



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **56991** (13) **U**  
(51) МПК  
**A61B 5/02 (2011.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ НАДМІРНОЇ МАТКОВОЇ КРОВОТЕЧІ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ НА ЛЕГКІ ФОРМИ ДИЗАГРЕГАЦІЙНОЇ ТРОМБОЦИТОПАТІЇ**

1

2

(21) u201006012

(22) 18.05.2010

(24) 10.02.2011

(46) 10.02.2011, Бюл.№ 3, 2011 р.

(72) ТОМІЛІН ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ,  
ДРОЗДОВА ВІРА ДМИТРІВНА, ПАХАРИНА СЕРГІЙ  
ВІКТОРОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГЕМА-  
ТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗИОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИ-  
ЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

**(57)** Спосіб прогнозування ризику надмірної маткової кровотечі у дівчат-підлітків, що страждають на легкі форми дизагрегаційної тромбоцитопатії, що здійснюють шляхом проведення коагуляційного тесту, який **відрізняється** тим, що визначають лише тривалість кровотечі на третю добу менструації і при показниках 4 хв. і вище прогнозують її подовжену тривалість з необхідністю профілактичного лікування.

Пропонована корисна модель належить до медицини, зокрема до сімейної медицини, гематології та до підліткової гінекології.

Згідно сучасної класифікації вроджених і набутих коагулопатій і тромбоцитопатій (КіТ) під легкими та латентними формами треба розуміти відсутність спонтанної кровоточивості. У хворих з найбільш поширеним типом КіТ, а саме - з дизагрегаційними тромбоцитопатіями (ДТ), навіть з легкими та латентними формами, ризик рецидивуючих маткових кровотеч дуже високий, частота менометрорагій спостерігається у 88-90% жінок. Рецидивуючі менометрорагії дуже негативно впливають на якість життя хворих дівчат.

Описаний спосіб прогнозування ризику маткових кровотеч у дівчат-підлітків на основі анамnestичного та клінічного обстеження [1]. Оцінюється наявність наступних інформативних факторів ризику за бальною системою:

- аномалії пологів у матері пацієнтки,
  - частота гострих респіраторних інфекцій у дівчини,
  - інфекційний індекс,
  - хронічний стрес,
  - відхилення балу статевого розвитку від вікових стандартів,
  - обвантажений гінекологічний анамнез матері,
  - хронічні захворювання ЛОР-органів,
  - порушення менструального циклу у дівчини.
- При сумі балів більш 10 діагностують високу ступінь ризику маткової кровотечі або її рецидиву.

Недоліком способу є недостатня інформативність цих факторів за наявності діагностованої гемостазіопатії ДТ як основного чинника рецидивуючих маткових кровотеч у пацієнтки (подовженість менструальної кровотечі понад 7 діб).

Найбільш близьким є високоспеціалізований спосіб лабораторних коагулологічних досліджень тромбоцитарної ланки системи гемостазу: вміст тромбоцитів (КТ) ( $n \times 10^9 / л$ ); морфологія тромбоцитів з тромбоцитогранулою; визначення тривалості кровотечі (ТК); тести на адгезивність тромбоцитів та індукованої агрегації тромбоцитів з адреналіном (АА), АДФ (ААДФ), арахідоновою кислотою (АарК), колагеном (АК), ристоцетином (АР) [2; 3].

Недолік описаного способу для прогнозування ризику кровотечі полягає у необхідності обстеження в спеціалізованій коагулологічній лабораторії (їх недостатньо навіть в обласних центрах регіонів), у високій вартості лабораторних реагентів, що обмежує поточний моніторинг стану гемокоагуляції, у необхідності дослідження тільки венозної крові та в невизначеності критеріїв оцінки здвигів в коагулологічних показниках при легких та латентних формах КіТ, які протікають з рецидивуючими менометрорагіями [4; 5].

В основу корисної моделі поставлено задачу прогнозування загрози надмірної менструальної кровотечі у дівчат, що страждають на ДТ в легких формах, яка не потребує щомісячних курсів профілактичного гемостатичного лікування. Це досягається проведенням найпростішого з усіх вказаних коагулологічних тестів - визначення тривалості

(13) **U**  
(11) **56991**  
(19) **UA**

кровотечі (ТК) саме на 3-ю добу менструації, як одного з найбільш стабільних показників для орієнтовної оцінки стану системи гемостазу на час поточної менструації. При нормативних параметрах 2-4 хв. здви́г показника ТК понад 4 хв. прогнозує подовжену (надмірну) кровотечу.

Для доказовості пропозиції вивчали показники системи гемостазу у дівчат з встановленим діагнозом ДТ на протязі менструального циклу (за 2-3 доби до початку, на 3-6 добу менструації, на 10-14 добу) в діапазоні наступних спеціалізованих тестів:

коагуляційна ланка гемостазу - вміст фібриногену (Фі) (норматив 1,5-4,0 г/л); протромбіновий індекс (ПТИ) (норматив 75-100%); активований парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ) (норматив 28-36с);

тромбоцитарна ланка гемостазу - кількість тромбоцитів (КТ) (норматив  $150,0-400,0 \times 10^9/\text{л}$ ); тривалість кровотечі (ТК) (норматив 2-4хв.); адгезивність тромбоцитів (АТ) (норматив 40-60%); агрегація тромбоцитів до ристоміцину (АР) (норматив 35-55%), до адреналіну (АА) (норматив 40-60%), до АДФ (ААДФ) (норматив 40-60%), до колагену (АК) (норматив 35-55%), до арахідонові кислоти (АарК) (норматив 35-55%).

Спосіб, що пропонується, відпрацьований на групі хворих з легкими формами ДТ, які страждали на рецидивуючі менометрорагії, але мали достатній рівень гемостатичного ефекту при своєчасному профілактичному спеціалізованому лікуванні, що попереджало подовжені (до 10-18 діб) маткові кровотечі. Контрольною групою (КГ) була категорія здорових донорів (Таблиця 1).

У пацієнок із встановленим діагнозом ДТ при проведенні скринінг-діагностики відмічено статистично достовірне: подовження ТК до  $(5,7 \pm 0,5)$  хв., в КГ -  $(2,5 \pm 0,5)$  хв. та зниження адгезивної функції тромбоцитів до  $(30,0 \pm 3,5)\%$ , в КГ -  $(51,3 \pm 3,2)\%$ ; показники КТ, Фі, ПТИ та АПТЧ залишались в межах фізіологічних норм.

У моніторингу параметрів коагулологічних тестів в різні терміни менструального циклу результати досліджень свідчать, що у пацієнок з ДТ найбільш низькі ( $p < 0,05$ ) показники по всім тестам спостерігалися на 3-6 добу менструальної фази: ТК -  $(5,6 \pm 0,7)$  хв проти  $(3,6 \pm 0,8)$  хв за 2-3 доби до початку місячних, Фі -  $(2,1 \pm 0,6)$  г/л проти  $(2,8 \pm 0,6)$  г/л; ХЗФ -  $(7,5 \pm 9,4)\%$  проти  $(9,4 \pm 1,3)\%$ ; ААДФ -  $(28,7 \pm 3,3)\%$  проти  $(35,4 \pm 2,2)\%$ ; АК та АарК -  $(28,4 \pm 3,5)\%$  проти  $(35,0 \pm 2,2)\%$ ; АА -  $(25,9 \pm 4,3)\%$  проти  $(33,3 \pm 4,4)\%$ .

Показники представлених тестів демонструють найбільш стабільні відхилення саме ТК в кореляції з іншими коагулологічними параметрами протягом усього менструального циклу у пацієнок з ДТ. За умов своєчасної гемостатичної терапії гемостазіологічні здви́ги позитивно корегуються, але мають залежність від достатнього терміну лікування. На фоні неспецифічної гемостатичної терапії у режимі за 2-3 доби до початку та на протязі місячних основні коагулологічні порушення мали позитивну динаміку з нормалізацією показників тестів на 5-6-у добу впродовж до 10-14 доби: ТК -  $(3,5 \pm 0,4)$  хв проти  $(5,6 \pm 0,7)$  хв; А -  $(43,8 \pm 3,7)\%$  проти -  $(28,2 \pm 3,6)\%$ ; Фі -  $(3,9 \pm 0,2)$  г/л проти

$(2,1 \pm 0,6)$  г/л; АПТЧ -  $(30,5 \pm 0,7)$  с проти  $(34,4 \pm 0,9)$  с; ХЗФ -  $(13,3 \pm 0,6)\%$  проти  $(7,5 \pm 0,8)\%$ ; ЕЛ -  $(234,6 \pm 8,2)\%$  проти  $(179,2 \pm 3,6)\%$ ; ААДФ -  $(37,6 \pm 3,9)\%$  проти -  $(28,7 \pm 3,3)\%$ ; АК -  $(37,1 \pm 2,9)\%$  проти  $(28,4 \pm 3,5)\%$ ; АарК -  $(38,3 \pm 3,5)\%$  проти  $(28,3 \pm 3,2)\%$ ; АА -  $(35,3 \pm 4,3)\%$  проти  $(25,9 \pm 4,3)\%$ .

Таким чином, проаналізовані результати досліджень доказують можливість використання одного з найпростіших коагулологічних тестів - тривалість кровотечі з нормативом до 4хв., який рекомендується проводити на 3-ю добу менструації у хворих на легкі форми ДТ для прогнозування ризику подовженої маткової кровотечі, яку можна запобігти своєчасним курсом профілактичної гемостатичної терапії. Додатковими показаннями для визначення прогностичного ризику кровотечі є фактори, що підсилюють цей ризик, в числі яких: гостра респіраторна інфекція, використання жарознижуючих та знеболювальних медикаментів, вживання алкогольних напоїв, стресорні впливи - екзамени, психоемоційні стани.

Приклад 1. Хвора Т., 14 років, (історія хвороби №3121) поступила у відділення хірургічної гематології та гемостазіології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМН України» з діагнозом: «Ювенільна маткова кровотеча нез'ясованої етіології». В анамнезі: носові кровотечі; кровотечі з ясен; поширені гематоми після травми; тривала кровотеча та незагоювання поверхневих ран; кровотеча після тонзилектомії.

Діагностика патології в системі гемостазу на протязі життя з 8-річного віку зводилася до дослідження деяких коагулологічних параметрів: протромбінового індексу, кількості тромбоцитів, тромбінового часу, часу рекальцифікації, вмісту фібриногену В, часу згортання крові (два методи), тести толерантності до гепарину, протамінсульфатний, етаноловий та бета-нафтоловий, визначення активованого часу рекальцифікації. Згідно вказаним параметрам патології в системі гемостазу не було виявлено, хвора продовжувала спостерігатися у дитячому гінекологічному відділенні, де проводилася замісна гормональна терапія без стабільного ефекту.

Результати спеціалізованого обстеження системи гемостазу до призначення неспецифічної гемостатичної терапії:

- В середині менструального циклу: КТ -  $220 \times 10^9/\text{л}$ ; ТК - 4,0 хв; Фі - 2,2 г/л; ПТЧ - 18 сек. (ПТИ - 100%); АПТЧ - 33 сек.; ХЗФ - 10 хв.; ААДФ - 35,0%; АК - 36,2%; АарК - 41,4; АР - 36,9%; АА - 37,4%.

- За 2 доби до початку місячних: КТ -  $230 \times 10^9/\text{л}$ ; ТК - 3,5 хв; Фі - 2,7 г/л; ПТЧ - 18 сек. (ПТИ - 100%); АПТЧ - 32 сек.; ХЗФ - 9 хв.; ААДФ - 35,3%; АК - 36,6%; АарК - 41,7; АР - 37,9%; АА - 38,6%.

- На 5-у добу місячних: КТ -  $200 \times 10^9/\text{л}$ ; ТК - 5,5 хв; Фі - 1,7 г/л; ПТЧ - 19 сек. (ПТИ - 95%); АПТЧ - 35 сек.; ХЗФ - 8 хв.; ААДФ - 31,1%; АК - 32,5%; АарК - 33,9; АР - 34,1%; АА - 29,8%.

- На 10-у добу місячних: КТ -  $180 \times 10^9/\text{л}$ ; ТК - 6,0 хв; Фі - 1,5 г/л; ПТЧ - 19 сек. (ПТИ - 95%); АПТЧ - 36 сек.; ХЗФ - 8 хв.; ААДФ - 30,3%; АК - 31,3%; АарК - 30,6; АР - 33,0%; АА - 27,2%.

Тривалість маткової кровотечі складала 11 діб.

За результатами коагулологічного обстеження був встановлений діагноз: «Дизагрегаційна тромбоцитопатія, легка форма».

Дівчині було призначено неспецифічну гемостатичну терапію: амінокапронову кислоту по 2,0г×4 рази на добу, дицинон по 2 таб.×3 рази на добу, аскорутин по 2 таб.×3 рази на добу. Починати профілактику менорагії було запропоновано за 2-3 доби до початку місячних протягом 10 діб.

На фоні проведення неспецифічної гемостатичної терапії було проведене контрольне дослідження системи гемостазу:

- В середині менструального циклу: КТ -  $190 \times 10^9/\text{л}$ ; ТК - 4,0 хв; Фі - 2,0г/л; ПТЧ - 18 сек. (ПТІ - 100%); АПТЧ - 32 сек.; ХЗФ - 9 хв.; ААДФ - 35,2%; АК - 35,1%; АарК - 40,2; АР - 35,8%; АА - 36,9%.

- За 2 доби до початку місячних: КТ -  $210 \times 10^9/\text{л}$ ; ТК - 4,0 хв; Фі - 2,5г/л; ПТЧ - 19 сек. (ПТІ - 95%); АПТЧ - 33 сек.; ХЗФ - 10 хв.; ААДФ - 36,1%; АК - 37,5%; АарК - 43,0; АР - 38,8%; АА - 38,3%.

- На 5-у добу місячних: КТ -  $250 \times 10^9/\text{л}$ ; ТК - 3,0 хв; Фі - 3,0г/л; ПТЧ - 17 сек. (ПТІ - 105%); АПТЧ - 31 сек.; ХЗФ - 12 хв.; ААДФ - 37,2%; АК - 40,1%; АарК - 38,3; АР - 37,5%; АА - 36,2%.

- На 10-у добу місячних: КТ -  $240 \times 10^9/\text{л}$ ; ТК - 3,5 хв; Фі - 3,5г/л; ПТЧ - 18 сек. (ПТІ - 100%); АПТЧ - 32 сек.; ХЗФ - 12 хв.; ААДФ - 36,5%; АК - 38,1%; АарК - 37,3; АР - 35,4%; АА - 39,0%.

Тривалість місячних складала 6 діб.

Таким чином, у заявленому способі представлений простий за технологією, дешевий, доступний для медичних закладів коагулологічний тест на тривалість кровотечі, який рекомендується проводити саме на 3-ю добу циклу місячних у пацієнток з легкими формами ДТ. При його показниках 4 хв. і вище прогнозують ризик тривалої кровотечі. Своєчасне профілактичне лікування кровотечі забезпечує підвищення якості життя хворих з геморагічним діатезом. Тест може виконуватися в клінічних лабораторіях всіх закладів амбулаторно-стаціонарної мережі охорони здоров'я і не потребує спеціального обладнання.

Таблиця 1

Тести (n=13)	Коагулологічні показники до проведення неспецифічної гемостатичної терапії				Коагулологічні показники на фоні неспецифічної гемостатичної терапії			
	В середині циклу	За 2-3 доби до menses	На 3-6 добу menses	На 10-14 добу циклу	В середині циклу	За 2-3 доби до menses	На 3-6 добу menses	На 10-14 добу циклу
КТ	238,6±46,0	242,3±40,6	210,8±39,3	203,1±39,5	231,1±40,7	236,5±36,5	237,7±37,2	237,3±42,1
ТК	3,5±1,0	3,6±0,8	5,6±0,7*	5,9±0,8*	4,5±0,7	4,0±0,7	3,5±0,4*	3,2±0,3*
А	35,5±6,7	38,9±5,3	28,2±3,6*	27,6±3,8*	33,8±3,3	39,2±2,8	43,8±3,7*	47,7±4,4*
Фі	2,5±0,6	2,8±0,6	2,1±0,6	2,0±0,5	2,4±0,5	2,8±0,5	3,9±0,2*	4,1±0,2*
ПТІ	95,8±7,9	98,9±6,1	90,2±7,4	89,1±7,3	92,2±8,8	99,6±5,5	102,0±4,8	105,1±3,3
АПТЧ	32,3±1,4	31,5±1,1	34,4±0,9	34,6±1,1	32,5±1,5	31,2±0,9	30,5±0,7	30,2±0,6
ХЗФ	9,9±2,0	9,4±1,3	7,5±0,8*	7,8±0,8*	9,2±1,1	9,9±0,9	13,3±0,6*	14,3±0,6*
ЕЛ	193,1±6,9	200,8±5,8	179,2±8,6	182,3±9,0	198,5±9,3	203,0±11,5	234,6±8,2	247,7±9,0
ААДФ	31,8±3,9	35,4±2,2	28,7±3,3*	28,7±4,0*	32,2±3,8	34,5±2,8	37,6±3,9*	38,5±3,5*
АК	33,2±3,4	35,0±2,2	28,4±3,5*	28,0±3,5*	32,2±3,5	33,5±3,2	37,1±2,9*	39,9±3,2*
АарК	32,8±5,7	36,0±5,1	28,3±3,2*	27,6±3,7*	30,9±3,2	34,0±3,2	38,3±3,5*	40,5±3,9*
АР	33,3±3,6	36,2±2,9	31,8±3,1*	30,9±3,1*	33,3±3,5	34,9±2,4	36,5±1,5*	38,1±1,9*
АА	28,7±6,4	33,3±4,4	25,9±4,3*	25,5±3,8*	31,0±3,5	32,6±4,1	35,3±4,1*	37,5±3,6*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  в порівнянні з аналогічними показниками

Джерела інформації:

1. Кучумова О.Ю., Башмакова Н.В., Мазуров А.Д. Способ прогнозирования риска маточных кровотечений у девочек-подростков. // М.: RU (II) 2289322С1. - (51)МПК А61В 10/00 (2006.01). - (12) Описание изобретения к патенту российской федерации.

2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. - М.: "Ньюдиамед", 2001. - 286 с.

3. Момот А.П. Принципы, методы и средства лабораторной диагностики патологии гемостаза на современном этапе // Лабораторная диагностика. - 2004. - №2. - с. 52-70.

4. Brenner P.F. Differential diagnosis of abnormal uterin bleeding // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1996. - №175, Suppl. 2. - P. 766-769.

5. Lusher J.M. Systemic causes of excessive uterine bleeding // Semin. Hematol. - 1999. - Vol. 36, Suppl. 4 - P. 10-20.