

Профілактика невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою

О.М. Томнюк

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

Мета дослідження: зниження частоти невиношування та перинатальної патології у жінок із антифосфоліпідним синдромом (АФС) та ретрохоріальною гематомою (РХГ) на підставі вивчення клініко-інструментальних та лабораторних досліджень, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 110 жінок репродуктивного віку, які підписали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, з них у дослідження були включені 90 осіб, що відповідали критеріям включення і виключення. АФС діагностували відповідно до Міжнародних лабораторних критеріїв. Перед включенням у дослідження були проведені аналізи на наявність у сироватці крові вовчакового антикоагулянта, антитіл до негативно заряджених фосфоліпідів (кардіоліпину, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту, фосфатидилової кислоти), антитіл до р2-глікопротеїну. Вагітних включали у дослідження на терміні 5–7 тиж гестації.

Результати. У ході лікування вагітних з АФС і невиношуванням було проведено відкрите порівняльне рандомізоване дослідження за оцінкою ефективності і безпеки удосконаленого нами алгоритму з використанням препаратів. Методом рандомізації за допомогою відкритої таблиці випадкових чисел пацієнтки із АФС і невиношуванням (n=60) були розподілені на дві групи. У 30,0% пацієнток 2-ї групи і 33,3% жінок 1-ї групи була виявлена РХГ. Окремо порівнювали показники вагітних цих підгруп.

Заключення. Для діагностики антифосфоліпідного синдрому у жінок із високим ризиком невиношування та ретрохоріальних гематом необхідно насамперед визначити рівень антитіл до р2-глікопротеїну та тромбіну, а після – антифосфоліпідні антитіла; антитіла до вовчакового антикоагулянта і до анексину.

З метою зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою необхідно використовувати протитромботичну терапію: антиагреганти, антикоагулянти, препарати магнію, препарати фолієвої кислоти в лікувальних дозах. З метою контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів під час вагітності необхідно визначити ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів; рівень Д-димерів та антитіл до р2-глікопротеїну та до анексину.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, ретрохоріальна гематома, невиношування, перинатальна патологія, профілактика.

Prophylaxis of unmaturing of pregnancy and perinatal pathology for women with antiphospholipide syndrome and retrochorial haematoma

О.М. Томнюк

The objective: decline of frequency of unmaturing and perinatal pathology for women with a antiphospholipide syndrome and retrochorial haematoma on the basis of study of clinical-instrumental and laboratory researches, and also improvement of algorithm of treatment-and-prophylactic measures.

Materials and methods. An inspection is conducted 110 women of genesial age, which signed the written informed consent on participating in research. From the inspected women in research were included 90, that answered the criteria of including and exception. Antifosfolipide syndrome was diagnosed in accordance with the International laboratory criteria. Before plugging in research there were the conducted analyses on a presence in the whey of blood of lupus anticoagulant, antibodies to the negatively charged phosphotides (cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, phosphatidyl acids), antibodies to the p2-glycoprotein. The pregnant was plugged in research on a term 5–7 weeks of pregnancy.

Results. During treatment of pregnant with a antiphospholipid syndrome and unmaturing the opened comparative randomized research was conducted as evaluated by efficiency and safety of the algorithm improved by us with the use of preparations. By the method of randomization by the opened table of random numbers of patient with a antiphospholipid syndrome and unmaturing (n=60) were up-diffused on two groups. In 30,0% patients 2 groups and 33,3% women from a 1 group was found out a retrochorial haematoma. Separately compared the indexes of pregnant from these sub-groups.

Conclusion. For diagnostics of antiphospholipide syndrome for women it is necessary with the high risk of unmaturing and retrochorial haematomas, above all things, to determine the level of antibodies to p2-glycoprotein and thrombin, and in the second turn – antiphospholipid antibodies; antibodies to the lupus anticoagulant and to annexin.

With the purpose of decline of frequency of gestational complications for women with a antiphospholipide syndrome and retrochorial haematoma it is necessary to use anti-thrombotic therapy: antiaggregant, anticoagulants, preparations of magnesium, preparations of folacin in medical doses. With the purpose of control after efficiency of treatment-and-prophylactic measures during pregnancy it is necessary to determine a degree and speed of aggregating of thrombocytes; level of D-dimer and antibodies to p2- glycoprotein and to annexin.

Keywords: antiphospholipide syndrome, retrochorial haematoma, unmaturing, perinatal pathology, prophylaxis.

Профилактика невынашивания беременности и перинатальной патологии у женщин с антифосфолипидным синдромом и ретрохориальной гематомой

О.М. Томнюк

Цель исследования: снижение частоты невынашивания и перинатальной патологии у женщин с антифосфолипидным синдромом (АФС) и ретрохориальной гематомой (РХГ) на основании изучения клинико-инструментальных и лабораторных исследований, а также усовершенствование алгоритма лечебно-профилактических мероприятий.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 110 жінок репродуктивного віку, які підписали письмове інформоване згоду на участь в дослідженні, з яких в дослідження були включені 90 пацієнток, що відповідають критеріям включення та виключення. АФС діагностували в відповідності з Міжнародними лабораторними критеріями. Перед включенням в дослідження були проведені аналізи на наявність в сироватці крові волчаночного антикоагулянта, антител до негативно заряджених фосфоліпідів (кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитолу, фосфатидилової кислоти), антител до р2-глікопротеїну. Беременних включали в дослідження на терміні 5–7 тижнів гестації.

Результати. В ході лікування вагітних з АФС та невиношуванням було проведено відкрите порівняльне рандомізоване дослідження з метою оцінки ефективності та безпеки удосконаленого нами алгоритму з використанням препаратів. Методом рандомізації з допомогою відкритої таблиці випадкових чисел пацієнтки з АФС та невиношуванням (n=60) були розподілені на дві групи. У 30,0% пацієнток 2-ї групи та 33,3% жінок 1-ї групи була виявлена РХГ. Відокремлено порівнювали показники вагітних з цих груп.

Висновок. Для діагностики антифосфоліпідного синдрому у жінок з високим ризиком невиношування та ретрохоріальних гематом необхідно, в першу чергу, визначити рівень антител до р2-глікопротеїну та тромбіну, в другу чергу – антифосфоліпідних антител до волчаночного антикоагулянта та аннексину.

З метою зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок з антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою необхідно використовувати протитромботичну терапію: антиагреганти, антикоагулянти, препарати магнію, препарати фолієвої кислоти в терапевтичних дозах. З метою контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів необхідно визначити ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів; рівень Д-димерів та антител до р2-глікопротеїну та аннексину.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, ретрохоріальна гематома, невиношування, перинатальна патологія, профілактика.

На сучасному етапі проблеми невиношування вагітності та перинатальної патології є одними з найбільш важливих у сучасному акушерстві з огляду на постійно зростаючу частоту за відсутності суттєвого зниження репродуктивних та плодових втрат [3, 6]. Серед основних причин такої тенденції виділяють наступні:

- збільшення частоти генітальної та екстрагенітальної патології,
- початкові гемостазіологічні зміни,
- порушення імунологічного статусу тощо [1, 7].

Особливу групу ризику щодо розвитку невиношування вагітності та перинатальної патології становлять жінки із антифосфоліпідним синдромом (АФС) та ретрохоріальною гематомою (РХГ) [4, 8]. Зростання частоти різних порушень гемостазу та імунологічної реактивності, яке спостерігається останніми роками, пов'язують з різними медико-соціальними причинами, широким використанням лікарських засобів, нерациональним харчуванням тощо [2, 9].

Не дивлячись на значну кількість наукових публікацій з проблеми невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок різних груп ризику, не можна вважати її повністю вирішеною, особливо в плані ефективності використовуваних лікувально-профілактичних заходів у жінок із АФС та РХГ.

Мета дослідження: зниження частоти невиношування та перинатальної патології у жінок із АФС та РХГ на підставі вивчення клініко-інструментальних та лабораторних досліджень, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 110 жінок репродуктивного віку, які підписали письмове інформоване згоду на участь у дослідженні. З обстежених жінок у дослідження були включені 90, що відповідали критеріям включення та виключення. АФС діагностували відповідно до Міжнародних лабораторних критеріїв [2, 10]. Перед включенням у дослідження були проведені аналізи на наявність у сироватці крові волчаночного антикоагулянта, антител до негативно заряджених фосфоліпідів (кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитолу, фосфатидилової кислоти), антител до р2-глікопротеїну. Вагітних включали в дослідження на терміні 5–7 тижнів гестації.

У ході лікування вагітних з АФС та невиношуванням було проведено відкрите порівняльне рандомізоване дослідження з оцінюванням ефективності та безпеки удосконаленого нами алгоритму з використанням препаратів. Методом рандомізації за допомогою відкритої таблиці випадкових чисел пацієнтки з АФС та невиношуванням (n=60) були розподілені на дві групи. У 30,0% пацієнток 2-ї групи та 33,3% жінок 1-ї групи

була виявлена РХГ. Відокремлено порівнювали показники вагітних з цих підгруп.

Визначення концентрацій аутоантител включало оцінювання рівня антифосфоліпідних антител (до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитолу, фосфатидилової кислоти), антител до р2-глікопротеїну, волчаночного антикоагулянта, антител до аннексину V, до протромбіну та рівня аннексину V, які були досліджені за загальноприйнятими методиками [5].

Лабораторні дослідження проводили в клінічній лабораторії і включали визначення міри і швидкості агрегації тромбоцитів, вміст Д-димерів і чинника Віллебранда [5].

Серед основних показників гемостазу досліджували агрегаційну активність тромбоцитів, АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, активність чинника Віллебранда і рівня Д-димерів за загальноприйнятими методиками [5].

Вміст антифосфоліпідних антител у сироватці периферичної крові визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу ELISA з використанням комерційних тест-систем [5].

Вміст імуноглобулінів ізотипів А, М і G визначали за допомогою імуоферментного аналізу методом подвійних антител [5].

Оцінювання кількості субпопуляцій лімфоцитів проводили з використанням загальноприйнятого методу проточної цитофлуориметрії [5].

За допомогою стандартних наборів визначали абсолютний і відносний вміст лімфоцитів з фенотипом CD3+ (Т-лімфоцитів), CD3+CD4+ (Т-хелперів), CD3+CD8+ (цитотоксичних Т-лімфоцитів), CD19 (В-лімфоцитів), CD16 / CD5 (NK-клітин) [5].

Дослідження показників гемостазу і рівнів антител проводили у I і II триместрах вагітності, імунологічні дослідження були проведені у I триместрі вагітності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними акушерського і гінекологічного анамнезу, результатами виявлення гінекологічних і соматичних захворювань і обстеження на наявність хронічної екстрагенітальної інфекції відібрані групи вагітних були ідентичні, достовірних відмінностей за анамнестичними і клініко-лабораторними показниками виявлено не було.

Дослідження акушерського анамнезу продемонструвало, що в групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності на одну пацієнтку доводилося в середньому 1,4±0,1 вагітностей і 1,0±0,1 пологів. Водночас у жінок з АФС та невиношуванням ці показники істотно відрізнялися від таких у контрольній групі. Кількість вагітностей у них становила 1,8±0,2 і 2,1±0,2

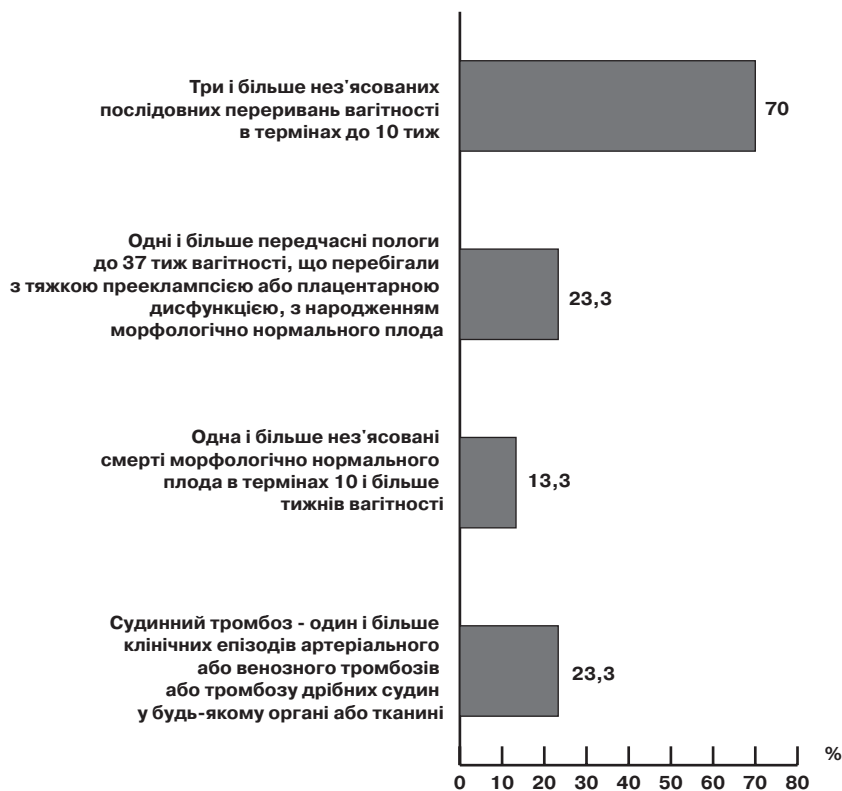


Рис. 1. Клінічні прояви АФС, %

відповідно в групі порівняння і основній групі, а кількість пологів – $0,34 \pm 0,03$ і $0,35 \pm 0,03$ відповідно. Кесарів розтин було виконано двом пацієнткам у 1-й і 2-й групах відповідно (5 і 4 таких випадків), що становило 16,7% і 13,3%. Штучні аборті в анамнезі були зафіксовані у 20,0% вагітних контрольної групи, у 2-й групі порівняння – у 40,0% жінок, у 1-й групі – у 36,7% обстежених. У пацієток були відзначені вагітності, що не розвиваються (4 і 3 випадки) у 2-й і 1-й групах (13,3% і 10,0% відповідно). У контрольній групі не було зафіксовано випадків позаматкової вагітності, у пацієток з АФС спостерігали 2 (6,7%) і 1 (3,3%) випадки відповідно у 2-й і 1-й групах. У жінок з АФС достовірно ($p < 0,05$) частіше відзначені мимовільні викидні – у 2-й і 1-й групах (86,7% і 90,0% відповідно).

Частота виявлення клінічних критеріїв АФС в обстежуваних вагітних з невиношуванням ($n=60$) становила (рис. 1):

- судинний тромбоз – один і більше клінічних епізодів артеріального або венозного тромбозів або тромбозу дрібних судин у будь-якому органі або тканині – 23,3% ($n=14$);
- одна і більше нез'ясовані смерті морфологічно нормального плода в термінах гестації 10 і більше тижнів – 13,3% ($n=8$);
- одні і більше передчасні пологи до 37 тиж вагітності, що перебігали з тяжкою прееклампсією або плацентарною дисфункцією, з народженням морфологічно нормального плода – 23,3% ($n=14$);
- три і більше нез'ясованих послідовних переривань вагітності в термінах до 10 тиж – 70,0% ($n=42$).

У ході лабораторного обстеження вагітних з АФС і невиношуванням до початку лікування вовчаковий антикоагулянт був виявлений у 8 (16,7%) жінок; антифосфоліпідні антитіла – у 14 (23,3%); антитіла до р2-глікопротеїну – у 44 (73,3%); антитіла до протромбіну – у 20 (33,3%) і антитіла до анексіну – у 10 (16,7%) вагітних (рис. 2).

Водночас поєднання двох лабораторних критеріїв виявлене у 18 (30,0%) випадках, поєднання трьох лабораторних критеріїв – у 10 (16,7%) вагітних. АФС I категорії був виявлений у 26 (43,3%) обстежуваних жінок, АФС II категорії – у 34 (56,7%) вагітних.

Результати проведених досліджень свідчать, що у вагітних з АФС частіше виявляються антитіла до р2-глікопротеїну (73,3%) та до тромбіну (33,3%) порівняно з антифосфоліпідними антитілами (23,3%), антитілами до вовчакового антикоагулянта (16,7%) та до анексіну (16,7%). Поєднання двох лабораторних критеріїв виявлено у 30,0% випадків, трьох лабораторних критеріїв – у 3 (16,7%) спостереженнях. АФС I категорії був у 43,3% жінок, АФС II категорії – у 56,7% відповідно.

Виявлено, що наявність РХГ у жінок із АФС призводить до:

- високої частоти загрози переривання вагітності (43,3%);
- невиношування вагітності (13,3%);
- передчасних пологів (20,0%);
- прееклампсії (63,3%);

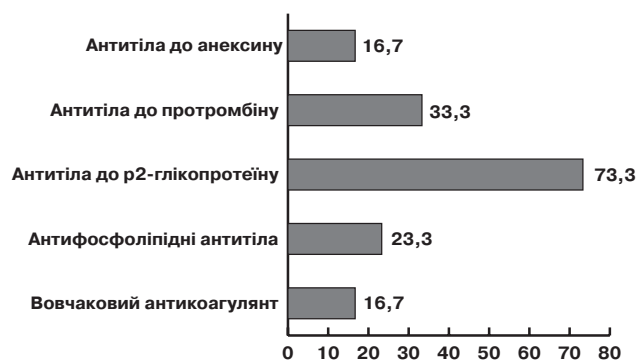


Рис. 2. Лабораторні ознаки АФС, %

- плацентарної дисфункції (26,7%);
- затримки розвитку плода (20,0%);
- анемії вагітних (36,7%);
- аномалій пологової діяльності (30,0%);
- кесарева розтину (40,0%);
- асфіксії новонароджених (43,3%).

Під час вивчення кореляційних зв'язків між лабораторними показниками в жінок із РХГ та АФС було встановлено, що показник відносного вмісту регуляторних Т-лімфоцитів був негативно пов'язаний з параметрами ступеня ($R=-0,36$) і швидкості агрегації тромбоцитів ($R=-0,39$), а також з показниками вмісту антитіл – антифосфоліпідні антитіла ($R=-0,44$), антитіла до p2-глікопротеїну ($R=-0,41$), АТ до протромбіну ($R=-0,38$). Менш вираженими, але також негативними були значення коефіцієнтів кореляції Спірмена для показників абсолютної кількості Трег у периферичній крові і рівнями антифосфоліпідних антитіл ($R=0,38$), анексіну ($R=-0,25$) і протромбіну ($R=-0,38$). Показники абсолютного вмісту В-лімфоцитів (CD 19+) були позитивно пов'язані зі ступенем ($R=0,26$), швидкістю агрегації тромбоцитів ($R=0,38$), ступенем агрегації тромбоцитів ($R=0,37$), а відносний рівень цієї субпопуляції клітин – з рівнями антифосфоліпідних антитіл ($R=0,41$), антитіл до p2-глікопротеїну ($R=0,37$).

Використання удосконаленого нами алгоритму ведення жінок із АФС та РХГ дозволяє знизити частоту загрози переривання вагітності з 43,3% до 20,0%; невиношування вагітності – з 13,3% до 6,7%; передчасних пологів – з 20,0% до 10,0%; преєклампсії – з 63,3% до 40,0%; плацентарної дисфункції – з 26,7% до 6,7%; затримки розвитку плода – з 20,0%

до 3,3%; анемії вагітних – з 36,7% до 16,7%; аномалій пологової діяльності – з 30,0% до 10,0%; абдомінального розродження – з 40,0% до 20,0%; асфіксії новонароджених – з 43,3% до 33,3% відповідно.

Під час оцінювання впливу удосконаленого нами алгоритму на стан гомеостазу встановлено зниження ступеня (з $80,2\pm 4,9\%/хв$ до $73,3\pm 5,3\%/хв$; $p<0,05$) та швидкості агрегації тромбоцитів (з $89,2\pm 3,7\%/хв$ до $84,6\pm 4,6\%/хв$; $p<0,05$); рівня Д-димерів (з $427,8\pm 42,7$ нг/мл до $308,2\pm 30,2$ нг/мл; $p<0,05$); антитіл до p2-глікопротеїну (з $37,5\pm 3,8$ ОД/мл до $10,2\pm 1,0$ ОД/мл; $p<0,05$) та до анексіну (з $3,7\pm 0,4$ ОД/мл до $2,8\pm 0,3$ ОД/мл; $p<0,05$), що корелює зі зниженням частоти гестаційних ускладнень.

ВИСНОВКИ

Отже, для діагностики антифосфоліпідного синдрому (АФС) у жінок із високим ризиком невиношування та ретрохоріальних гематом (РХГ) необхідно насамперед визначити рівень антитіл до p2-глікопротеїну та тромбіну, а потім – антифосфоліпідні антитіла; антитіла до вовчакового антикоагулянта та до анексіну. З метою зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок із АФС та РХГ необхідно використовувати протитромботичну терапію: антиагреганти, антикоагулянти, препарати магнію, препарати фолієвої кислоти в лікувальних дозах. З метою контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів під час вагітності необхідно визначати ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів; рівень Д-димерів та антитіл до p2-глікопротеїну та до анексіну.

Відомості про автора

Томнюк Олег Миколайович – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 01011, м. Київ, вул. Арсенальна, 5. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Information about the author

Tomnyuk Oleh Mykolaiovych – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 01011, Kyiv, 5 Arsenalna Str. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Сведения об авторе

Томнюк Олег Николаевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцківська ІБ, Прошенко ОМ, Загородня ОС. Прогнозування невиношування вагітності при поєднанні генетично детермінованої тромбофільії й антифосфоліпідного синдрому. Здоров'я жінчини. 2015;1:83–6.
2. Заболотнов ВА, Хватова ОО, Сегедина ЯП. Тромбофилии и акушерские осложнения. Здоров'я жінчини. 2019;2(138):56–60.
3. Камінський ВВ, Суменко ВВ, Бондарук ОЯ, Гак ОІ. Роль мікст-інфекцій при патологічних процесах залозистого епітелію статевих органів з атіпією клітин неясного генезу у жінок з безплідністю. Здоров'я жінчини. 2019;8(144):58–63.
4. Медведь ВИ, Дудда ЕМ, Шевченко АС. Антифосфоліпідний синдром: репродуктивні невдачі і успішна вагітність. Жіночий лікар. 2015;6:32–5.
5. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2006. 540 с.
6. Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA. The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016;174:996–1002.
7. Bennett GL, Bromley B, Lieberman E. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. Radiology. 2016;200:803–6.
8. El-Hachem H, Crepeux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. Int J Womens Health. 2017;9:331–45.
9. Lash G. Reproductive immunology: Time to look forward. J Reprod Immunol. 2017;119:61–5.
10. Practice Bulletin Inherited Thrombophilias in Pregnancy. ACOG. 2019;122(3). 11 p.

Стаття поступила в редакцію 18.09.2020