al. 2003 року на підставі аналізу майже 5000 пологів, рандомізованих за ознакою лише кардіотокографія в пологах або кардіотокографія+електрокардіографія, дійшли висновку про покращення перинатальних результатів. Випадків перинатальної смертності в тому дослідженні не було, але автори продемонстрували вірогідне зниження частоти неонатальної енцефалопатії, як результату перенесеної асфіксії з 0,33% в групі ізольованої КТГ до 0,04% в групі комплексного спостереження.

2001 року Amer-Wahlin I et al. показали ефективність такого комплексного спостереження з точки зору зниження частоти ацидозу зразків пуповинної крові та оперативного розродження з причини дистресу плода.

2006 року Ojala K. et al. здійснили спробу порівняти ефективність ізольованої КТГ та STAN як альтернативних методів моніторингу, в результаті не було виявлено жодних вірогідних відмінностей між ними за частотою оперативного розродження та перинатальними показниками.

Затримка росту плода або в міжнародній класифікації хвороб – недостатній ріст плода – ускладнення вагітності, при якому розміри плода є нижчими 10-ого перцентилу для даного гестаційного терміну. Разом із інфекційними захворюваннями та вродженими вадами розвитку затримка росту плода складають до 90% всіх випадків перинатальної смертності [18]. Затримка росту плода ускладнює до 10% всіх вагітностей. Ризик мертвородження при затримці росту плода в 8 разів більше, ніж при вагітності без цього ускладнення [2], а у разі розмірів плода менше 3 перцентилу – ще в 7 разів більше [6].

Порушення матково-плацентарного кровообігу, що лежить в основі формування недостатнього росту плода, спочатку носять компенсований характер, не виявляючись в доступних доплерометричних пробах. В таких випадках мова йде про затримку росту плода без порушення матково-плацентарного кровообігу. Проте причини, що ведуть до формування плацентарної дисфункції, лежать в площині дисбалансу про-та протизапальних цитокінів, про- та протиангіогенних факторів, факторів зсідання крові та фібринолізу, тому доведених можливостей терапевтичного впливу на них не існує. Замкнене вадне коло полягає у тому, що гіпоксичні зміни плода шляхом паракринної регуляції порушують процеси ангіогенезу в плаценті.

Найпершим показником оцінки росту плода є висота стояння дна матки. Це вимірювання проводять рутинно при кожному відвідуванні жіночої консультації, розпочинаючи з 20 тижнів вагітності, результати заносяться у гравідограму. Заповнений графік є відображенням динаміки росту плода, зміщення його нижче 10го перцентилу є показанням до проведення ультразвукового дослідження з фетометрією та оцінкою адекватності кровоплину в пуповинних артеріях. Оцінка гравідограми як метод оцінки стану плода має обмеження – надмірний розвиток жирової клітковини та багатоплідна вагітність. За даними Wright (2006), заповнення гравідограми підвищує частоту виявлення ЗРП до 36% проти 16% без цього заходу.

Сонографічне дослідження плода при підозрі на затримку його розвитку повинно включати вимірювання обсягу голівки, живота та довжини стегнової кістки.

Запропонована 1985 року Hadlock формула визначення передбачуваної маси плода є актуальною і сьогодні. Рекомендації Ірландського лікарського коледжу (2014), присвячені діагностиці та лікуванню затримки росту плода, наголошують, що констатувати затримку росту плода не варто на підставі результатів одного сонографічного дослідження. При цьому важливо чітко визначити гестаційний термін. Для диференційного діагнозу затримки росту плода від малого для гестаційного віку плода, що є фізіологічним та пов'язаним з конституційними та родинними особливостями, оцінюють наявність вад розвитку та обсяг навколоплідних вод. Для цього також необхідне динамічне проведення фетометрії з інтервалом в 14 днів, більш часте обстеження не є інформативним через похибку ультразвукового дослідження та неможливість оцінки динаміки росту.

#### **За даними фетометрії виділяють три ступеня тяжкості ЗРП:**

- I ступінь – відставання показників фетометрії на 2 тижні від гестаційного терміну;
- II ступінь – відставання на 3–4 тижні від гестаційного терміну;
- III – відставання більше, ніж на 4 тижні.

Класичним способом оцінки стану плода при затримці його росту є доплерометричне дослідження кровоплину в артерії пуповини, оцінка пульсового індексу, індексу резистентності та співвідношення швидкості кровоплину в систолу та діастолу. Кровоплин в артерії пуповини відображає стан мікроциркуляції у плодовій частині плаценти, судинний опір якої відіграє основну роль у фетоплацентарній гемодинаміці.

Діагностичними критеріями є:

#### **1. Патологічний кровоплин:**

- Сповільнений кровоплин – зниження діастолічної складової, співвідношення амплітуди систоли до діастолу, становить більше 3.
- Термінальний кровоплин (свідчить про високу вірогідність антенатальної загибелі плода)

2. Нульовий – кровоплин у фазі діастолу припиняється (на доплерограмі відсутній діастолічний компонент)

3. Негативний (реверсний, зворотний) – кровоплин у фазі діастолу набуває зворотного напрямку (на доплерограмі діастолічний компонент нижче ізолінії).

Серед більш нових критеріїв – кровоплин в середній мозковій артерії та венозній протоці, а також цереброплацентарне співвідношення, яке розраховують шляхом поділу пульсового індексу в середній мозковій артерії на пульсовий індекс в артерії пуповини. Нормальне значення цього показника є більше 1. Результат менше 1 свідчить про перерозподіл кровоплину з підвищеним притоком крові до головного мозку плода, що є адаптацією до порушеного плацентарного кровообігу. Результати проспективного дослідження PORTO [30] показали, що посилення кровоплину в головному мозку у плодів з ЗРП асоційовано з негативними перинатальними наслідками. Інтеграція цього показника до комплексного спостереження вагітної з затримкою роста плода є рекомендованою, специфічність методу складає 87%, чутливість – 61%.

Повторювати доплерометричне дослідження у разі виявлення підвищеної резистентності варто 1 раз на тиждень. Доплерометрія венозної протоки навпаки не демонструє значної чутливості в прогнозуванні негативних перинатальних наслідків у плодів із затримкою росту.

Значно покращити перинатальні наслідки при затримці росту плода дозволяє комбінація доплерометрії судин пуповини та біофізичного профілю плода. Оцінка біофізичного профілю плода є неінвазивним методом виявлення ацидемії. Тест включає 5 параметрів, оцінка кожного від 0 до 2 балів: обсяг амніотичної рідини, фетальні дихальні рухи, рухи тіла плода, ЧСС плода та кількість акцелерацій на запису КТГ. Для того, щоб оцінити параметр як негативний (0 балів), час спостереження має бути не меншим 30 (20) хвилин. Загальна оцінка біофізичного профілю плода менша 4 балів (патологічний результат) свідчить про наростаючу ацидемію плода та є показанням до розродження, а оцінка менше 6 балів (сумнівний результат) – про можливість ацидозу та необхідність більш ретельного спостереження. Використання методу є обмеженим при оцінці стану недоношеного плода.

Таблиця 3

**Оцінка біофізичного профілю плода (за A. Vintzleos).**

Параметри	Бали		
	2	1	0
Нестресовий тест	5 та більше акцелерацій амплітудою не менше 15 уд/хв та тривалістю не менше 15 секунд, пов'язаних з рухами плода за 20 хвилин спостереження	2–4 акцелерації амплітудою не менше 15 уд/хв та тривалістю не менше 15 секунд, пов'язаних з рухами плода за 20 хвилин спостереження	1 акцелерація або відсутність акцелерацій протягом 20 хвилин спостереження
Дихальні рухи плода	Не менше одного епізоду дихальних рухів тривалістю 60 с та більше протягом 60 хвилин спостереження	Не менше одного епізоду дихальних рухів тривалістю від 30 до 60 с протягом 60 хвилин спостереження	Дихальні рухи плода тривалістю менше 30 с або їх відсутність протягом 30 хвилин спостереження
Рухова активність плода	Не менше 3 генералізованих рухів за 30 хвилин спостереження	1–2 генералізованих рухів за 30 хвилин спостереження	Відсутність генералізованих рухів
Об'єм навколоплідних вод	Води визначаються у матці, вертикальний діаметр вільної ділянки вод 2 см та більше	Вертикальний діаметр вільної ділянки вод від 1 до 2 см	Тісне розташування дрібних частин плода, вертикальний діаметр вільної ділянки вод менше 1 см.

Маючи надзвичайно високу роздільну здатність для виявлення гострої гіпоксії плода в пологах, кардіотокографія менш корисна для констатації погіршення кровопостачання при плацентарній дисфункції, частота хибно позитивних результатів сягає 50%. Уникнути такого спотворення дозволяють системи комп'ютеризованого аналізу серцевого ритму плода. Вперше такий аналіз було запропоновано Доузом та Редманом 1981 року. Для правильної інтерпретації результатів кардіотографії 1991 року було сформульовано критерії Доуза-Редмана, що включають базальний ритм, короткотривалі осциляції, децелерації та акцелерації, рухи плода, а також враховують гестаційний термін. По досягненні всіх критеріїв система автоматично зупиняє запис та надає результати аналізу, це займає від 10 до 55 хвилин, в середньому 16–18 хвилин. Наразі база формування критеріїв містить 100 000 записів в архіві Оксфордського університету.

Якщо аналіз кардіотокограми в пологах засновано переважно на оцінці децелерацій, їх тривалості та зв'язку з матковим скороченням, то в антенатальному пері-

оді більше значення має варіабельність серцевого ритму. Застосування комп'ютеризованої системи аналізу дозволяє відрізнити 3 види осциляцій – довготривалі (LTV – long-time variations – власне базальний ритм), середньої тривалості (MTV – mid – time variations – децелерації та акцелерації) короткотривалі осциляції (STV – short-time variations). Саме кількість короткотривалих осциляцій є показником реактивності симпатичної та парасимпатичної регуляції серцевого ритму. Візуалізувати та оцінити короткотривалі осциляції на звичайній плівці-записі неможливо. Показник не залежить від гестаційного терміну, але має дуже тісну кореляцію з перинатальними наслідками. Зменшення короткотривалих осциляцій менше 3 мс є свідченням тяжкого дефіциту плацентарного кровообігу.

Таблиця 4

**Залежність метаболічного ацидозу від показника короткотривалих осциляцій антенатальному періоді**

STV, мс	<2,6	2,6–3,0	>3,0
Метаболічний ацидоз,%	10,3	4,3	2,7
Внутрішньоутробна загибель плода,%	24,1	4,3	0

Наразі тривають дослідження стосовно доцільності вивчення цього показника в пологах.

Досить популярним в Україні способом оцінки компенсації матково-плацентарного кровообігу є визначення біохімічних плацентарних маркерів, зокрема – естріолу та плацентарного лактогену. Джерелом утворення обох речовин є плацентарна тканина, плацентарний лактоген синтезується безпосередньо тут, а естріол є результатом ароматизації стероїдних гормонів наднирників плода, тобто його концентрація є відображенням як гормонсинтезуючої та метаболічної функції плаценти та плода водночас. 2015 року Кохрейнівською бібліотекою було опубліковано результати систематизованого огляду, присвяченого доцільності застосування перерахованих біохімічних маркерів для попередження перинатальних ускладнень. Серед основних результатів – відсутність зниження частоти мертвонародження та народження дитини з малою для гестаційного терміну вагою, кесарського розтину та необхідності реанімаційної допомоги новонародженому при рутинному визначенні біохімічних маркерів плацентарної дисфункції при порівнянні з відсутністю такого заходу [14].

Єдиним доказовим методом надання допомоги вагітній з недостатнім ростом плода є вчасне розродження. Очікувальна тактика є обґрунтованою лише у разі розмірів плода більше 3 перцентиля, нормальних показників обсягу амніотичної рідини та доплерометрії в артерії пуповини. Відкладання розродження в таких випадках можливе до 38–39 тижня вагітності, що є оптимальним терміном для індукції пологів. В дослідженні DIGITAT вивчали перинатальні наслідки тактики індукції пологів по досягненню доношеного терміну та очікувальної тактики до 41 тижня. Не було виявлено відмінностей за показником неонатальної захворюваності та частотою кесарського розтину, відмінністю стала значно більша кількість дітей з масою менше 3 перцентиля в групі очікувальної тактики [32].

Дослідження TRUFFLE, яке розробляло стандарти допомоги вагітним з ЗРП, надає дані, що покращення перинатальних наслідків у плодів з затримкою росту можна досягнути, якщо вдаватись до розродження за таких обставин:



- 30–32 тижнів – реверсний кровоплин в пуповинній артерії
- 32–34 тижні – нульовий кровоплин в пуповинній артерії
- Після 34 тижнів – пульсовий індекс в артерії пуповини більше 95 перцентилі [17].

Профілактику дихальних розладів у вагітної з недостатнім ростом плода та запланованим розродженням проводять, якщо гестаційний термін є меншим 36 тижнів (на відміну від 34 тижнів для спонтанних передчасних пологів). Актуальним залишається проведення магnezіальної терапії з метою нейропротекції плода, якщо термін розродження є меншим 32 тижнів. Наразі відсутні чіткі міжнародні рекомендації стосовно оптимального способу розродження вагітної з порушеннями плацентарного кровообігу при недостатньому рості плода, проте зазначається, що перевагу кесарському розтину необхідно віддавати при гестаційному терміні меншому 34 тижнів, а також при нульовому кровоплині в артерії пуповини незалежно від терміну [32].

## ЛІТЕРАТУРА

1. ACOG Practice Bulletin Number 145: Antepartum Fetal Surveillance, July 2014. *Obstet Gynecol.* 2014; 124:182–92.
2. ACOG. (2013). «Fetal Growth Restriction». ACOG Practice Bulletin No. 13411.
3. Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD006066.
4. Amer-Wählin I, Hellsten C, Norén H, Hagberg H, Herbst A, Kjellmer I, Lilja H, Lindoff C, Månsson M, Mårtensson L, Olofsson P, Sundström A, Marsál K. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial. // *Lancet.* 2001 Aug 18;358(9281):534–8.
5. Ball RH, Parer JT. The physiologic mechanisms of variable decelerations. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(6 Pt 1):1683–9.
6. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology.* – 2010. - N16(2 Pt1). – p. 402–14
7. Devane D., Lator JG, Daly S, McGuire W, Smith V. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD005122. doi: 10.1002/14651858.CD005122.pub4.
8. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD006174.
9. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB, Lau R. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 1;(5):CD006174. doi: 10.1002/14651858.CD006174.pub3.
10. Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition, report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014;123:896–901.
11. Fahey J., King T.L. Intrauterine asphyxia: clinical implications for providers of intrapartum care. *J Midw Womens Health.* 2005;50:498–506.
12. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies/ Gerard H. Visser a , Diogo Ayres-de-Campos b ; for the FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel 1// *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131 (2015) 25–29
13. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Intermittent auscultation/ Debrah Lewis a , Soo Downe b ; for the FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel 1// *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131 (2015) 9–12

14. Heazell A, Whitworth M., Duley L., Thornton J. Use of biochemical tests of placental function for improving pregnancy outcome/ Editorial Group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. – 2015.- DOI: 10.1002/14651858.CD011202.

15. Holzmann M, Wretler S, Cnattingius S, Nordstrom L. Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *J Perinat Med* 2015;43(4):473–9.

16. Kirkendall C, Phelan JP. Severe acidosis at birth and normal neurologic outcome. *Prenat Neonat Med* 2001;6:267–70.

17. Lees C et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE)/ *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* – 2013. - N42. – p.400–408.

18. Manning E, Corcoran P, Meaney S, Greene RA, on behalf of the Perinatal Mortality Group (2011) «Perinatal Mortality in Ireland Annual Report». National Perinatal Epidemiology Centre.

19. Maude RM, Skinner JP, Foureur MJ. Intelligent Structured Intermittent Auscultation (ISIA): evaluation of a decision-making framework for fetal heart monitoring of low-risk women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:184

20. Murray M. 3rd ed. Springer Publishing Company, LLC; New York: 2007. Antepartum and intrapartum fetal monitoring.

21. National Institute for Health and Care Excellence. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. Clinical Guideline 190. Published December 2014.

22. Norén H, Amer-Wählin I, Hagberg H, Herbst A, Kjellmer I, Marsál K, et al. Fetal electrocardiography in labor and neonatal outcome: data from the Swedish randomized controlled trial on intrapartum fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:183–92.

23. Nunes I, Ayres-de-Campos D, Kwee A, Rosen KG. Prolonged saltatory fetal heart rate pattern leading to newborn metabolic acidosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41(5): 507–11.

24. Ojala K, Vääräsmäki M, Mäkilä K, Valkama M, Tekay A. A comparison of intrapartum automated fetal electrocardiography and conventional cardiotocography--a randomised controlled study. // *BJOG.* 2006 Apr;113(4):419

25. Ramanah R, Martin A, Clement MC, Maillet R, Riethmuller D. Fetal scalp lactate microsampling for non-reassuring fetal status during labor: a prospective observational study. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):14–9

26. Rhose S., Heinis A.M., Vandenbussche F, van Drongelen J., van Dillen J. Inter- and intra-observer agreement of non-reassuring cardiotocography analysis and subsequent clinical management. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93:596–602.

27. Rosen KG, Luzietti R. Intrapartum fetal monitoring: its basis and current developments. *Prenatal and Neonatal Medicine* 2000;5:155–68.

28. Saling E. First blood gas analysis and pH measurements from the fetus during birth and the clinical significance of this new procedure. *Arch Gynakol* 1962;198(1):82–6.

29. Segal S. Labor epidural analgesia and maternal fever. *Anesth Analg* 2010;111(6): 1467–75.

30. Unterscheider J., Daly S., Geary M., Kennelly M. et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction – results of multicenter prospective PORTO study// *Am. Journal of ObstGyn.* – 2013. – Vol.208 (N4). – p.290 – 296.

31. Wright J, Morse K, Kady S et al. Audit of fundal height measurements plotted on customised growth charts/MIDIRS Midwifery Digest. – 2006. - N6(3). – p. 341–345.

32. Van Wyk L., Boers K., van der Post J. et al. Effects on (neuro) development and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor comparing with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial». *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2012. - N206(5). – p.406 e401-407

## ГОСТРИЙ ЖИВІТ

**«Гострий живіт»** – гострі патологічні стани в черевній порожнині, різної етіології та специфічної клінічної картини.

Діагноз «гострий живіт» це збірне поняття, під яким може маскуватися, не тільки гінекологічна патологія, але й гострі хірургічні стани (гострий апендицит, перфорація виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, гострий холецистит, гострий панкреатит, гостра кишкова непрохідність, обмеження грижі, як наслідок травми органів черевної порожнини, ниркова колька) та серцево-судинні захворювання (інфаркт міокарда, спазм вінцевих артерій, аневризма аорти).

«Гострий живіт» при різній гінекологічній патології створює загрозу життю жінки, тому вимагає негайної госпіталізації, чітких та швидких діагностично-лікувальних заходів.

### Основні причини виникнення гострого живота:

- I. Гострі внутрішньочеревні кровотечі:
  - порушена позаматкова вагітність
  - апоплексія яєчника
- II. Порушення кровообігу у внутрішніх статевих органах:
  - перекрут ніжки пухлини й пухлиноподібних утворень яєчника
  - перекрут та/або некроз міоматозного вузла
- III. Гострі запальні захворювання внутрішніх статевих органів з втягненням у процес очеревини:
  - піосальпінкс
  - пельвіоперитоніт
  - перитоніт

### Основні симптоми клінічної картини «гострого живота»:

- біль різного характеру та інтенсивності;
- Основною і постійною ознакою гострого живота є біль, який може виникати раптово (наприклад, при розриві плодвместиліща в разі позаматкової вагітності, при перекруті ніжки пухлини яєчника) або наростати поступово (при запаленні додатків матки). В деяких випадках біль носить переймоподібний характер (при трубному аборті, народженні підслизового фіброматозного вузла). При запальному процесі біль частіше всього постійна і її інтенсивність залежить від вираженості запального процесу.
- Біль, обумовлена гінекологічним захворюванням, найчастіше локалізується внизу живота, в надлобкових, клубових і крижових ділянках; часто віддає в пряму кишку, пахові ділянки, у внутрішні поверхні стегон і навіть в лопатку (френікус-симптом).

- ригідність черевної стінки;
- Ригідність передньої черевної стінки добре виражена при пельвіоперитоніті, а також при перитоніті на фоні запальних процесів внутрішніх статевих органів. Цей симптом також визначається при перекруті ніжки пухлини яєчника. В той же

час при позаматковій вагітності ригідність передньої черевної стінки може бути відсутньою.

- позитивні симптоми подразнення очеревини;

Для перитоніту характерний симптом Щеткіна – Блюмберга. Перкусія живота супроводжується вираженою хворобливістю, яка з'являється на ранньому етапі захворювання.

- блювота, гикавка, затримка стільця і газів, «обличчя Гіппократа», ослаблення черевного подиху (характерні ознаки розлитого перитоніту);

Метеоризм дуже характерний для розлитого перитоніту в зв'язку з порушенням перистальтики кишечника.

Для перитоніту характерна наявність рідини в черевній порожнині, яка скупчується в пологих місцях черевної порожнини і визначається шляхом перкусії передньої черевної стінки і при УЗД.

Ранніми ознаками перитоніту є відсутність стільця і затримка відходження газів, що обумовлене парезом кишечника і запаленням вісцеральної очеревини.

Незрідка при перитоніті різного генезу виникає гикавка, яка залежить від роздратування діафрагмального нерва, який визиває скорочення діафрагми.

- підвищення температури тіла, розбіжність між частотою пульсу і температурою, зміна показників крові (характерні ознаки пельвіоперитоніту і перитоніту).

При явищах гострого живота, обумовленого перитонітом, часто спостерігається підвищення температури тіла і почастищення пульсу. Для гінекологічного перитоніту характерна розбіжність між температурою тіла і частотою пульсу. Частий пульс при субфебрильній або нормальній температурі тіла є раннім симптомом перитоніту. При важкому перебігу перитоніту спостерігаються висока температура тіла і частий пульс слабкого наповнення. При масивній кровотечі в черевну порожнину, наприклад при позаматковій вагітності, температура тіла знижена, пульс частий, слабкого наповнення.

Перитоніт завжди супроводжується лейкоцитозом, зрушенням лейкоцитарної формули вліво, збільшенням процентного вмісту палочкоядерних лейкоцитів, а для запальних процесів додатків матки характерна також збільшена ШЗЕ.

**Позаматковою вагітністю (ПВ)** – це вагітність, при якій імплантація заплідненої яйцеклітини відбулася поза порожниною матки.

ПВ патологія дитородного віку і спостерігається у 2–10 з 1000 жінок від 15 до 40 років (і старше), з максимальною частотою в період найбільшої репродуктивної активності (20–35 років).

Оцінити дійсну частоту цього захворювання за літературними даними досить важко, так як вона розглядається по відношенню до різних показників – числу вагітностей, пологів і т.д., а самі показники характеризуються досить широким діапазоном цифрових значень і суттєво відрізняються один від одного в різних країнах.

Найчастіше позаматкова вагітність локалізується в матковій трубці – (97,7%). На долю абдомінальної вагітності припадає –1,37%. Цервікальна вагітність зустрічається в 0,77%, яєчникова в – 0,15% усіх випадків позаматкової вагітності. Інтралігаментарна ектопічна вагітність в 1:8400 вагітностей.

# Бетадин

## Класифікація

### 1. За МКХ-10:

000 Абдомінальна (черевна) вагітність

000.1 Трубна вагітність

- Вагітність у матковій трубі
- Розрив маткової труби внаслідок вагітності
- Трубний аборт

000.2 Яєчникова вагітність

000.8 Інші форми позаматкової вагітності

- Шийкова
- Комбінована
- В розі матки
- Внутрішньозв'язкова
- В брижі матки

000.9 Позаматкова вагітність неуточнена

### 2. За перебігом:

- прогресуюча;
- порушена (трубний аборт, розрив маткової труби);
- замерла вагітність.

## Локалізація плідного яйця при позаматковій вагітності:

- інтерстиціальна трубна вагітність;
- істмічна трубна вагітність;
- ампулярна трубна вагітність;
- трубно-яєчникова вагітність;
- яєчникова вагітність;
- трубний аборт;
- первинна черевна вагітність.

## Фактори ризику позаматкової вагітності:

1. Запальні захворювання репродуктивної системи в анамнезі.
2. Рубцево – спайкові зміни органів малого таза після перенесених раніше оперативних втручань.
3. Порушення гормональної функції яєчників.
4. Генітальний інфантилізм.
5. Ендометріоз.
6. Тривале використання внутрішньоматкових контрацептивів.
7. Застосування допоміжних репродуктивних технологій.

## Патогенез позаматкової вагітності

При нормальному менструальному циклі яйцеклітина, вийшовши з яєчника під час овуляції та запліднившись сперматозоїдами, без перешкод просувається вздовж маткової труби. Для цього необхідні дві умови: нормальна анатомічна будова труби та перистальтика її від ампулярної частини до матки. В силу багатьох причин рух яйця по трубі затримується, тоді трофобласт може утворитися швидше, ніж яйце потрапить в матку, що створює сприятливі умови для виникнення позаматкової вагітності.

## Діагностичні критерії позаматкової вагітності:

### 1. Ознаки вагітності:

- затримка менструацій;
- нагубання молочних залоз;
- зміна смакових, нюхових та інших відчуттів характерних для вагітності;
- ознаки раннього гестозу (нудота, блювання та ін.);
- позитивні імунологічні реакції на вагітність (ХГЛ у сироватці крові та сечі).

### 2. Порушення менструального циклу – мажучі, кров'яні виділення зі статевих шляхів:

- після затримки менструацій;
- з початком наступної менструації;
- до настання очікуваної менструації;

### 3. Больовий синдром:

- односторонній переймоподібний або постійний біль внизу живота;
- раптовий інтенсивний біль у нижній частині живота;
- перитонеальні симптоми у нижньому відділі живота, різного ступеня вираженості;
- ірадіація болю у пряму кишку, область промежини та крижі.

### 4. Ознаки внутрішньочеревної кровотечі (у разі порушеної ПВ):

- притуплення перкуторного звуку у фланках живота;
- позитивний симптом Куленкампа (наявність ознак подразнення очеревини за умови відсутності локального м'язового напруження у нижніх відділах живота);
- у горизонтальному положенні хворої позитивний двосторонній «френікус» симптом, а у вертикальному – головокружіння, втрата свідомості;
- у разі значного гемоперитонеума – симптом Щьоткіна-Блюмберга;
- прогресуюче зниження показників гемоглобіну, еритроцитів, гематокриту за результатами аналізу крові.

### 5. Порушення загального стану (у разі порушеної ПВ):

- слабкість, головокружіння, втрата свідомості, холодний піт, колапс, гемодинамічні порушення;
- нудота, рефлекторне блювання;
- метеоризм, однократна діарея.

## Трубна вагітність

Трубна вагітність – вагітність, яка розвивається в матковій трубці. Трубна вагітність класифікується на:

- Вагітність у матковій трубці
- Розрив маткової трубки внаслідок вагітності
- Трубно-аборт

Найбільш типовим результатом трубної вагітності є її переривання звичайно на 4–6-ому або 7–8-му тижні. Ворсини хоріону, упроваджуючись в стінку маткової трубки, викликають її руйнування і розплавлення, утворюючи шар фібринозного некрозу, що сприяє стоншуванню і розтягуванню стінки з подальшим розтином стінок кровеносних судин і деструкцією нервових волокон.

Одним з варіантів порушення трубної вагітності є трубний аборт. Переривання

вагітності за типом розриву маткової трубки відмічається в 31% випадків. Досить рідким результатом трубної вагітності є рання загибель зародка і резорбція його з подальшим утворенням гемато- або гідросальпінксу. При повному трубному аборті, коли плодове яйце цілком виганяє в черевну порожнину, воно найчастіше гине, а потім може підвергнутись звапнінню і муміфікації. Кровотеча з трубки, що виникає при цьому, в край окремих випадках може зупинитися самостійно.

Порушення позаматкової вагітності за типом трубного аборту супро-вождається строкатою клінічною картиною: у деяких хворих спостерігаються ознаки гострої внутрішньої кровотечі, в інших симптоматика настільки мізерна, що виявити захворювання важко. Жінки не завжди відмічають затримку менструації, болі і кров'яні виділення із статевих шляхів. Суб'єктивні ознаки вагітності також можуть бути відсутніми. Нагубання молочних залоз і виділення з сосків можуть бути обумовлені іншими пато-логічними станами.

Розрив маткової трубки, як правило, протікає гостро, з вираженою клінічною картиною, обумовленою гострою кровотечею в черевну порожнину. Спостерігається анемізація і зниження артеріального тиску, запаморочення, непритомність, перитонеальний шок, що супроводиться больовим нападом, викликаним як розривом трубки, так і роздратуванням очеревини кров'ю. Біль може ірадіювати в ділянку прямої кишки («крик Дугласа»), підребер'я, міжлопаткову ділянку, ключицю («френікус-симптом»). У багатьох хворих при розриві маткової трубки розвивається масивна крововтрата і геморагічний шок.

Для діагностики трубного аборту важливим є детальне вивчення анамнезу, при якому особлива увага приділяється з'ясуванню особливостей останніх 2–4 менструальних циклів. Болі частіше мають нападоподібний характер (від декількох хвилин до декількох годин), кровотеча із статевих шляхів або збігається з першим больовим нападом, або з'являється після нього. Кров'яні виділення нагадують «кавову гущу». При вагінальному дослідженні удається пальпувати незначне збільшення і розм'якшення тіла матки, не відповідне терміну затримки менструації, пастозність і хворобливість придатків матки, згладжування і напругу задньої свода піхви, різко хворобливої при пальпації. При «старій» позаматковій вагітності може визначитися перитубарная гематома у вигляді утворення без чітких контурів в проекції придатків матки або позаду неї.

При дослідженні крові виявляються зниження вмісту гемоглобіну, зрушення лейкоцитарної формули вліво.

Диференціювати ектопічну вагітність, що проявляється за типом трубного аборту, найчастіше слідує від мимовільного аборту при матковій вагітності, загострення хронічного сальпінгоофориту, апоплексії яєчника, а також від харчової інтоксикації. Незрідка хворих з позаматковою вагітністю госпіталізують в хірургічні стаціонари з підозрінням на гострий апендицит.

Симптоматика, супроводжуюча розрив маткової трубки, досить яскрава. Больовий синдром виявляється на тлі повного благополуччя (частіше різкий біль виникає на стороні «вагітної» трубки) і відрізняється характерною ірадіацією, незрідка виникають тенезми і рідкий стілець. При огляді хворої спостерігаються апатія, загальмованість, блідість шкірних покривів і видимих слизових оболонок, холодний піт, задишка. У деяких пацієнток наголошується падіння систолического тиску нижче 80 мм рт. ст. Пальпація живота різко болюча, симптоми роздратування очеревини, притуплювання пер-

куторного звуку в пологих місцях живота, межа якого переміщується із зміною положення тіла. При бімануальному дослідженні наголошуються надмірна рухливість матки (симптом «плаваючої матки»), різка хворобливість при зсуві шийки, нависання і виражена хворобливість заднього зведення піхви.

### **Яєчникова вагітність**

Яєчникова вагітність – розвивається у разі запліднення яйцеклітини у порожнині фолікула. Частота такої вагітності складає 0,5–1% від усіх позаматкових вагітностей і займає друге місце по частоті після трубної вагітності. Використання внутрішньоматкових контрацептивів є єдиним фактором ризику цього варіанту позаматкової вагітності.

Клінічні ознаки яєчникової вагітності такі самі, як і при трубній вагітності. При порушеній яєчниковій вагітності можлива клініка геморагічного шоку. У 75% випадків яєчникової вагітності помилково виставляють діагноз апоплексії яєчника.

Діагностичну цінність має УЗД органів малого тазу, особливо трансвагінальним датчиком, коли плодове яйце візуалізується в області яєчника та позитивна якісна реакція на ХГЛ.

Для УЗД ознак яєчникової вагітності характерні:

- відсутність змін маткова труба на враженій стороні;
- локалізація плідного яйця в проекції яєчника;
- плодове яйце з'єднане з маткою власною зв'язкою яєчника;
- серед плодових оболонок візуалізується тканина яєчника.

Хірургічне втручання, є основним методом лікування, що включає видалення плодового яйця та клиновидну резекцію яєчника.

У разі масивного ураження яєчника та значної внутрішньочеревної кровотечі виконують овариєктомію.

### **Шийкова вагітність**

Шийкова вагітність – належить до рідкісних та тяжких варіантів позаматкової вагітності, коли імплантація заплідненої яйцеклітини відбулася у каналі шийки матки.

При діагностиці шийкової вагітності, враховується анамнез пацієнтки, у тому числі гінекологічний. Звертають увагу на кількість абортів та перебіг післяабортного періоду, перенесені запальні захворювання внутрішніх геніталій, у тому числі шийки матки. При огляді шийки матки у дзеркалах шийки матки бочкоподібної форми з ціантичним відтінком. При бімануальному гінекологічному обстеженні – матка разом із шийкою має вигляд «піскового годинника».

До ультразвукових ознак шийкової вагітності відносять:

- відсутність плідного яйця в порожнині матки;
- гіперехогенність ендометрія (децидуальна тканина);
- неоднорідність біометрія;
- матка у вигляді піскового годинника;
- розширення каналу шийки матки;
- плідне яйце в каналі шийки матки;
- плацентарна тканина в каналі шийки матки;
- закриті внутрішнє маткове вічко.

Шийкову вагітність диференціюють із самовільним абортom, міомою, раком шийки матки, випадінням субмукозної міоми на ніжці, трофобластичною пухлиною, передлежанням та низьким розташуванням плаценти. УЗД дозволяє досить чітко провести диференційну діагностику, виявити відмінності між шийковою вагітністю та іншою акушерсько-гінекологічною патологією.

У разі діагностованої шийкової вагітності – категорична відмова від проведення вишкрібання стінок порожнини матки, яке може призвести до розвитку профузної кровотечі.

Після підтвердження діагнозу шийкової вагітності визначають групу крові та Rh- фактор, установлюють венозний катетер, отримують поінформовану письмову згоду хворої на виконання екстирпації матки. У відділенні трансфузіології замовляють одноступеневу свіжозаморожену плазму, свіжозаготовлену еритроцитарну масу, готують препарати гідроксиетильованого крохмалю.

Єдиним методом лікування шийкової вагітності – хірургічне втручання (екстирпація матки).

### **Абдомінальна (черевна) вагітність**

Складає 0,003% від усіх випадків позаматкової вагітності. Розрізняють первинну і вторинну черевну вагітність.

Під первинною розуміють імплантацію заплідненої яйцеклітини в черевній порожнині.

Вторинна – формується, коли плодове яйце знаходиться в черевній порожнині після трубного аборту. Материнська смертність при черевній вагітності у 7–8 разів вища, ніж при трубній, і в 90 разів вища, ніж при матковій.

Клінічні прояви абдомінальної форми позаматкової вагітності залежать від терміну вагітності. У першому та на початку другого триместру вони мало відрізняються від симптомів трубної вагітності. У більш пізні терміни вагітні скаржаться на болі під час ворухіння плода, відчуття ворухінь в епігастральній області або раптове припинення ворухіння плода. При фізикальному дослідженні легко пальпуються м'які частини плода і окремо матка невеликих розмірів. Черевна вагітність також діагностується у разі відсутності скорочень матки після введення окситоцину.

Основним діагностичним методом виявлення абдомінальної вагітності є УЗД. Якщо УЗД неінформативне, діагноз підтверджують за допомогою рентгенографії, КТ та МРТ. На рентгенограмі черевної порожнини, знятої у боковій проекції, візуалізується тінь скелета плода, яка накладається на тінь хребта матері.

Лікування тільки оперативне. Під час оперативного лікування виділяють і перев'язують судини, що постачають кров до плаценти, і за можливості видаляють її. Якщо це неможливо у зв'язку з сильною кровотечею, плаценту тампонують. Тампони видаляють через 24–48 годин.

Якщо виділити ці судини не вдається, проводять перев'язку і відсікання пуповини, а плаценту залишають.

Таблиця 1.

**УЗД та біохімічні критерії позаматкової вагітності**

Ознака	Трубна вагітність	Яєчникова вагітність	Абдомінальна вагітність	Шийкова вагітність
УЗД ознаки	Транс вагінальне УЗД метод виробу (В) Візуалізується плідне яйце відокремлене від яєчника (D)	В порожнині матки відсутнє плідне яйце, джжкоподібна шийка матки, гестаційний мішко книжке внутрішнього вічка, відсутність кровоплинута «сковзної ознаки» навколо гестаційного мішка (D)	Наявність плідного яйця в черевній порожнині (D)	Наявність плідного яйця в шийці матки (D)
Біохімічні ознаки	Рівень прогестерону не є предиктором ПВ (В) Підвищення рівня ХГЛ в поєднанні з УЗД є прогностичним маркером ПВ (D)	Визначення рівня ХГЛ (D)	Підвищення рівня ХГЛ в поєднанні з УЗД є прогностичним маркером ПВ (D)	Підвищення рівня ХГЛ в поєднанні з УЗД є прогностичним маркером ПВ (D)

**Лабораторні та інструментальні методи дослідження при ПВ:**

- Функція черевної порожнини через заднє склепіння:
  - при ПВ, що перервалася, отримуємо кров, яка не згортається.
- Лапароскопія і кульдоскопія(D):
  - при ПВ візуалізується маткова труба – синюшно багрового кольору.
- Гістеросальпінгографія:
  - при ПВ в трубі характерна картина – порожнина заповнена контрастною рідиною, має форму напівмісяця.
- Трансвагінальне ультразвукове дослідження органів малого тазу(D);  
*Класичною тріадою УЗД ознак ПВ:*
  - відсутність плодового яйця в порожнині матки,
  - наявність вільної рідини у дугласовому просторі,
  - наявність пухлиноподібного утворення у зоні придатків матки або у матковій трубі.

**Додаткові УЗД ознаки ПВ:**

- помірне збільшення розмірів матки (менше передбачуваного терміну вагітності) і гравідарна гіперплазія ендометрія.

**Абсолютна ехографічна ознака ПВ** – виявлення ектопічно розташованого плодового яйця з ембріоном – виявляється не більш ніж в 5-10,5% від усіх випадків ПВ. Для непорушеної ПВ не характерна наявність вільної рідини в дугласовому просторі.

- Визначенням у сироватці крові або в сечі хоріонічного гонадотропіну (ХГ) або його b-субодініці (b-ХГ), (D).

Таблиця 2.

**Диференційна діагностика позаматкової вагітності**

Ознаки	Позаматкова вагітність	Неповний аборт	Гостре запалення придатків	Гострий апендицит
<b>Затримка менструації</b>	Частіше на 3-5 тижні вагітності	Частіше на 6-10 тижні вагітності	Відсутня	Відсутня
<b>Біль</b>	Біль виникає раптово і має характер гострого нападу, може супроводжуватися непритомним станом, запамороченням	Біль наростає поступово і носять переймоподібний характер повторюються через певний проміжок часу, локалізуються над лоном	Біль розвивається, має постійний характер. Втратив свідомості немає.	Посилюються біль в епігастральній, а потім в правій клубовій ділянці, супроводжується снуудотою, блюванням
<b>Температура тіла</b>	Нормальна	Нормальна	Підвищена	Підвищена
<b>Френікус симптом</b>	+	-	-	-
<b>Напруженість передньої черевної стінки</b>	Напруженість передньої черевної стінки. Живіт дещо вздутий, напружений. Спостерігається болючість Приглибокій пальпації з боку позаматкової вагітності.	Відсутне.	Живіт напружений. Болючість спостерігається при пальпації з обох сторін.	Виразене напруження прямих м'язів живота зправа
<b>Подразнення очеревени</b>	+	-	-	+
<b>Болючість при піхвовому дослідженні</b>	Різко виражена болючість	Майже безболісне	Різко виражена болючість	Майже безболісне
<b>Зміщення матки</b>	Болюче	Безболісне	Болюче	Безболісне
<b>Розміри матки</b>	Не відповідає терміну гестації, цервікальний канал закритий	Відповідає терміну гестації, цервікальний канал привідкритий	Матка нормальних розмірів	Матка нормальних розмірів
<b>Стан придатків</b>	Збільшення маткових труб, тістуватої консистенції	Придатки не збільшені	Збільшення придатків	Придатки не збільшені
<b>Виділення зі статевих шляхів</b>	Кров'янисті, помірні.	Рясні кров'янисті	Відсутні	Відсутні
<b>Кульдоцентез</b>	Рідка кров	-	Серозна рідина в невеликій кількості	Серозна рідина в невеликій кількості
<b>Тест на вагітність</b>	Позитивний	Позитивний	Негативний	Негативний
<b>Зміни в загальному аналізі крові</b>	Помірний лейкоцитоз, дещо підвищене ШОЕ, зниження гемоглобіну	В межах норми	Виразений лейкоцитоз, підвищене ШОЕ, гемоглобін в нормі	Виразений лейкоцитоз, підвищене ШОЕ, гемоглобін в нормі. Показники змінюються в динаміці

Продовження таблиці 2.

Ознаки	Позаматкова вагітність	Неповний аборт	Гостре запалення придатків	Гострий апендицит
Ефективність проти запальної терапії	Не ефективна	-	Ефективна	-
Ознаки загальної інтоксикації	-	-	+	+
Симптом Щеткіна-Блюмберга	-	-	-	+
Лапароскопічна/Лапаротомічна картина	Потовщення труби, з синюшним кольором	Без змін	Потовщення труби, з ознаками запалення	Без змін

Сучасні відеоендоскопічні технології є не лише надійним методом диференціальної діагностики, але й дозволяють виконати адекватне оперативне втручання будь-якого ступеня складності практично при будь-якій ургентній патології не тільки органів черевної порожнини, але й органів малого тазу.

## МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ПОЗАМАТКОВОЇ ВАГІТНОСТІ

- хірургічні методи
- медикаментозні методи

### Хірургічний метод лікування позаматкової вагітності

Під час хірургічного втручання виконують радикальні та консервативно-пластичні операції, як лапароскопічним так і лапаротомічним доступом.

Вид оперативного втручання має обиратися з урахуванням істинної клінічної картини захворювання, розмірів і локалізації плідного яйця, наявності і вираженості спайкового процесу, кваліфікації хірурга, стану хворої, її бажання зберегти репродуктивну функцію.

Згідно даних доказової медицини, лапароскопічне втручання є золотим стандартом та методом вибору хірургічного лікування ПВ, перевагами якого є зменшення тривалості операції, зменшення крововтрати під час операції та скорочення часу перебування в стаціонарі (D). Показаннями до проведення лапаротомії є геморагічний шок, наявність вираженого спайкового процесу в черевній порожнині.

Упровадження методики «постійної» (динамічної) лапароскопії істотно розширює можливості спостереження за станом прооперованої маткової труби при консервативному хірургічному втручанні або за культею труби після тубектомії. При інших формах позаматкової вагітності (яєчникова, черевна тощо), а також при «старій» трубній вагітності динамічний ендоскопічний моніторинг важливий для оцінювання ретельності видалення плідного яйця, профілактики та лікування персистувальної ектопічної вагітності. Стан черевної порожнини при динамічній лапароскопії оцінюється шляхом порівняння з результатами попередньої лапароскопії. Тому бажано, щоб першу та повторну лапароскопію виконував один і той са-

мий фахівець. Під час контрольних лапароскопічних оглядів можуть здійснюватися лікувальні маніпуляції: активна перфузія черевної порожнини різними розчинами з дода- необхідних медикаментозних засобів, розсічення спайок. Огляди слід виконувати 2–3 рази на тиждень, залежно від клінічної ситуації, між дослідженнями доцільне місцеве введення лікарських засобів через канюлю. Першу контрольну лапароскопію необхідно проводити не пізніше ніж за 2–3 доби після ендоскопічного втручання, оскільки в більш пізні терміни (6–7-а доба) неможливо здійснити адекватний лізис спайок.

Перспективним методом, що використовується в комплексі реабілітаційних після консервативних хірургічних втручань на маткових трубах, є сальпінгоскопія. Трансцервікальна тубоскопія під контролем гістероскопи та лапароскопії дає змогу об'єктивно оцінити стан ендосальпінксу і, використовуючи міжлазери і мікроінструменти, зробити тубопластику за наявності інтратубарних спайок або обструктивних утворень.

Після консервативно-пластичних операцій на маткових трубах з метою профілактики персистувальної трубної вагітності необхідне визначення рівня хоріонічного гонадотропіну в крові через кожні 2 дні, починаючи з 3-го дня після лапароскопії, оскільки навіть при виконанні якісної туботомії або резекції сегмента не виключається можливість подальшого розвитку трофобласта. Якщо зниження концентрації гормону в крові через 2 дні після операції становить менше 50% передопераційного рівня, лікування можна вважати вдалим. Уміст хоріонічного гонадотропіну, що перевищує 50% початкового рівня, або концентрація без динаміки зниження свідчать про наявність активної «гормону персистувальною тканиною трофобласта, що є підставою для метотрексату (40 г внутрішньом'язово). Якщо рівень хоріонічного гонадотропіну у крові через 2 дні після ін'єкції перевищує 25% доопераційного, препарат у тій самій дозі вводять повторно. Негативним результатом є вміст хоріонічного гонадотропіну від 10 до 50 МО/мл.

Важливе значення після операції з приводу позаматкової вагітності надається контрацептивному режиму. Доцільна тривалість періоду запобігання вагітності 2–6 міс.

Для оцінювання стану внутрішніх статевих органів після операції з приводу ектопічної вагітності, для прогнозу відновлення репродуктивної функції і лізису спайок, що знов утворились, слід проводити повторну лапароскопію через 6–10 тиж. Повторна лапароскопія спайковим процесом у черевній порожнині після органозберігаючих операцій, особливо у жінок з єдиною матковою трубою, оскільки дає змогу оцінити лікувальні маніпуляції й оцінити прохідність маткових труб за допомогою хромосальпінгоскопії.

### Хірургічна тактика у разі трубної вагітності:

1. *Сальпінгостомія (туботомія).* Виконується подовження сальпінгостомії. Після видалення плодового яйця сальпінгостому, звичайно не ушивають. У разі, коли ворсини хоріона не проростають у м'язову оболонку маткової труби обмежуються її вишкрібанням.

2. *Сегментарна резекція маткової труби.* Видаляють сегмент маткової труби, де знаходиться плодове яйце, після чого виконують анастомоз двох кінців труби.

При неможливості виконання сальпінго-сальпінгоанастомоза можна перев'язати обидва кінці і накласти анастомоз пізніше.

*3. Сальпінгектомія.* Цю операцію виконують у разі порушеної трубної вагітності, що супроводжується масивною кровотечею. Операцію і гемотрансфузію у такому разі проводять одночасно.

#### **Хірургічна тактика у разі яєчникової вагітності:**

Видалення плодового яйця та клиновидну резекцію яєчника.

У разі масивного ураження яєчника та значної внутрішньочеревної кровотечі виконують овариєктомію.

#### **Хірургічна тактика у разі шийкової вагітності:**

Екстирпація матки.

#### **Хірургічна тактика у разі абдомінальної вагітності:**

Об'єм втручання при абдомінальній вагітності залежить від місця та глибини інвазії хоріона. Видалення та перев'язування судин, що постачають кров до плаценти, і за можливості видалення її. У разі сильної кровотечі, плаценту тампують. Тампони видаляють через 24–48 годин.

Після проведення оперативного втручання з приводу позаматкової вагітності слід провести комплекс реабілітаційних заходів, спрямоване на відновлення менструальної і генеративної функцій.

### **Медикаментозний метод лікування**

На сьогоднішній день поряд з лапароскопічними маніпуляціями при лікуванні ектопічної вагітності застосовуються консервативні медикаментозні методи. Їх суть полягає в системному або місцевому (за допомогою ін'єкції препарату в плодовий мішок під час лапароскопії або під контролем УЗД) застосуванні різних лікарських засобів.

Медикаментозну терапію можна застосовувати лише при трубній вагітності, що розвивається. Одним з перспективних напрямів є застосування лікарських препаратів (метотрексат, вінбластин, простагландини E<sub>2</sub> і F<sub>2α</sub> гестероновий препарат RU-486, трихосантин).

Найбільш вивченим препаратом для медикаментозного лікування позаматкової вагітності до цього дня залишається метотрексат. У 1982 році вперше з'явилася згадка про застосування метотрексату при інтерстиціальної локалізації плодового яйця і з тих пір метотрексат міцно зайняв своє місце в лікуванні цієї патології. На сьогоднішній день в деяких медичних центрах є більш ніж 20-річний досвід використання метотрексату і популярність цього методу зростає.

Лікування позаматкової вагітності метотрексатом проводиться лише у закладах охорони здоров'я, де є можливість визначення b-субодиниці ХГЛ у сироватці крові та проведення УЗД трансвагінальним датчиком.

Згідно рандомізованих клінічних досліджень, метотрексат може бути використаний для первинного лікування позаматкової вагітності, персистуючої позаматкової вагітності після консервативної операції на матковій трубі як профілактичний засіб, що знижує ризик персистенції хоріона при консервативних операціях,

при цервікальній і інтерстиціальної вагітності, при яких операція пов'язана з великим ризиком для подальшої фертильності, ніж при інших локалізаціях плодового яйця.

*Показання до застосування метотрексату у разі ПВ.*

Щоб уникнути введення метотрексату при нормальній матковій вагітності або викидню, що не відбувся, його призначають лише у наступних випадках:

1. Підвищений рівень b-субодиниці ХГЛ у сироватці крові після органозберігаючої операції на матковій трубі, яка виконана з приводу прогресуючої позаматкової вагітності.

2. Стабілізація або підвищення рівню b-субодиниці ХГЛ у сироватці крові протягом 12–24 годин після роздільного діагностичного вишкрібання або вакуум-аспірації, якщо розмір плодового яйця в області придатків матки не перевищує 3,5 см.

3. Визначення при УЗД трансвагінальним датчиком плодового яйця діаметром не більше 3,5 см. в області придатків матки у разі рівня b-субодиниці ХГЛ більше 1500 МЕ/л за відсутності плодового яйця у порожнині матки.

Для застосування медикаментозного лікування необхідно виконання кількох умов. *Абсолютними умовами є:* стабільність гемодинамічних показників пацієнтки; відсутність гемодинамічнозначущої кровотечі; виявлення позаматкової локалізації плодового яйця на УЗД; відсутність бажаної маткової вагітності; відсутність сильної і постійного болю в животі; комплаєнтність пацієнтки і можливість амбулаторного спостереження; відсутність протипоказань до застосування метотрексату. *Відносними умовами є:* низький рівень ХГЧ (менше 5000 мМО / мл); розмір плодового яйця, за даними УЗД, не більше 3,5 см (не більше 4 см за даними ASRM); відсутність кардіальної активності ембріона.

*Протипоказанням до системного застосування метотрексату, за даними Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG 2008) і Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM 2006), є:* грудне вигодовування, імунодефіцитні стани, підтвержені лабораторними даними, анемія середнього та тяжкого ступеня, лейкопенія, тромбоцитопенія, чутливість до метотрексату, захворювання легенів або виразкова хвороба шлунка в стадії загострення, ниркова і печінкова недостатність, алкоголізм, наявність бажаної маткової вагітності. *Відносними протипоказаннями є:* великий розмір плодового яйця (більше 3,5 см за даними ACOG і більше 4 см за даними ASRM), визначення кардіальної активності ембріона при УЗД, низька комплаєнтність пацієнтки, неможливість амбулаторних відвідувань, високий рівень ХГЧ (більше 5000 ОД / мл).

В даний час існує декілька протоколів використання метотрексату при позаматкової вагітності: «схема одноразового введення», «схема дворазового введення», «схема багаторазового введення», а також схема перорального застосування метотрексату. Схема одноразового введення є кращою при низьких рівнях ХГЛ, в той час як схема багаторазового введення може застосовуватися при рівнях ХГЧ 5000 мМО / мл і більше. Препарат може вводитися локально (пряма ін'єкція в плодовий мішок під час лапароскопії або під контролем УЗД) і системно (внутрішньом'язово, внутрішньовенно, перорально). Схема одноразового введення полягає у внутрішньом'язовому введенні препарату в дозі 50 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла. Мала доза препарату має менш виражений побічний дію в порівнянні з багаторазовим



введенням метотрексату (29 і 48% відповідно). Схема одноразового введення більш зручна для пацієнта і більш вигідна з економічної точки зору. Одноразове введення метотрексату не виключає необхідності повторної ін'єкції препарату в тій же дозі при наступних ситуаціях: рівень ХГЧ не знизився, як мінімум на 15% в період між 4-м і 7-м днями лікування, або якщо під час чергового амбулаторного відвідування виявлено зниження рівня ХГЧ менш ніж на 15%.

Схема багаторазового введення полягає у внутрішньом'язовому введенні метотрексату в дозі 1 мг/кг маси тіла (в дні 1, 3, 5, 7), що чергуються з внутрішньом'язовим введенням фолієвої кислоти в дозі 0,1 мг/кг (в дні 2, 4, 6, 8). Схема дворазового введення являє собою модифікацію схеми одноразового введення – метотрексат вводиться внутрішньом'язово в дозі 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й і 4-й дні лікування. При пероральному застосуванні приймають 50 мг препарату в день протягом 5 днів або 60 мг/м<sup>2</sup> одноразово в 2 прийоми.

Згідно національного протоколу МОЗ України метотрексат застосовують за наступною схемою:

1 – В першу добу визначають рівень b-субодиниці ХГЛ у сироватці крові

2 – На другу добу призначають загальний аналіз крові, визначення групи та резус-фактору крові жінки, активність печінкових ферментів

3 – На п'яту добу призначають Метотрексат 75–100 мг внутрішньом'язово

4 – На восьму добу знову визначають рівень b-субодиниці ХГЛ у сироватці крові.

Трактування результату:

- Якщо рівень b-субодиниці ХГЛ у сироватці зменшився менше, ніж на 15% на восьму добу, метотрексат вводять повторно у тій же дозі.

- Якщо рівень b-субодиниці ХГЛ у сироватці збільшився понад 15%, хвору спостерігають, щотижня визначають рівень b-субодиниці ХГЛ до тих пір, поки цей рівень не буде менше 10 МЕ/л.

Всім RhD –негативними жінкам, яким провадилося хірургічне видалення ектопічної вагітності проводити анти-D профілактику (D).

Проведений у 2013 році метааналіз 26 досліджень, порівнює ефективність різних схем застосування метотрексату, показав, що схема багаторазового введення достовірно більш ефективна, особливо при лікуванні жінок на більш пізніх термінах гестації і з кардіальною активністю ембріона. Успіх терапії при застосуванні схеми одноразового введення склав 88%, тоді як у схеми багаторазового введення метотрексату успіх склав 93%; в середньому успіх терапії метотрексатом склав 89%. Режим багаторазового введення порівнюємо з лапароскопічною операцією по відсотку успішно дозволених випадків з невеликою тенденцією до більшого успіху в разі медикаментозного лікування.

Системне застосування метотрексату зберігає прохідність труб в 75–81% випадків, подальша маткова вагітність спостерігається в 58–61% випадків. При порівнянні системного застосування метотрексату з лапароскопічною операцією зберігає трубу, рандомізовані дослідження не показали відмінності в частоті збереження труби, прохідності труби, повторної позаматкової вагітності, і наступних вагітностях. Відсоток успіху при терапії метотрексатом у різних дослідженнях дорівнював від 71,2 до 97%. Успіх методу залежить від режиму застосування, терміну гестації і рівня ХГЧ. При систематичному огляді декількох досліджень відсоток невдач при лікуванні схемою одноразового введення метотрексату був 14,3% і вище

при первісному рівні ХГЛ більше 5000 мМО / мл, якщо ж початковий рівень ХГЧ був менше 5000 мМО / мл, то відсоток невдач дорівнював 3,7%.

**Профілактичні заходи:**

- Своєчасна і правильна тактика ведення хворих при першому зверненні;
- Своєчасна діагностика і лікування інфекційно-запальних захворювань органів малого таза;
- Профілактика абортів;
- Використання сучасних контрацептивних засобів.

**Подальше ведення:**

- Використання сучасних методів контрацепції (КОК) протягом 6 місяців;
- рекомендації з планування вагітності.

## АПОПЛЕКСІЯ ЯЄЧНИКА

**Апоплексія яєчника** – це порушення цілості тканини яєчника і виникнення кровотечі в черевну порожнину. Апоплексія яєчника зустрічається у віці від 14 до 45 років, частіше в 20–35 років та становить близько 3% серед гінекологічної патології, з частотою рецидиву захворювання від 40 до 60%. Серед причин внутрішньочеревних кровотеч апоплексія яєчника становить 0,2–0,5%. Кровотечі з яєчника можуть виникати з його строми, фолікула під час овуляції, фолікулярної кісти, кісти жовтого тіла.

**Патогенезу апоплексії яєчника** обумовлений фізіологічними циклічними змінами кровонаповнення органів малого тазу та залежить від особливості тканини яєчника. У більшості хворих апоплексія яєчника відбувається в середині і в II фазі менструального циклу, що пов'язано з підвищеною проникністю судин і збільшенням їх кровонаповнення в період овуляції і перед менструацією.

Апоплексія правого яєчника зустрічається в 2–4 рази частіше, ніж лівого, що пояснюється ряснішим кровообігом правого яєчника, оскільки права яєчкова артерія відходить безпосередньо від аорти, ліва – від ниркової артерії.

**До факторів ризику виникнення апоплексії яєчника належать:**

- Екзогенні чинники: травму живота, фізичну напругу, бурхливі або перервані статеві зносини, верхову їзду, спринцювання, вагінальне дослідження, дисфункція вищих відділів нервової системи (стресові ситуації, психоемоційна лабільність, зовнішні дії, пов'язані з екологічними чинниками, технічний прогрес, умови життя).
- Ендогенні чинники: неправильне положення матки, механічне здавлення судин, що порушує кровотік в яєчнику, тиск на яєчник пухлиною, злукві процеси в малому тазу, порушення гормонального статусу (надмірне збільшення кількості і співвідношення гонадотропних гормонів гіпофіза (ФСГ, ЛГ, пролактину), яке сприяє гіперемії тканини яєчника).

У деяких хворих розрив яєчника відбувається без причин і виникає в стані спокою або під час сну.

У сучасній гінекологічній практиці прийнято розрізняти три клінічні форми апоплексії яєчника:

- анемічну,
- больову,

- змішану.

Основним клінічним симптомом апоплексії яєчника є раптово виниклий біль в нижніх відділах живота. Її пов'язують з роздратуванням рецепторного поля яєчничкової тканини і дією на очеревину кров'ю, що вилілася. Певна роль у виникненні больового синдрому відводиться спазму в басейні яєчничкової артерії. Такі клінічні прояви, як слабкість, запаморочення, нудота, блювота, непритомний стан, пов'язані з внутрішньочеревною кровотечею і ступенем її вираженості.

Больова форма апоплексії яєчника спостерігається при крововиливі в тканину фолікула або жовтого тіла без кровотечі в черевну порожнину. Захворювання виявляється нападом болів внизу живота без іррадіації. Інколи больовий синдром супроводиться нудотою і блювотою, проте ознаки внутрішньочеревної кровотечі відсутні.

Клінічна картина больової форми і геморагічної форми легкого ступеня важкості схожа. При огляді шкірні покриви і видимі слизові оболонки звичайного забарвлення. Частота пульсу і артеріальний тиск в межах норми. Язик чистий, вологий. Живіт м'який, проте можлива незначна напруга м'язів передньої черевної стінки в нижніх відділах. Пальпаторно наголошується хворобливість в клубової області, частіше справа, перитонеальні симптоми відсутні. Перкуторно вільна рідина в черевній порожнині не визначається. При гінекологічному дослідженні визначається матка нормальних розмірів, декілька збільшений, болючий яєчник; зведення піхви глибокі, вільні. При УЗД органів малого тазу розрив яєчника візуалізувати майже ніколи не вдається, проте можна виявити скупчення рідини в позадматковому (Дугласовому) просторі. Для больової форми апоплексії яєчника характерна наявність незначної кількості рідини в просторі Дугласа і гіпозохогенне утворення з дрібнодисперсною суспензією (фолікулярна рідина з домішкою крові). У крові не наголошується виражених змін, інколи має місце помірний лейкоцитоз без зрушення формули вліво.

У клінічній картині геморагічної форми апоплексії яєчника середнього і важкого ступеня основні симптоми пов'язані з внутрішньочеревною кровотечею. Захворювання починається гостро, часто пов'язано із зовнішніми причинами (статевий акт, фізична напруга, травма і ін.). Біль локалізується в нижніх відділах живота і часто іррадіює в задній прохід, ногу, крижі, зовнішні статеві органи. Больовий синдром супроводиться слабкістю, запамороченням, нудотою, блювотою, непритомними станами. Вираженість симптомів залежить від об'єму крововтрати.

При огляді шкірні покриви і видимі слизові оболонки бліді, наголошується холодний липкий піт. Артеріальний тиск понижений, є тахікардія. Мова рідка, живіт напружений, можливе його незначне здуття. При пальпації визначається різка хворобливість в одній з клубових ділянок або по всій гіпогастральній області. Перитонеальна симптоматика найбільш виражена в нижніх відділах. Перкуторно можливо визначити наявність вільної рідини в пологих місцях живота.

При гінекологічному дослідженні слизова оболонка піхви нормального забарвлення або бліда. Дворучне дослідження може бути утруднене із-за вираженої хворобливості передньої черевної стінки. Матка звичайних розмірів, хвороблива, на стороні апоплексії пальпується хворобливий, злегка збільшений яєчник. Зведення піхви нависають, тракції за шийку матки різко хворобливі.

У крові наголошується зниження вмісту гемоглобіну, проте при гострій крововтраті в перші години можливе підвищення його рівня за рахунок згущування крові. У деяких хворих наголошується незначне збільшення вмісту лейкоцитів без зрушення формули вліво.

З метою оптимізації існуючих підходів до ведення хворих з апоплексією яєчника й обґрунтування їх лікування деякі автори вважають за доцільне розділяти хворих залежно від об'єму внутрішньочеревної кровотечі: до 150 мл; 150–500 мл і понад 500 мл (О. Ю. Панкова, 2003). Сучасна діагностика апоплексії яєчника, як і позаматкової вагітності, базується на комплексному аналізі даних анамнезу, клінічних симптомів захворювання, результатів променевих і лабораторних методів дослідження. При аналізі клінічної картини гострий початок захворювання спостерігається у 30% випадків, відносно стертий – у 70%.

За А. В. Вербенко розрізняють три ступеня важкості апоплексії яєчника:

*Легка форма* – проявляється болем помірної інтенсивності внизу живота, нудотою, слабкістю. Шок та перитонеальні ознаки відсутні.

*Середня форма* – хвора скаржиться на загальну слабкість, нудоту, блювання, іноді відмічається втрата свідомості, турбує сильний біль внизу живота і в пахових ділянках, визначаються тахікардія, блідість шкіри, ознаки шоку I ступеня. При пальпації живота слабковиражені перитонеальні явища.

*Важка форма* – постійний різкий біль внизу живота з іррадіацією в крижі та пряму кишку, нудота, блювання, здуття живота. Спостерігаються ознаки шоку II–III ступенів: блідість шкіри, холодний піт, зниження температури тіла, приглушення серцевих тонів, частий, слабкого наповнення і напруження пульс, падіння артеріального тиску. При пальпації виявляють перитонеальні ознаки, френікусимптом, при перкусії – притуплення звуку в нижніх та бокових відділах живота, при бімануальному дослідженні – випинання заднього склепіння піхви. Пальпувати матку тяжко через різку болючість заднього склепіння піхви.

### Лабораторні та інструментальні методи дослідження

Дані імуноферментного тесту на наявність хоріонічного гонадотропіну (ХГ) у сечі і кількісне визначення вмісту його b-субодиниці (b-ХГ) у плазмі крові слугують для виключення порушеної позаматкової вагітності.

Патогномонічною ультразвуковою картиною при апоплексії яєчник є поєднання яєчничкового утворення разом із вільною рідиною в малому тазі і черевній порожнині. Ехографічне зображення джерела апоплексії вирізняється вираженим поліморфізмом. Воно може бути як моноехогенним – ан-, гіпо- або гіперехогенним, так і гетерогенним з різним ступенем ехогенності, у різних ділянках кістозного геморагічного утворення яєчника (КГУЯ). Різноманітна ультразвукова картина пов'язана як з різною морфологічною структурою джерела кровотечі, так і з поєднанням неоднорідних ділянок, виниклих внаслідок формування кров'яних згустків і їхнього лізису. Згустки крові візуалізуються як утворення неправильної форми і підвищеної ехогенності.

Для постановки діагнозу у хворих без виражених порушень гемодинамічних показників до теперішнього часу застосовується пункція черевної порожнини через заднє зведення піхви.

Проте сьогодні, при наявності лапароскопічної техніки, пункція заднього склепіння піхви не є доцільною. Правильним можна вважати наступний алгоритм дій: вільна рідина в черевній порожнині – лапароскопічна операція.

Диференціальну діагностику слід проводити з такими захворюваннями, як позаматкова вагітність (таб.3), гострий апендицит, перекрут ніжки кісти яєчника, перитоніт та ін.

Таблиця 3.

**Диференційна шагіостяка апоплексії яєчника та позаматкової вагітності**

	Апоплексія яєчника			Позаматкова вагітність	
	Больова	Анемічна	Змішана	Прогресуюча	Порушена
Геморагічний синдром	+/-	+	+	+/-	+
Больовий синдром	+	+/-	+	+	+
Затримка менструації		-			+
Симптом «плаваючої матки»	-	+	+	-	+
Збільшені придатки матки	+	+/-	+/-	+	+/-
Нависання заднього склепіння піхви	-	+	+	-	+
Симптоми подразнення очеревини		+			+
β-ХГ в сироватці крові та в сечі		-			+
УЗД	Поєднання яєчникового утворення разом із вільною рідиною в малому тазі та черевній порожнині			Відсутність плодового яйця в порожнині матки, наявність вільної рідини у дугласовому просторі, наявність пухлиноподібного утворення в зоні придатків матки або в матковій трубі	

Лікування пацієнток з апоплексією яєчника залежить, у першу чергу, від стану гемостазу в місці крововиливу і ступеня внутрішньочеревної кровотечі. Незважаючи на те, що більшість клінічних випадків «больових» форм апоплексії яєчника лікуються консервативно, основний лікувально-діагностичний метод при внутрішніх кровотечах яєчничкової етіології – операція.

Необхідними умовами для консервативного лікування є: задовільний стан хворої, відсутність гемодинамічних порушень, первинний больовий синдром або слабо виражений, або частково купується – як самостійно, так і за допомогою медикаментозної терапії протягом кількох годин. Але основним критерієм є рівень вільної рідини в черевній порожнині не більше 150 мл.

Консервативне лікування необхідно розпочинати у стаціонарних умовах, оскільки тільки в процесі динамічного спостереження можна проконтролювати відсутність ознак триваючої внутрішньої кровотечі.

Первинна ціль консервативного лікування апоплексії яєчника полягає у формуванні стабільного гемостазу в ділянці апоплексії, запобіганні розвитку інтраперитонеальної кровотечі та у зниженні інтенсивності больового синдрому. В основі медикаментозного лікування апоплексії яєчника лежить призначення препаратів, які мають гемостатичні властивості: етамзилату (дицинону), адроксону, розчину кальцію хлориду, транексамової та амінокапронової кислоти. Хворій призначають ліжковий режим. З метою зниження інтенсивності тазових болів можливе призна-

чення нестероїдних протизапальних препаратів – як в ін'єкціях, так і у вигляді ректальних супозиторіїв. Після перших 2–3 діб стаціонарного лікування за наявності стійкого гемостазу, відсутності ультразвукових ознак збільшення об'єму вільної рідини в черевній порожнині і при можливості продовження спостереження, подальше лікування хвора може одержувати в амбулаторних умовах. Подальші лікувальні заходи спрямовані на розсмоктування сформованого кістозного геморагічного утворення яєчника, запобігання рецидивам. Незважаючи на вірогідність самостійного регресу кістозного геморагічного утворення яєчника, ми рекомендуємо проведення патогенетичнообґрунтованої терапії з обов'язковим динамічним ультразвуковим контролем і визначенням в плазмі крові онкомаркерів СА-125, РЕА, СА-19–9.

Враховуючи неабияку важливу роль інфекційних запальних процесів органів малого тазу в розвитку пухлиноподібних процесів яєчників як одного з вірогідних джерел апоплексії яєчника, рекомендуємо проводити з моменту формування кістозного геморагічного утворення яєчника комплексну протизапальну терапію з урахуванням виявлених патогенних збудників та їхньої чутливості до антибактеріальних препаратів.

З метою блокування патологічної секреції гонадотропних гормонів, що підтримують персистенцію кістозного геморагічного утворення яєчника, призначають гормональні препарати (найчастіше комбіновані оральні контрацептиви (КОК) або синтетичні прогестини). Враховуючи, що розвиток захворювання практично у 80% випадків відбувається в другу фазу МЦ, гормональні препарати слід призначати до 10–14 днів.

Критерієм ефективності проведеного консервативного лікування є повне розсмоктування виниклого внаслідок крововиливу геморагічного кістозного утворення яєчника. За нашими даними, до 90% кістозного геморагічних утворень яєчника регресує після перших місячних, що контролюється трансвагінальним УЗД. У випадку відсутності регресу кістозного геморагічних утворень яєчника більш ніж на 50% хворій необхідно рекомендувати лапароскопічне оперативне втручання, оскільки діагноз функціональної (фолікулярної, жовтого тіла) кісти як джерела АЯ може виявитися помилковим. Не виключена можливість первинної маніфестації неопластичного процесу з формуванням кістозного геморагічного утворення яєчника, особливо у жінок пізнього репродуктивного і пременопаузального віку.

Найбільш типовою операцією при апоплексії яєчника, виконуваною як відкритим доступом, так і лапароскопічно, є резекція яєчника. Терапія у віддаленому після апоплексії яєчника періоді спрямована на нормалізацію менструальної і репродуктивної функцій, запобігання формуванню ретенційних утворень яєчників і рецидивів захворювання. У переважній більшості схем протирецидивної терапії використовують комбіновані естроген-гестагенні оральні контрацептиви, які надійно пригнічують овуляцію, фолікуло- і лютеогенез.

## ПЕРЕКРУЧЕННЯ НІЖКИ ПУХЛИНИ ПРИДАТКІВ МАТКИ

**Перекручення ніжки** можуть бути піддані пухлини різної гістологічної структури, які не спаяні із сусідніми органами і мають виражену ніжку. Як правило, це доброякісні і пограничні новотвори, але можуть зустрічатися і злоякісні. Найчасті-

ше зустрічається перекрут ніжки пухлини яєчника, але може статися перекрут ніжки будь-якої пухлини (субсерозний міоматозний вузол), перекрут маткової труби, незміненого яєчника і навіть всієї матки або її придатків. Найчастіше до перекруту схильні ті, що мають високу рухливість зрілі тератоми, а також пароваріальні кісти, щільні фіброми яєчника. У клінічній практиці розрізняють поняття анатомічної і хірургічної ніжки пухлини яєчника. Анатомічна ніжка складається з розтягнутих воронко-тазової і власною зв'язкою яєчника і його брижі. У ніжці проходять судини, живляча пухлина і тканина яєчника (яєчникова артерія, гілка висхідного відділу маткової артерії), лімфатичні судини і нерви. У хірургічну ніжку, що утворюється в результаті перекрута, окрім анатомічної входить розтягнута маткова труба.

**Етіологія перекручення ніжки пухлин придатків матки** не завжди чітка та ясна. Перекрути ніжки пухлини може бути пов'язаний зі зміною положення тіла, фізичним напруженням, посиленою перистальтикою кишечника, переповненням сечового міхура, довгою рухливою ніжкою кісти. Сприяють перекруту ніжки асиметрична форма пухлини, нерівномірна її щільність, величина.

### **Патогенез перекручення ніжки пухлин придатків матки**

В момент перекручення перегинаються, що живлять яєчник, гілки маткової артерії і яєчникова артерія разом з супроводжуючими їх венами. У пухлині порушується кровообіг, потім настає некроз і асептичне запалення, що поширюється на очеревину малого тазу. Перекрут може бути повним (більш ніж на 360°) і частковим (менш ніж на 360°). При частковому перекруті перш за все порушується венозний відтік при відносно збереженому артеріальному кровопостачанні. Всі явища носять значно менш виражений характер, чим при повному перекруті, і можуть зникнути навіть без лікування. Вторинні зміни в пухлині (некроз, крововиливу) виявляються у хворих під час операції.

### **Клініка перекручення ніжки пухлин придатків матки**

Захворювання, як правило, починається із сильного болю унизу живота, що супроводжується нудотою і блюванням. Температура тіла у перші години захворювання залишається нормальною, проте при розвитку захворювання може значно підвищуватись. Хвора приймає змушене положення в ліжку через різко виниклий біль.

Перекрут ніжки може відбутися раптово чи поступово, буває повним і частковим. При частковому та поступовому перекруті симптоматика наростає повільно, та може на деякий час зникати зовсім. Патологоанатомічні зміни в пухлині при перекручуванні її ніжки залежать від швидкості, з якою відбувається поворот пухлини по осі, і ступеня перекруту.

Пацієнтка може вказати на наявність в неї кісти яєчника протягом певного часу.

### **Клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження при перекрученні ніжки пухлин придатків матки**

При об'єктивному обстеженні таких пацієнток виявляють напругу передньої черевної стінки, позитивний симптом Щоткіна-Блюмберга, парез кишечника, затримка стільця, рідше – діарея, частий пульс, блідість шкіри, холодний піт.

При гінекологічному дослідженні виявляється об'ємне утворення в області придатків матки. Зазвичай овальної форми, тугоеластичної консистенції, обмежено рухливе, різко хворобливе при пальпації і спробі зсуву. Матка і придатки з іншого боку не змінені. Незрідка дворучне гінекологічне дослідження утруднене із-за виразної болючості і напруги м'язів передньої черевної стінки, особливо у дівчаток, що викликає необхідність проводити їх огляд під наркозом.

При гінекологічному УЗД на ураженій стороні визначається пухлина або кіста яєчника різних розмірів з потовщеною капсулою або подвійними контурами, що свідчить про набряки строми; випіт в малому тазу.

Більш точну інформацію про характер патології вдається отримати у процесі діагностичної лапароскопії, яка одразу стає оперативним лікуванням.

### **Диференціальна діагностика при перекрученні ніжки пухлин придатків матки**

Перекручення ніжки пухлин придатків матки перш за все слід диференціювати від гострого перитоніту внаслідок перфорації піосальпінкса, гострого апендициту (особливо при тазовому розташуванні червоподібного відростка), ниркової коліки. При цьому вважають послідовність появи болю в животі і підвищення температури тіла у хворої. У хворих з перекрутом ніжки яєчника зпочатку появляється біль, нудота і блювання, а підвищення температури тіла виникає пізніше. При перфорації піосальпінкса спочатку появляється загальна слабкість і підвищення температури тіла, а пізніше – перитонеальні симптоми і біль внизу живота. У цій ситуації можуть допомогти додаткові методи дослідження – оглядовий рентгенівський знімок органів черевної порожнини, УЗД органів черевної порожнини і зачеревного простору.

### **Лікувальна тактика при перекрученні ніжки пухлин придатків матки**

Ендоскопічний огляд виявляє у порожнині малого тазу пухлинний вузол багряно-ціанотичного кольору з перекрученою ніжкою, наявність серозної або серозно-геморагічної рідини.

При перекруті ніжки пухлини яєчника застосовується тільки хірургічна тактика; зволікання з проведенням операції може ускладнитися приєднанням вторинної інфекції, кровотечею, перитонітом, зрощеннями пухлинного вузла з сусідніми органами.

У відношенні обсягу і методів лікування перекрута ніжки пухлини яєчника в оперативній гінекології єдиної думки немає. Багато в чому характер операції, доступ та обсяг резекції визначається типом пухлини, часом, що пройшов з моменту перекрута, ступенем стискання судин, змінами у малому тазу і т.д.

Загальноприйнятим оперативним підходом і обсягом втручання при перекруті ніжки пухлини яєчника до недавнього часу служили лапаротомія та аднексектомія. З широким впровадженням лапароскопії стало можливим проведення органозберігаючого втручання, тобто розкручування перекрученої ніжки пухлини з відновленням топографії яєчника. Якщо протягом 10–20 хвилин з'являються ознаки відновлення кровопостачання в придатках (зникнення синюшності, відновлення фізіологічного забарвлення мезоварія), можливе виконання органозберігаючого втручання – видалення кісти (пухлини) яєчника або резекції яєчника.

Показанням до видалення придатків при перекруті ніжки пухлини яєчника на даний час служать незворотні некротичні зміни в органі, підозри на злоякісні пухлини. В останньому випадку показане проведення інтраопераційного гістологічного дослідження та цитологічного аналізу мазків-відбитків.

**Прогноз.** При своєчасній діагностиці й адекватному хірургічному лікуванні перекрута ніжки пухлини яєчника прогноз сприятливий, в запущених випадках при розвитку перитоніту прогноз менш сприятливий, оскільки збільшується післяопераційна летальність хворих.

## НЕКРОЗ МІОМАТОЗНОГО ВУЗЛА

Міома матки відноситься до доброякісних пухлин внутрішніх статевих органів, що найчастіше зустрічаються.

### Етіологія і патогенез некрозу міоматозного вузла

Порушення кровопостачання в міоматозних вузлах пояснюється, в основному, механічним фактором (перекрут, перегин, здавлення пухлини). Необхідно враховувати і особливості гемодінамики у період вагітності, коли відзначається значне зниження кровотоку в матці, особливо виражене в ділянці міжм'язового вузла, підвищення судинного тону в судинах малого калібру, утруднення венозного відтоку, зниження швидкості кровонаповнення артеріального і венозного русла. Причиною порушення харчування вузла можуть бути різні дистрофічні процеси в міоматозних вузлах (набряк, вогнища некрозу, крововилив, гіалінове переродження, дегенерація), що розвиваються в результаті ішемії, венозного застою, множинного тромбоутворення в міжм'язових вузлах пухлини.

**Клінічна картина.** При перекруті ніжки міоматозного вузла захворювання розвивається гостро: раптово виникають переймоподібні болі внизу живота, нудота, блювота, озноб, сухість в роті, порушення функції кишечника. При недостатньому кровопостачанні (неповний перекрут ніжки) міоматозного вузла клінічна картина більш «змащена», симптоми з'являються поступово. Жінку непокоять болі, що тягнуть, внизу живота і попереку, які можуть посилюватися, періодично зменшуватися або зникати. У момент нападу болі можуть бути нудота, озноб, підвищення температури, тахікардія.

**Діагностика** перекрута ніжки або порушення живлення міоматозного вузла ґрунтується на даних анамнезу з вказівкою на наявність міоми матки, скаргах, клінічних проявах захворювання. При огляді може бути визначена блідість шкірних покривів, язик сухуватий, обкладений нальотом. Живіт роздутий, напружений, при пальпації хворобливий в нижніх відділах, де до того ж визначаються позитивні симптоми роздратування очеревини. Гінекологічне дослідження дозволяє виявити збільшену, міоматозно змінену матку, хворобливу в місці некрозу вузла. Інколи відрізнити субсерозний міоматозний вузол від пухлини яєчника не представляється можливим. У перифричній крові виявляється лейкоцитоз, підвищення ШОЕ.

З додаткових неінвазивних методів дослідження має значення ультразвукове сканування органів малого тазу.

УЗД полегшує виявлення важкодоступних вузлів. УЗД малого тазу при некрозі міоматозного вузла характеризується наступними акустичними ознаками: зниженням і неоднорідністю густини утворення, появою у вузлікістозних порожнин. За допомогою доплерографії виявляються ознаки порушення кровотоку всередині вузлів і прилеглих ділянок міометрія.

Діагностична лапароскопія при некрозі міоматозного вузла дозволяє візуально оглянути органи малого тазу і, при необхідності, забезпечити доступ для хірургічного втручання. При огляді визначається збільшена міоматозна матка з ознаками некрозу – набряком, крововиливами, синюшно-червоним кольором вузла.

Таблиця 4.

### Диференційна діагностика ішемічних станів у гінекологічній практиці

	Некроз міоматозного вузла	Перекрут придатків матки
Больовий синдром	+	-
Бімануальне дослідження	Збільшена, щільна, болюча матка з міоматозними вузлами	Збільшене, болюче пухлиноподібне утворення в області придатків матки
Температура	+/-	+/-
Симптоми подразнення очеревини	+/-	+/-
УЗД	Зниження і неоднорідність густини утворення, поява у вузлі кістозних порожнин. За допомогою доплерсаграфії виявляються ознаки порушення кровотоку всередині вузлів і прилеглих ділянок міометрія.	При гінекологічному УЗД на ураженій стороні визначається пухлина або кіста яєчника різних розмірів потовщеною напсулою або подвійними контурами, що свідчить про набряк і сгрома: випіту маломутазі.

**Лікування** при перекруте ніжки субсерозного міоматозного вузла вимагає проведення операції в екстреному порядку. Об'єм оперативного втручання залежить від ступені виразності некротичних змін у вузлі, ознак перитоніту, віку хворого. У дівчаток, жінок репродуктивного віку, а також у вагітних з некрозом міоматозного вузла за відсутності явищ перитоніту слід до проведення органозберігаючих операцій, обмежуючись консервативною міомектомією. У хворих в періоді пре- і менопаузи робляють надвлагалищну ампутацію або екстирпацію матки.

В разі порушення кровообігу в міоматозному вузлі надання невідкладної допомоги починають з проведення консервативної терапії, що полягає в призначенні інфузійної терапії для зменшення інтоксикації і нормалізації водно-електролітного балансу, засобів, поліпшуючих мікроциркуляцію, спазмолітиків і протизапальних препаратів. Ефективність консервативного лікування оцінюють протягом найближчих 12–24 годин. При погіршенні загального стану хворого, посиленні симптомів захворювання, відсутності ефекту від консервативної терапії, що проводиться, або за наявності ознак перитоніту показана екстрена операція. Об'єм оперативного втручання вирішується індивідуально і залежить від вираженості запального процесу в міометрії і черевній порожнині, а також від локалізації міоматозного вузла. При залученні до запального процесу всієї стінки матки (панметріту), низькому розташуванні міоматозного вузла, наявності ознак перитоніту слід виконати екстирпацію матки. У останніх випадках – надпівова ампутація матки (за відсутності супутньої патології шийки матки) або консервативна міомектомія.

## РОЗРИВ СТІНКИ КІСТИ ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКА

Розривши капсули кісти або пухлини яєчника зустрічається досить рідко.

**Етіологія.** Найчастіше це ускладнення виникає унаслідок травми черевної порожнини, бурхливого статевого акту, під час грубої маніпуляції черевної порожнини і бімануального дослідження, а також унаслідок проростання капсулі пухлини злоякісними новоутвореннями. При розриві капсули пухлини хворий відчуває сильний біль в черевній порожнині, яка може супроводжуватися симптомами шоку, а у разі пошкодження судин – явищами внутрішньочеревної кровотечі.

**Діагностика** розриву стінки кісти або пухлини яєчника досить складна. Особливо в тих випадках, коли в анамнезі відсутні дані про наявність у хворої кісти або пухлини яєчника. Тому діагностика даного ускладнення повинна базуватися на даних анамнезу (травма черевної порожнини, груба пальпація або бімануальне дослідження), клінічної картини, бімануального дослідження, особливо повторного (коли під час першого дослідження пухлина пальпувалася, а під час другого вона не визначається), а також даних додаткових методів обстеження (УЗД, пункція заднього зведення піхви, ла-пароскопія).

Особливої уваги заслуговує розрив капсули псевдоміксому яєчника і ендометріюїдної кісти яєчника.

### **Клініка та лікування**

Псевдоміксому характеризується великими розмірами, тоненькою капсулою, схильною до розриву. Вміст псевдоміксому яєчника – густа желеподібна маса. При розриві капсули цієї пухлини у хворого розвивається псевдоміксому очеревини. Псевдоміксому очеревини характеризується реактивним запаленням листків очеревини, черевна порожнина заповнюється желеподобною масою у вигляді кіст. Ці кісти імплантуються в органах черевної порожнини, сальнику, легко злипаються з сусідніми органами і утворюють конгломерати, які приводять до порушення функції цих органів, венозному і лімфатичному стазу, розвитку асцити, з'являються болі, які наростають і стають постійними. Іноді має місце повільний розвиток псевдоміксому. При цьому клінічні прояви незначні, а захворювання протікає за типом хронічного апендициту. Діагностувати дане захворювання до оперативного втручання практично неможливо. Під час операції псевдоміксому часто приймають за дісемінований рак яєчника. Тому остаточний діагноз можливий тільки після гістологічного дослідження. Псевдоміксому яєчника підлягає хірургічному лікуванню. Проводять радикальне оперативне лікування в об'ємі екстирпації матки з придатками, з резекцією сальника, видалення всіх желеподібних мас черевної порожнини, апендектомії. У післяопераційному періоді призначають рентгенотерапію. Прогноз при псевдоміксомі яєчника найчастіше сприятливий. Проте при розвитку псевдоміксому очеревини хворі можуть гинути від порушення функції травної системи.

При розриві стінки ендометріюїдної кісти яєчника часто розвивається клінічна картина «гострого живота». Домінують біль в черевній порожнині різної інтенсивності, диспепсичні проявлення (нудота, блювота), запаморочення або короточасна втрата свідомості, перитонеальні симптоми. Вміст ендометріюїдної кісти драгує очеревину, внаслідок чого утворюються спайки з прилеглими органами (мат-

ка, сечовий міхур, пряма кишка). Ендометріюїдні імплантації викликають нові вогнища ендометріозу на очеревині малого тазу і кишках. Наявність гострого болю в черевній порожнині і симптомів роздратування очеревини є свідченням до оперативного лікування в ургентному порядку. Операція обмежується, якщо це можливо, резекцією яєчника в межах здорової тканини, особливо у молодих жінок. Радикальніше оперативне втручання, яке передбачає екстирпацію матки з придатками, проводять у жінок після 40 років. Особливістю даного захворювання є виражений злуковий процес органів малого тазу, що значно ускладнює проведення оперативного лікування. Прогноз – сприятливий.

### **Піосальпінкс**

**Піосальпінкс** – нагноєння маткової труби – виникає внаслідок неадекватного лікування сальпінгофориту або після деяких лікувально-діагностичних маніпуляцій при нехтуванні протипоказаннями до їх виконання.

#### **Клініка піосальпінкса**

- місцеві ознаки піосальпінксу – біль внизу живота, переважно з боку уражених придатків, який посилюється під час менструації. Іноколи спостерігаються менометрорагії.

- загальні ознаки піосальпінксу – підвищення температури тіла, загальна слабкість, нервово-психічна лабільність, подразливість, анемія, дизуричні прояви.

При вагінальному дослідженні пальпується напружена, малорухома, болюча пухлина. Якщо процес довготривалий, то піогенна капсула товста, внаслідок втягування в процес сальника та петель кишечника пухлина може бути великих розмірів.

Лабораторне дослідження крові не виявляє ознак запалення: нормальна кількість лейкоцитів або невисокий лейкоцитоз за рахунок збільшення кількості нейтрофілів, незначне прискорення ШОЕ. Ультразвукове дослідження виявляє пухлиноподібний утвір у ділянці придатків матки.

**Діагностика піосальпінксу** ґрунтується на даних анамнезу (гостре або хронічне запалення придатків матки), клінічних проявів (больовий, інтоксикаційний синдроми, перитонеальні ознаки), даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. При хронічному розвитку піосальпінксу гній у більшості випадків стає асептичним, тому розрив капсули не дає вираженої клінічної картини гострого перитоніту, здебільшого процес обмежений тазовою очеревиною (пельвіоперитоніт). В такому випадку діагностувати складно.

#### **Лікування**

Розрив стінки піосальпінксу підлягає оперативному лікуванню. Виконують середню лапаротомію, видаляють джерело інфекції. При можливості намагаються зберегти яєчник. Якщо в процес втягнені сальник і петлі кишечника, то необхідно намагатися тупим шляхом від'єднати ці органи від капсули пухлини. Іноді доводиться проводити резекцію ураженої ділянки сальника та кишечника. Необхідно виконати широке дренивання черевної порожнини. У жінок старшого віку проводять екстирпацію матки з придатками.

## ПЕРИТОНІТ

**Перитоніт** – у вузькому трактуванні – (від лат. Peritoneum – очеревина), запалення очеревини. У сучасному розумінні – значно ширший комплекс патологічних процесів, що протікають в просвіті черевної порожнини, в очеревині підлеглих тканин (передочеревинна клітковина, стінки органів черевної порожнини і її просвіти), а також на рівні всіх життєво важливих органів і систем (системний запальна реакція, сепсис, органні і системні дисфункції, шок).

**Пельвіоперитоніт** (pelvioperitonitis) – запалення очеревини малого тазу. Пельвіоперитоніт розвивається як ускладнення запалення матки і придатків, позаматкової вагітності та апоплексії яєчника. Може бути викликаний стафілококом, кишковою флорою (ешерихії, ентерококи), стрептококом, гонококом та іншими аеробними і анаеробними мікробами або змішаною інфекцією.

В даний час інфекції стоять на четвертому місці в структурі материнської смертності і складають 11%, незважаючи на значний прогрес у профілактиці та лікуванні гнійно-септичних ускладнень в акушерстві. Головна причина триваючих дискусій навколо перитоніту – неконкретність початкового поняття, що допускає довільне розширення меж клінічної проблеми. Звідси – суперечки при аналізі спостережень за смертельно небезпечними формами і такими, що не представляють життєвої загрози пацієнту.

При оцінці ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень, сепсису і септичного шоку необхідно враховувати особливості організму вагітної жінки. Швидкому прогресуванню септичного процесу може сприяти зниження активності клітинної ланки імунітету і материнська системна запальна відповідь (MSIR – maternal systemic inflammatory response), що проявляється зміною співвідношення Th1/Th2, більшою сприйнятливістю до внутрішньоклітинних збудників (бактерій, вірусів, паразитів), збільшенням кількості лейкоцитів, рівня D-димеру, дисфункцією ендотелію судин, зниженням рівня протеїну S і активності фібринолізу, зростанням рівня прозапальних цитокінів в пологах, наявністю запальної реакції при ускладненнях вагітності (прееклампсія, еклампсія, передчасні пологи). За даними вітчизняних і зарубіжних авторів гострі гінекологічні захворювання, ускладнені перитонітом, зустрічаються у 3,3–11,2% хворих.

**Класифікація.** Існує багато класифікацій гострого перитоніту. К. С. Симонян класифікує гострий перитоніт за *фазами перебігу* (1976):

1. Предфаза (гострий деструктивний процес). Характеризується наявністю гіперергії. Відзначаються порушення на рівні позаклітинної маси.

2. Реактивна фаза. Характерна реакція нервово-рефлекторного типу. Реакція визначається циркуляцією в крові біологічно активних речовин. Порушення на рівні позаклітинної маси. Реактивна фаза гострого перитоніту характеризується: 1) гіперергією; 2) місцевими та загальними проявами, визначальними морфологічною та клінічною картинами; 3) початком інтоксикації, яка обумовлена циркуляцією в крові біологічно активних речовин; 4) рефлекторними змінами діяльності серцево-судинної і дихальної систем, 5) пригніченням рухової активності шлунково-кишкового тракту; 6) характерними змінами з боку крові. Місцеві прояви: напруга м'язів передньої черевної стінки, гіперемія, набряк очеревини і ексудация, випадання фібрину, порушення проникності судин з геморагічними проявами різ-

ної інтенсивності. Перераховані реакції носять захисний характер і спрямовані на створення спокою у вогнищі запалення, перешкоджають генералізації процесу і сприяють обмеженню черевної порожнини від місця деструкції, а також активній боротьбі з патогенною мікрофлорою, зокрема шляхом фагоцитозу.

3. Токсична фаза. Характерна інтоксикація, обумовлена циркуляцією в крові екзо- і ендотоксинів. Порушення клітинного метаболізму. Токсична фаза гострого перитоніту характеризується наростаючою інтоксикацією, обумовленою циркуляцією в крові токсинів різної природи. У цій фазі вже виснажені резерви і функції клітин, порушуються їхні внутрішні процеси – життєдіяльність ферментних систем, клітини втрачають аніони і катіони, в організмі виникає гострий дефіцит білків, води, солей. Симптоматика фази вже не пов'язана з локальними ознаками основного захворювання, а носить загальний характер.

4. Термінальна фаза. Характеризується впливом токсинів на вищі відділи центральної нервової системи. Глибокі обмінні порушення, що посилюються, кишкова непрохідність і ентерорагія. В термінальній фазі у порівнянні з токсичною настають більш глибокі порушення життєво важливих функцій організму. З'являються симптоми, які свідчать про ураження центральної нервової системи. Глибокі порушення гомеостазу вимагають активної корекції ззовні.

Основні форми гострого перитоніту за *поширеністю* (В. Д. Федоров, 1974):

I. Місцевий: а) обмежений (запальний інфільтрат, абсцес); б) необмежений (процес локалізується тільки в одному з кишень очеревини).

II. Поширений: а) дифузний (очеревина вражена на значному протязі, але процес охоплює менш ніж два поверхи черевної порожнини); б) розлитий (вражена цілком очеревина більш ніж двох поверхів черевної порожнини, тобто майже вся); в) загальний (тотальне запалення всього серозного покриву органів і стінок черевної порожнини).

За *перебігом захворювання* розрізняють гострі і хронічні перитоніти.

За *характером ексудату* і видом мікрофлори перитоніт буває: серозний, серозно-фібринозний, серозно-геморагічний, серозно-гнійний, фібринозний, фібринозно-гнійний, гнійний, геморагічний, гнійно-геморагічний (С. М. Луценко 1972).

### Патогенез перитоніту

В патогенезі розвитку перитоніту відіграють роль чотири аспекти, які тісно пов'язані між собою: механізми відмежування патологічного процесу в порожнині очеревини; іммуногенез при перитоніті; патогенез порушення вісцеральних функцій; ендотоксикоз при перитоніті.

Вище перераховані механізми служать запуском **запальної реакції**. В організмі людини запалення полягає в зміні стану судинного русла, сполучної тканини і крові та видаленні «чужого» – пошкоджуючого агента і відновлення морфофункціонального стану пошкодженої тканини. У запальній відповіді прийнято виділяти кілька взаємопов'язаних процесів:

- судинну реакцію – короточасний спазм пре капілярних сфінктерів з подальшим паралітичним розширенням регіонарного мікроваскулярного ложа;
- ексудацию – вихід із судинного русла рідкої частини крові в результаті зміни проникності мікросудин;

- інфільтрацію і клітинну проліферацію за рахунок міграції з крові в навколишню тканину формених елементів;
- фагоцитоз – захоплення і знищення чужорідних агентів;
- регенерацію і репарацію пошкоджених структур.

Всі ці процеси послідовно регулюються складною системою біологічних факторів – медіаторів запалення. Залежно від сили, тривалості впливу пошкоджуючого агента, а також від реактивності організму запалення набуває більш-менш виражені ознаки патологічного процесу. При перитоніті в межах запальної відповіді реалізуються патогенетичні механізми протиінфекційного захисту.

### Причини виникнення пельвіоперитоніта

Серед причин виникнення пельвіоперитоніта провідну роль займають **запальні процеси**:

- *Сальпінгоофорит, гідросальпінкс, піосальпінкс.*
- *Оофорит, тубооваріальний абсцес.*
- *Ендометрит, ендоміометрит, параметит.*

#### Внутрішньочеревні кровотечі.

- *Апоплексія яєчника*
- *Позаматкова вагітність*

#### Пухлинний процес.

- *Некроз міоматозного вузла.*

#### Ятрогенні пошкодження:

- *перфорація матки.*

У переважній більшості як це було сказано вище гострий перитоніт розвивається вторинно, як ускладнення запальних гінекологічних захворювань, прориву матки або при внутрішньочеревній кровотечі. Тому в початкових стадіях превалює симптоматика основного захворювання. Своєрідно протікає перитоніт після кримінального абортів, який ускладнився гангrenoю матки. У таких хворих, як правило, розвивається сепсис і важке порушення життєво важливих органів. При стертій формі перерваної позаматкової вагітності хворі нерідко вказують на неодноразові напади болю по всьому животі з іррадіацією в попереk і пряму кишку. Зрідка болі іррадіюють в лопатку і плече. У частини хворих болі супроводжуються дизуричними явищами. У цих хворих симптоми внутрішньочеревної кровотечі відсутні або були незначно виражені. При апоплексії яєчника хворі в анамнезі вказують на напади раптових болів внизу живота або в правій здухвинній ділянці з іррадіацією в крижі, задній прохід, зовнішні статеві органи. Болі, як правило, постійні і супроводжуються нудотою і блювотою. При обстеженні жінок у 50–60% випадків, знаходять виражені симптоми подразнення очеревини при м'якому животі – симптом Куленкампа. При перфорації гнійних тубооваріальних пухлин, захворювання починається гостро, виникає різкий біль внизу живота по типу «удару кинджалом». Клініка подібна до перфорації порожнистого органу. У таких пацієнток вдається з'ясувати з анамнезу про неодноразові запальні процеси придатків матки і порушення менструального циклу. Надалі клініка основного захворювання починає йти на другий план і з'являється симптоматика гострого перитоніту. Хворі з пельвіоперитонітом пред'являють скарги на переймоподібні болі внизу живота. При поширенні процесу на більш ніж один відділ черевної порожнини, хворі

пред'являють скарги на розлиті болі по всьому животі. Виражені симптоми інтоксикації. При пельвіоперитоніті живіт помірно роздутий, бере участь в акті дихання, при покашлюванні хворі відзначають посилення хворобливості внизу живота, пальпація живота різко болюча, спостерігається м'язовий дефанс і симптоми подразнення очеревини, що не поширюються, як правило, вище термінальної лінії, при аускультативній перистальтиці кишечника млява. При гінекологічному дослідженні придатки або не пальпуються через різку хворобливість склепін'я і напруги передньої черевної стінки, або потовщені і болючі, або визначаються у вигляді тубооваріальних утворень. Рухи при змищенні шийки матки різко болючі – симптом Промтова. При дифузному перитоніті передня черевна стінка не бере участь в акті дихання, аускультативно вислуховуються поодинокі перистальтичні шуми, або перистальтика не вислуховується. У більшості хворих при гінекологічному дослідженні детальна пальпація не можлива через різку хворобливість склепін'я піхви, рухи при змищенні шийки матки різко болючі, склепіння піхви нависають, сплюснені – симптом Дуейя.

Хворим, що надійшли з клінікою «гострого живота», з діагностичною метою показана пункція черевної порожнини через задне склепіння піхви. При отриманні пунктату в залежності від його характеру визначається подальша тактика ведення хворої. Важливе значення у діагностиці має УЗД черевної порожнини та органів малого тазу, яке в 80–90% випадків виявляє причину гострого перитоніту, що в подальшому може вплинути на проведенне лікування.

**Клініка і діагностика перитоніту.** Клініка визначається джерелом перитоніту (первинним захворюванням), часом, протягом якого розвивається процес, ступенем розповсюженості процесу, а також інтоксикацією, парезом кишків і наявністю поліорганичних розладів. Для перитоніту характерна ціла низка симптомів, частина яких виявляється постійно, деякі не завжди.

Постійні симптоми перитоніту:

- болі в животі;
- болючість при пальпації живота;
- симптом Щоткіна-Блюмберга;
- м'язове напруження передньої черевної стінки;
- тахікардія;
- зниження артеріального тиску;
- зміна характеру дихання (почастішання, реберний тип дихання, відсутність дихальних рухів живота);
- підвищення температури, відставання температури від пульсу;
- сухий та обкладений язик, спрага;
- нудота, блювання;
- здуття живота (більш пізній симптом);
- парез кишків, затримка газів і калу;
- болючість під час ректального дослідження;
- лейкоцитоз у крові, зсув лейкоцитарної формули вліво;
- анемія, збільшена ШОЕ;
- зміни сечі (білок, індикан, циліндри);
- обличчя Гіппократа (на пізніх стадіях хвороби).



Провідними симптомами є різкі постійні болі, що посилюються при зміні положення тіла, кашлі, рухах. Хворий лежить звичайно на спині або хворому боці з приведеними до живота ногами, щадить живіт при диханні, кашлі, уникає зайвих рухів. Пульс прискорений (90–100 уд./хв.), артеріальний тиск нормальний або знижений. При локалізації вогнища запалення в малому тазу можливі дизуричні явища, несправжні позиви до дефекації, іррадіація болі в крижі, промежину. Іноді, при подразненні товстої кишки, можливі тенезми, рідкі випорожнення. При об'єктивному обстеженні живота визначається відсутність черевного дихання, дефанс, симптом Щоткіна-Блюмберга, іноді асиметрія живота, внаслідок локального парезу кишок. Дослідження крові виявляє лейкоцитоз і зсув лейкоцитарної формули вліво, збільшення ШОЕ, помірне підвищення глюкози й амілази, тенденція до зменшення альбумінів і збільшення глобулінів, ознаки гіперкоагуляції, що починається.

З розвитком перитоніту місцеві ознаки згладжуються, болі зменшуються, захисне напруження м'язів слабшає, симптоми подразнення очеревини стають менш вираженими. Перистальтичні шуми кишок зникають, розвиваються виражене здуття живота, затримка дефекації та газів. У цей же час посилюються загальні прояви перитоніту в зв'язку з наростанням інтоксикації. Тахікардія більше 120 уд./хв., артеріальний тиск знижується, температура тіла гектична (38–39 °С). Дихання частішає, у легенях з'являються хрипи, розвивається олігурія, підвищується вміст креатиніну і сечовини в крові. У сечі виявляють білок, циліндри. Розвиваються виражені розлади водно-електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги. Лейкоцитоз і зсув у формулі зростають. У цей період клінічна картина перитоніту часто супроводжується септичним шоком.

У термінальній стадії перитоніту стан хворого ще більше погіршується, наростають як місцеві, так і загальні прояви перитоніту. Місцеві зміни проявляються значним здуттям живота, зменшенням його дихальної екскурсії, ригідності черевної стінки і розлитій болючості по всьому животі з наявністю вираженого симптому Щоткіна-Блюмберга. Під час перкусії поряд з тимпанітом виявляється тупість у пологіх місцях живота за рахунок скупчення рідини. Перистальтика не вислуховується. При вагінальному та ректальному огляді можна визначити наявність болючого скупчення рідини в дугласовому просторі.

У хворих наявна тахікардія 120–140 уд./хв., артеріальний тиск знижений. Через прогресування тканинного ацидозу розвивається респіраторна задишка до 30–40 подихів за 1 хв., при аускультатії – дихання жорстке, наявні вологі хрипи, ослаблення дихання в нижніх відділах. У термінальній стадії перитоніту наростають явища печінково-ниркової недостатності (істеричність, загальмованість хворого, олігурія). У біохімічному аналізі крові виявляється підвищення рівня білірубіну, трансаміназ, сечовини, креатиніну, падіння рівня протромбіну, альбуміну. У загальному аналізі крові внаслідок інтоксикації спостерігається зниження гемоглобіну та еритроцитів. Кількість лейкоцитів часто нормальна або навіть знижена поряд зі значним зсувом вліво лейкоцитарної формули та наявністю токсичної зернистості в лейкоцитах, що свідчить про граничне напруження функції кісткового мозку і системи мононуклеарних фагоцитів. У сечі виявляється білок, еритроцити, циліндри, нирковий епітелій.

Додатковим лабораторним показником діагностики абдомінального сепсису і перитоніту вважається концентрація прокальцитоніну в плазмі крові, який є маркером в диференційній діагностиці синдрому системної запальної реакції септичного і абактеріального походження. Концентрацію прокальцитоніну в плазмі більше 2 нг/мл можна вважати критерієм розвитку септичного процесу.

Серед інструментальних методів обстеження при перитоніті використовують рентгенологічне та ультразвукове дослідження, ендоскопію, у тяжких для діагностики випадках – лапароцентез, лапароскопію чи діагностичну лапаротомію.

## Лікування

### 1. Антибактеріальна терапія

Схеми антибактеріальної терапії різноманітні, але необхідно зазначити, що число контрольованих досліджень, спрямованих на оцінку ефективності різних схем, недостатньо. У найбільш авторитетних і широко використовуваних в міжнародній практиці американських і європейських рекомендаціях вибір антибактеріальних препаратів досить обмежений. Крім того, не всі препарати, рекомендовані, наприклад, в США (цефотетан, пробеніцид), доступні або широко поширені в Україні і інших країнах. Тому рекомендації по режимах антибактеріальної терапії варіюють в залежності від країни.

Однак основні принципи вибору антибактеріальних препаратів однакові: враховуючи полімікробну етіологію захворювання, вони повинні володіти широким спектром дії (гонококи, хламідії, аеробне і анаеробна мікрофлора та ін.), частіше застосовується комбінована терапія; антибактеріальні препарати повинні бути безпечні в застосуванні, з мінімальними небажаними лікарськими реакціями; дозволені для прийому в період вагітності і лактації; кращі препарати з меншою кратністю прийому, а також з можливістю монотерапії; препарати повинні створювати високі концентрації в тканинах репродуктивних органів; бажано вибирати препарати, що мають як парентеральну, так і пероральну форми випуску (для здійснення ступеневої терапії); ефективність препаратів повинна бути підтверджена в контрольованих дослідженнях (*MEDLINE, RCOG, NICE2016*).

Ключову роль в лікуванні акушерського перитоніту відіграє своєчасне оперативне втручання і адекватна антибактеріальна терапія.

### 1. Антибактеріальна терапія, проводиться в два етапи (*RCOG, NICE2016*).

1-й етап – емпіричне призначення комбінацій антибіотиків широкого спектру дії з антианаеробною терапією,

2-й етап – продовження або зміна режиму антибіотикотерапії з урахуванням чутливості мікрофлори. Згідно рандомізованих клінічних досліджень, на першому етапі призначають фторхінолони в поєднанні з метронідозолом; цефалоспорино 2-го і 3-го покоління в поєднанні з аміноглікозидами та метронідозолом, або карбапенемами (Тіенам, Меронем) при крайньому важкому перебігу гострого перитоніту. Ряд авторів вказують, що близько 75% мікроорганізмів стійкі до 10 і більше видів антибактеріальних препаратів. Добова доза антибіотиків залежить від поширеності і тяжкості гострого перитоніту.

2. Інфузійна терапія, спрямована на ліквідацію гіповолемії і метаболічного ацидозу, корекцію водного, електролітного і білкового балансу, детоксикацію організму.

3. Колегіально вирішити питання про видалення матки, враховуючи, що дуже часто ознак «класичного» ендометриту може не бути, і в клініці переважають системні прояви у вигляді наростання симптомів поліорганної недостатності.

У хворих з дифузним або розлитим перитонітом відбувається пригнічення рухової активності шлунково-кишкового тракту, як це було сказано вище, тому цієї категорії хворих необхідно проводити інтубацію тонкого кишечника, для попередження розвитку в післяопераційному періоді гострої кишкової непрохідності.

У післяопераційному періоді всім хворим необхідно проводити інтенсивну терапію, яка включає інфузію сольових розчинів, що забезпечують ізоосмолярний стан. Поряд з інфузійною терапією, спрямованою на забезпечення адекватної тканинної перфузії (кристалоїди, колоїди), необхідно проводити найпотужнішу дезінтоксикаційну терапію. При зміні коагуляційного потенціалу крові необхідно використовувати як високомолекулярний гепарин, так і його низькомолекулярні фракції (фраксипарин). Крім того, цим хворим для профілактики поліорганної недостатності необхідна органоспецифічна підтримка, що включає введення гепатотропних препаратів, кардіотоніків і виконання вентиляційної підтримки.

Отже, лікування гострого перитоніту, викликаного гінекологічними захворюваннями, повинно бути комплексним, взаємодоповнюючим один одного на всіх етапах лікування з урахуванням нових поглядів на етіопатогенез розвитку гострого перитоніту.

### Прогнозування важкості перебігу перитоніту

Враховуючи суттєву різницю в результатах лікування різних форм перитоніту, обов'язковим етапом діагностично-тактичного алгоритму є своєчасне визначення важкості стану пацієнта і прогнозу захворювання.

- даний час більшість авторів при перитоніті рекомендує використовувати наступні інтегральні схеми:
  - АРАСНЕ II – для оцінки важкості стану хворих і динаміки патологічного процесу;
  - SOFA або MODS – для динамічної оцінки важкості поліорганної дисфункції і ефективності лікувальних заходів;
  - МІП (Мангеймський індекс перитоніту) – для інтраопераційної оцінки ураження очеревини і органів черевної порожнини;
  - ПІР (прогностичний індекс релапаротомій) – доцільно використовувати в якості прогностичного критерію повторних оперативних втручань.
  - Шкала АРАСНЕ II найкраща, хоч і не ідеальна, система оцінки важкості хірургічного захворювання. Вона включає кількісну оцінку патофізіологічних змін викликаних хворобою, преморбідного стану і віку хворого.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с.
2. Венцківський Б. М., Сенчук А. Я., Зелінський О. О. Невідкладні стани в акушерстві: Навч. посібник. – Одеса: ТЕС, 2011. – 260 с.
3. Гладчук І. З. Апоплексія яєчника в сучасній гінекології / І. З. Гладчук, В. Л. Кожаків, О. В. Якименко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 4 (24) – С. 56–58.
4. Денисов И. Н. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине / Денисов И. Н., Кулаков В. И., Хаитов Р. М.; пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 1248 с.
5. Дэвид Мак Кэй Харт, Джейн Норман. Гинекология. Иллюстрированное клиническое руководство. – М.: Бином. – 2009. – 463с.
6. Запорожан В. М., Гладчук І. З., Товштейн Л. А. Мінімально інвазивна ендоскопічна хірургія в комплексному лікуванні тубооваріальних абсцесів // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2000. – Т. 4, № 1. – с. 23–25
7. Кулаков В. И. Акушерство и гинекология / Кулаков В. И. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005. – 512 с.
8. Савельева Г. М. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии / Савельева Г. М. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 720 с.
9. Хиш Х. А., Кезер О., Икле Ф. А. Оперативная гинекология. Атлас. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 649.
10. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy (Green-top Guideline No. 21). Published: 04/11/2016
11. Eskicioğlu F, Özdemir AT, Turan GA, Gür EB, Kasap E, Genç M. The efficacy of complete blood count parameters in the diagnosis of tubal ectopic pregnancy. Ginekol Pol. 2014;85(11):823–827.
12. Halperin, R, Svirsky, R, Vaknin, Z, et al. Predictors of tuboovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease. J Reprod. Med 2008; 53:40.
13. Management of patients with ectopic pregnancy with massive hemoperitoneum by laparoscopic surgery with intraoperative autologous blood transfusion / A. Takeda, S. Manabe, T. Mitsui, H. Nakamura // J. Minim. Invasive Gynaecol. – 2006. – Jan-Feb. – Vol. 13 (1). – P. 43–48.
14. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. Fertil Steril. 2007;87(3):481–484.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. Fertil Steril. 2013;100(3):638–644.
16. Role of laparoscopy in the management of pelvic inflammation disease / tubo-ovarian abscess compare too thermodalities dr. samsonchandra, spog. d. mas <http://www.laparoscopyhospital.com>
17. Smorgick, N. Laparoscopic removal of adnexal cysts: is it possible to decrease inadvertent intraoperative rupture rate? / N. Smorgick, O. Barel, R. Halperin et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – № 200(3). – P. 237–239.
18. Tubo-ovarian abscess management options for women who desire fertility. Rosen M, Breitkopf D, Waud K. Obstet. Gynecol Surv. 2009 Oct;64(10):68

## ВИКОРИСТАННЯ ПРОБІОТИКІВ ПРИ ВАГІТНОСТІ

Вагітність супроводжується значними змінами в гормональній та імунній регуляції, покликаними забезпечити ріст та розвиток плода. Значне зростання концентрації прогестерону призводять до складних імунних змін, суть яких можна охарактеризувати як імуномодуляцію – посилення активності клітинної ланки при одночасному пригніченні гуморальної. Метаболічні зміни при вагітності включають збільшення маси тіла, підвищення рівня глюкози в крові натще, резистентність до інсуліну, непереносимість глюкози, слабе запалення та зміни рівня метаболічних гормонів. Встановлено, що на мікробіоту кишечника під час вагітності впливає не тільки фізіологічна перебудова, але й фактори навколишнього середовища, в першу чергу дієта. Зазвичай різниця в мікробіотичному складі окремих зон організму спричинена різними чинниками, такими як кислотно-лужний стан, рівень кисню, наявність поживних речовин, вологість та температура, що дозволяє різним популяціям бактерій «жити» та виконувати різні функції, взаємодіючи з людським організмом.

Продемонстровано, що харчування матері до і під час вагітності також впливає на мікробіоту. Дієта з високим вмістом жирів в периконцепційному періоді призводила до більш негативних змін у мікробіоті кишечника при вагітності в порівнянні із здоровим харчуванням. Наявність ожиріння також корелює з мікробним складом під час вагітності: у випорожненнях вагітних визначались достовірно вищі кількості *Bacteroides* та *Staphylococcus*. Крім того, при ожирінні матері кількість специфічних метаболічних гормонів (інсуліну, інгібітору шлункового поліпептиду, адипокінів), корелює із змінами бактеріального фону. Також було встановлено зв'язок між індексом маси тіла матері (ІМТ) та складом мікробіоти кишечника немовлят, народжених через природні пологові шляхи (Gohir, 2015; Gomez-Arango 2016).

Поняття еубіозу (нормобіоценозу, нормофлори) означає еволюційно сформована сукупність мікробів, що міститься в організмі здорової людини і характеризується певним кількісним і видовим складом в різних місцях її проживання, які здатні підтримувати біохімічну, метаболічну і імунну рівновагу, необхідну для збереження здоров'я людини. Коли ж внаслідок вищевказаних фізіологічно зумовлених факторів або під впливом зовнішніх чинників рівновага системи «людина-мікробіом» порушується, виникає дисбіоз (або дисбактеріоз).

Вагінальна мікрофлора є одним із ключових компонент системи захисту від мікробних та вірусних інфекцій (Turkovskiy et al., 2011). В нормі у піхвовому мікробіомі переважають представники виду *Lactobacillus*. Ці бактерії продукують молочну кислоту, створюючи бар'єр проти вторгнення патогенів, зберігаючи низький рН (<4,5) і секретуючи метаболіти, які відіграють важливу роль у пригніченні розвитку бактеріальної та вірусної інфекції в урогенітальному тракті. Серед таких потужних чинників захисту – перекис водню, який утворюється в результаті клітинного дихання мікроорганізмів типів *Lactobacillus crispatus* та *Lactobacillus jensenii*. При порушенні вагінального мікробіоценозу порушується рівновага між цими процесами, рН-значення наближується до 5,0, що прямо корелює із виникненням вагінітів та бактеріального вагінозу (Ravel et al., 2011).

Внаслідок перерахованих змін в імунній та гормональній регуляції, вагітність належить до чинників ризику бактеріального вагінозу. Бактеріальний вагіноз є найбільш поширеною причиною вагінального дискомфорту у жінок репродуктивного віку, в основі якого лежить зменшення кількості лактобактерій та супутнє розмноження бактерій з анаеробним способом обміну речовин. До інших чинників ризику належать

низький соціальний рівень, часта зміна статевих партнерів та застосування вагінальних спринцювань з лікувальною або профілактичною метою. В науковому світі досі триває дискусія чи варто вважати бактеріальний вагіноз захворюванням, що передається статевим шляхом, та відповідно чи є доцільним лікування партнера.

Бактеріальний вагіноз є досить поширеним захворюванням, проте клінічні симптоми, а саме неприємний, такий, «що нагадує рибу», запах виділень присутні не більше, ніж у половини хворих жінок, решті властивий безсимптомний перебіг. Діагностичні критерії, описані Амселом (Amsel) 1983 року є актуальними і сьогодні, вони включають – наявність рідких, гомогенних, кремоподібних виділень, рН вагінальних виділень <4,5, наявність «ключових клітин» у піхвовому секреті та позитивний аміний тест (пооява або посилення «рибного» запаху при додаванні до виділень краплі 10% KOH).

Розроблений 1991 року діагностичний критерій Нугента (Nugent R.) заснований на підрахунку співвідношення кількості лактобактерій, гарднерел та звитих бактерій. Численні дослідження продемонстрували тісну кореляцію між згаданими критеріями.

Бактеріальний вагіноз під час вагітності підвищує ризик ускладнень, а саме – переривання вагітності, передчасного розриву плодових оболонок, передчасних пологів та післяпологового ендометриту. Крім того, у жінок, які для настання вагітності застосовують допоміжні репродуктивні технології, бактеріальний вагіноз знижує частоту вдалих імплантацій та значно підвищує ризик невиношування (B.Verstroeler, 2005).

В нормальних умовах з прогресуванням вагітності змінюється склад мікробіоти піхви, головним чином, за рахунок поступового зростання частки різних штамів лактобактерій та зменшення частки анаеробних збудників. Такої динаміки не спостерігають у жінок, у яких в подальшому відбулися передчасні пологи (R.Romero et al., 2014). Патогенетичного значення надають і поступовому зменшенню кількості лактобактерій у пацієнток на тлі очікуваної тактики при передчасному розриві плодових оболонок (Baldwin E., 2015). Крім індукції передчасної пологової діяльності, зростання ризику післяпологових інфекційних ускладнень, ці процеси чинять несприятливий вплив і на плід, адже проходження його пологовими шляхами є першим контактом з мікробним світом, що забезпечує контамінацію шкіри, дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту нормальною мікрофлорою. Нестача цієї ланки адаптації до позаутробного життя призводить до порушень засвоєння поживних речовин, що клінічно проявляється недостатнім приростом маси, метеоризмом, діареєю у новонародженого. До групи особливого ризику належать новонароджені, що не отримали контамінації вагінальною мікрофлорою – народжені шляхом кесарського розтину, адже перша контамінація мікрофлорою у них відбувається при контакті «шкіра-до-шкіри». Домінування в кишечнику мікроорганізмів шкірної мікробіоти (різні штами стафілококів та коринебактерій) перешкоджає розмноженню лактобактерій. Запропоновано навіть метод контамінації новонароджених шляхом кесарського розтину шляхом протирання обличчя тампоном, змоченим піхвовим вмістом роділлі.

Таким чином, сприяння підтримки нормальної мікрофлори піхви є важливим заходом профілактики ускладнень вагітності та пологів та способом покращення перинатальних наслідків.

Пробіотики – це капсули, що містять живі мікроорганізми: бактерії чи дріжджі. Вони подібні до природної мікробіоти кишечника. Три найбільш часто вживаних штами, що входять до складу пробіотиків, – лактобацили, біфідобактерії та сахароміци. За допомогою рандомізованих досліджень доведено позитивний вплив пробіотиків на баланс

корисних бактерій мікробіому, що в свою чергу допомагає стримувати розмноження та наступні негативні ефекти від умовно-патогенних мікробів, а також сприяє більш швидкому та якісному лікуванню в разі розладів вагінального тракту чи кишечнику.

В Україні одним із найкращих препаратів-пробіотиків є «Лінекс Форте» компанії Sandoz. У капсулі міститься збалансована кількість мікроорганізмів – не менше  $1,2 \cdot 10^7$  антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій: не менше  $4,5 \cdot 10^6$  КУО *Lactobacillus acidophilus*, не менше  $3,0 \cdot 10^6$  КУО *Bifidobacterium infantis*, не менше  $4,5 \cdot 10^6$  *Enterococcus faecium*. Стійкість цих мікроорганізмів до соляної кислоти та жовчі забезпечує їх проходження через верхні відділи шлунково-кишкового тракту, а тропність до епітелію – ефективну контамінацію кишківника та піхви. Відсутні дані про негативний вплив препарату на плід, тому його застосування не обмежено під час вагітності.

Лікарська форма «Лінекс Бебі» призначена для застосування у новонароджених та дітей до 12 років. В 1 пакеті засобу міститься  $10^6$  КУО *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*. За рахунок зниження рН в просвіті кишечника, здатності синтезувати  $H_2O_2$ , та конкуренції з патогенними мікроорганізмами за поживні речовини, препарат чинить позитивний вплив на адаптацію роботи дигестивного тракту в перші тижні життя. Особливо показаним препарат є новонародженим шляхом кесарського розтину, недоношеним новонародженим та у разі недоступності грудного вигодовування.

#### Використані джерела:

1. V. Iebba, V. Totino, A. Gagliardi, F. Santangelo, F. Cacciotti, M. Trancassini, C. Mancini, C. Cicerone, E. Corazziari, F. Pantanella, S. Schippa: Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiologica*, 39, 1-12, 2016
2. Meital Nuriel-Ohayon, Hadar Neuman, Omry Koren: Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Frontiers in Microbiology* 2016; 7: 1031
3. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Pulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002;324:1361.
4. Gomez-Arango L. F., Barrett H. L., McIntyre H. D., Callaway L. K., Morrison M., Nitert M. D., group S. T. (2016). Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women. *Diabetes*. [Epub ahead of print]. 10.2337/db16-0278
5. Gonzalez-Perez G., Hicks A. L., Tekieli T. M., Radens C. M., Williams B. L., Lamouse-Smith E. S. (2016). Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity. *J. Immunol.* 196, 3768–3779. 10.4049/jimmunol.1502322
6. Koren O., Goodrich J. K., Cullender T. C., Spor A., Laitinen K., Backhed H. K., et al. (2012). Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 150, 470–480. 10.1016/j.cell.2012.07.008
7. Turovskiy Y., Sutyak Noll K., Chikindas M. L. (2011). The aetiology of bacterial vaginosis. *J. Appl. Microbiol.* 110, 1105–1128. 10.1111/j.1365-2672.2011.04977.
8. Mueller N. T., Shin H., Pizoni A., Werlang I. C., Matte U., Goldani M. Z., et al. (2016). Birth mode-dependent association between pre-pregnancy maternal weight status and the neonatal intestinal microbiome. *Sci. Rep.* 6:23133. 10.1038/srep23133 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
9. Abiola C Senok, Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis Article first published online: Cochrane STI Group, 7 October 2009
10. Romero R., Hassan S., Gajer P., Tarca A., Fadros D., Bieda J., Chaemsaihong G., Miranda J, Chaiworapongsa T, Ravel J. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term/Microbiome – 2014. – N2. – p.18. doi: 10.1186/2049-2618-2-18
11. Baldwin E., Walther-Antonio M., MacLean A., Gohl D, Beckman K, Chen J, White B, Creedon D, Chia N. Persistent microbial dysbiosis in preterm premature rupture of membranes from onset until delivery/PeerJ. – 2015. – N 26; -e1398. doi: 10.7717/peerj.1398.

