

УДК: 618.4 -036 :612.017.3:616-008.

ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ НА ТЛІ
АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ**І.Б. Венцківська, В.В. Біла*,
Я.М. Вітовський, С.Ст. Леуш,
О.Б. Маланчук*, О.С. Загородня**Національний медичний
університет ім.О.О.Богомольця,
Перинатальний центр м.Києва*
(м. Київ, Україна)

Резюме. Частота антифосфоліпідного синдрому (АФС) серед пацієнток акушерських відділень стрімко зростає, у тому числі, внаслідок успішного його лікування під час вагітності. Репродуктивні втрати в анамнезі таких пацієнток, тривалий прийом препаратів, що прямим шляхом впливають на процеси згортання крові, автоматично вносять цих жінок до групи підвищеного ризику ускладнень в пологах.

Метою дослідження було вивчення особливостей перебігу пологів на тлі антифосфоліпідного синдрому.

Матеріал і методи. Вивчено тривалість перебігу пологів, необхідність оперативних втручань в пологах, а також частоту післяпологових ускладнень. Методом імуно-ферментного аналізу (ІФА) вивчено концентрацію про- та протизапальних цитокінів у цервікальному слизі як здорових роділь, так і роділь із АФС.

Результати досліджень. Серед основних результатів – вкорочення I періоду пологів у роділь із АФС при порівнянні із здоровими роділлями, вірогідне зменшення частоти передчасного розриву плодових оболонок, слабкості пологової діяльності та необхідності використання епідуральної анестезії для знеболення пологів. Незважаючи на тривалий прийом препаратів антикоагулянтної дії, не виявлено зростання частоти патологічної кровотечі в III періоді пологів. При лабораторному дослідженні у роділь, що мали критерії АФС, у цервікальному слизі виявлено високі концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 та знижені – протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10.

Висновки. Застосування загальноприйнятої схеми лікування АФС не лише сприяє фізіологічному перебігу вагітності після повторних репродуктивних втрат, але й не підвищує ризик ускладнень у пологах та післяпологовому періоді. Особливості локального цитокінового балансу цервікального слизу сприяють швидкому та менш болісному розкриттю шийки матки.

Ключові слова: перебіг пологів; антифосфоліпідний синдром; інтерлейкіни 1, 4, 6, 10.

Вступ

Антифосфоліпідний синдром (АФС) - мульти-системне захворювання, якому властива циркуляція антифосфоліпідних антитіл (АФА), артеріальні та/або венозні тромбози, тромбоцитопенія та звичне невиношування вагітності [1]. Тривалий час симптомокомплекс мав паралельну назву синдрому G.Hughes, який разом із співавторами вперше описав його 1986 року [2]. З.С.Баркаган та співав. (2005) визначають АФС як групу автоімунних розладів, що характеризуються наявністю в крові у високому титрі антитіл до негативно заряджених мембранних фосфоліпідів та зв'язаних із ними глікопротеїнів, а також порушенням параметрів зсідання крові у фосфоліпідзалежних тестах. У 2002 році в рамках Міжнародної конференції в м. Терміна (Італія), АФС надано статус системного процесу, оскільки у його основі полягає утворення автоантитіл до фосфоліпідних детермінант більшості органів та тканин. За думкою деяких дослідників, АФС є більш системним захворюванням, ніж системний червоний вовчак (СЧВ) [4].

Вперше АФА були виявлені у 1952 році в хворих на СЧВ. При дослідженні крові таких пацієнтів С.Conley та R.Hartmand виявили подовження активного парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ), що дозволило їм передбачити наявність фактору, який виступає в ролі інгібітору зсідання крові, а в 1972 році субстанція отримала назву вовчакового антикоагулянту (ВА). При подальших дослідженнях було показано, що наявність фактору лише in vitro зумовлює подовження часу зсі-

дання, у той час як хворі, навпаки, страждають на тромбози різноманітної локалізації, тому назва речовини не відображає суті змін гемостазу. Зв'язок між виявленням ВА та звичними втратами вагітності вперше описаний 1954 року J.Beamont [5].

За даними R.Gomes-Puerta et al. (2014), розповсюдженість АФС у популяції коливається від 0 до 14%, що відповідає виявленню АФА серед здорових людей, високий титр антитіл виявляється у 0,2%. Показник зростає серед хворих на запальні, автоімунні та інфекційні захворювання, онкологічних хворих, на фоні прийому лікарських препаратів, тобто у випадках вторинного АФС. Захворювання частіше розвивається у молодому віці, описані випадки розвитку його серед новонароджених, що свідчить за можливість трансплацентарної передачі АФА. У загальній популяції АФС частіше розвивається в жінок, однак при первинній формі захворювання статеві відмінності нівелюються. Клінічні прояви розвиваються у 30% хворих, в яких виявляють ВА, та у 30-50% хворих, що мають високий титр антикардіоліпінних (АКА) Ig G. АФА виявлені у 21% хворих молодого віку, що перенесли інфаркт міокарду та у 18% хворих, що перенесли інсульт.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження є вивчення особливостей перебігу своєчасних пологів у роділь із встановленим діагнозом АФС.

Для виконання вище вказаної мети передбачено наступні завдання:

1. Вивчити клінічні особливості перебігу пологів у роділь із АФС.

2. Дослідити концентрацію основних класів про- та протизапальних інтерлейкінів в цервікальному слизі роділь із АФС.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у 35 першороділь із доведеним АФС та спонтанним своєчасними розродженням. Групу порівняння склали 40 першороділь без обтяженого з точки зору тромбофілії соматичного та акушерського анамнезів, яких було госпіталізовано до Перинатального центру в І періоді своєчасних пологів.

У всіх роділь проаналізовано тривалість І та ІІ періодів пологів, механізм відділення посліду, фізіологічну крововтрату в ІІІ періоді пологів та частоту післяпологових кровотеч різного генезу, пов'язаних із залишками тканини плаценти у порожнині матки та зниженою скоротливою активністю матки, частоту патологічних крововтрат, особливості перебігу післяпологового періоду. Також у всіх роділь у І періоді пологів вивчено концентрацію прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 та ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ-4 та ІЛ-10) у цервікальному слизові, який для цього набирали у спеціальний фіксуєчий розчин та досліджували методом імуноферментного аналізу.

Статистичну обробку отриманих значень проводили із застосуванням критерію кутового перетворення Фішера та коефіцієнта Стьюдента.

Отримані результати та їх обговорення

Незважаючи на невисоку частоту АФС у популяції, серед пацієнок Перинатального центру м. Києва цей діагноз є більш поширеним. Пояснення тому полягає у спеціалізації Центру на веденні передчасних пологів, що часто у своєму патогенезі мають саме стан вродженої або набутої тромбофілії. Нами було проведено дослідження, що вивчило поширеність тромбофілічних станів, а саме – АФС, серед вагітних, госпіталізованих з приводу передчасних пологів на різних їх стадіях – від хибних перейм або передчасного розриву плодових оболонок та тлі недоношеної вагітності до активної фази першого періоду передчасних пологів [7].

У результаті цього дослідження було показано, що близько 30% всіх вагітних, госпіталізованих із різними стадіями передчасної пологової діяльності, мали циркуляцію у сироватці одного або більше субтипів АФА. Втім, більш притаманним носійства АФА є тим роділлям, у яких передчасна пологова діяльність розвивається на тлі цілого плодового міхура (56%), ніж тим, у яких ініціатором передчасної пологової діяльності був передчасний розрив плодових оболонок (12%). Розглянуто було також поширеність носійства АФА серед тих вагітних, у яких було виконано хірургічну корекцію істміко-цервікальної недостатності у першій половині гестації та яких було госпіталізовано до Перинатального центру з приводу передчасної пологової діяльності. Було з'ясовано, що в такій групі вагітних понад 40% є носіями різних класів АФА. Враховуючи жорсткі критерії встановлення діагнозу АФС (згідно до наказу МОЗ

№ 626 від 8.10.2007 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з антифосфоліпідним синдромом») лабораторним критерієм встановлення діагнозу є виявлення АФА тричі, що його офіційно визначають лікарі-імунологи, юридично важко говорити про перекопання наявності у таких вагітних набутого тромбофілічного стану. Втім, отримання такої інформації на етапі пролонгування вагітності дозволяє нам додати до традиційної токолітичної терапії патогенетичне стосовно тромбофілії лікування – ацетилсалцилолу кислоти в дозі 75 мг один раз на добу.

Вагітні з доношеною вагітністю у переважній більшості мали обтяжений репродуктивний анамнез (34,3% із них мали один або більше мимовільних викиднів, 37,1% - вагітності, що не розвивалися, у контрольній групі - не більше 7,5%). Відповідно, більше половини вагітних із АФС мали в анамнезі втручання в порожнину матки, спричинені перериванням вагітності. Значна частина вагітних основної групи перенесли також малі операції з приводу патології цервікального епітелію (40%). Таким чином, у більшості роділь із діагностованим АФС були передумови для рубцевих деформацій шийки матки та її змін запального характеру.

Після встановлення діагнозу АФС всім вагітним основної групи було призначено лікування відповідно наказу № 626 - з першого дня вагітності або з моменту підтвердження діагнозу – аспірин в дозі 75 мг до 37 тижнів щоденно та тижневі курси низькомолекулярного гепарину в профілактичній дозі від 10 до 34 тижня раз на місяць.

Передчасний розрив плодових оболонок зареєстровано у 2 (5,7%), така частота є значно меншою, ніж в контрольній групі (12,5%) та в популяції (за даними В.Радзинського(2011) – 10-15% при доношеній вагітності). Незважаючи на порушену архітектуру шийки матки, можливості для хронічного запального процесу в порожнині матки та в шийці матки, допологовий розрив плодових оболонок не є типовим ускладненням для роділь із АФС. У більшості із них розрив плодових оболонок відбувався спонтанно в І періоді пологів при розкритті маткового зіву не менше 6 см.

Тривалість І періоду пологів визначали анамнестично – від часу реєстрації роділлею перших перейм до повного розкриття маткового зіву. Згідно із класичними поглядами, тривалість першого періоду пологів у першороділь складає 10-12 годин, у повторнороділь – 8-10 годин. Роділлі контрольної групи мали середню тривалість першого періоду пологів 8,6±1,3 години. Роділлі із АФС мали значно меншу середню тривалість першого періоду пологів – 5,7±0,9 години. Особливістю пологів була також майже відсутня латентна фаза – всіх роділь основної групи було госпіталізовано до пологового відділення через 2-3 години від реєстрації регулярних перейм з розкриттям маткового зіву 5 см та більше.

Процес розкриття шийки визначається комплексом чинників, з-поміж яких провідну роль відіграє скоротлива активність матки та стан сполучної тканини цервікального каналу. Дозрівання шийки матки – тобто її вкорочення, розм'якшення та розташування паралельно до провідної осі тазу – залежить

від активності колагеназ, що, крім інших чинників, забезпечується співвідношенням локальних цитокінів про- та протизапальної спрямованості. Саме така концепція полягає в основі застосування місцевих препаратів простагландинів для стимуляції дозрівання шийки матки при необхідності індукції пологів. Підвищені цервікальні концен-

трації прозапального ІЛ-8 при недоношеній вагітності є етіологічним чинником вкорочення шийки матки – прогностичного маркера передчасних пологів. Саме пригнічення локального утворення ІЛ-8 є механізмом сприятливого ефекту від призначення саме вагінальних форм натурального прогестерону [9].

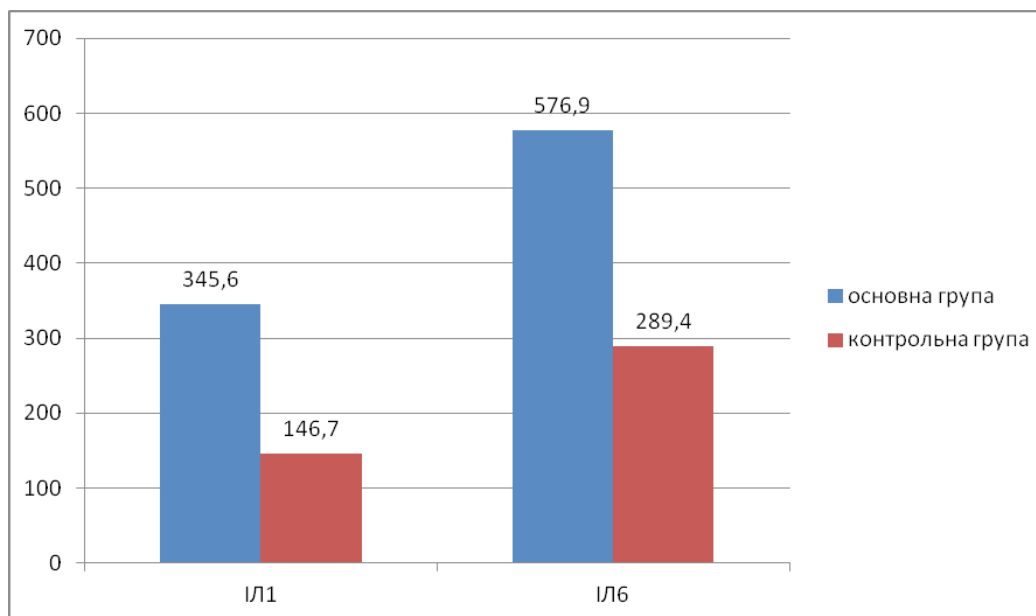


Рис.1. Середні концентрації прозапальних ІЛ в цервікальному слизові обстежених роділь, пг/мл.

Визначення концентрацій прозапального ІЛ-6 та ІЛ-1 (рис.1) цервікального слизу демонструє значно більші їх значення, притаманні роділлям основної групи. Співставляючи ці дані з клінічними даними перебігу першого періоду пологів, слід зазначити, що високі цервікальні концентрації ІЛ прозапальної спрямованості у роділь із АФС можуть бути причиною швидкого та менш болісного розкриття шийки матки у них, незважаючи на несприятливий репродуктивний анамнез.

Проте більш вираженими були відмінності між

групами за концентрацією протизапальних ІЛ. Саме тривале збереження високих концентрацій протизапальних ІЛ є причиною затримки пологової діяльності при передчасному розриві плодових оболонок. Роль протизапальних ІЛ при вагітності, крім пригнічення клітинної ланки імунної, полягає ще й у антагонізмі з прозапальними ІЛ стосовно сполучнотканинних компонентів шийки матки. Роділлі з АФС мали вірогідно менші концентрації протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10, ніж пацієнтки контрольної групи (рис. 2).

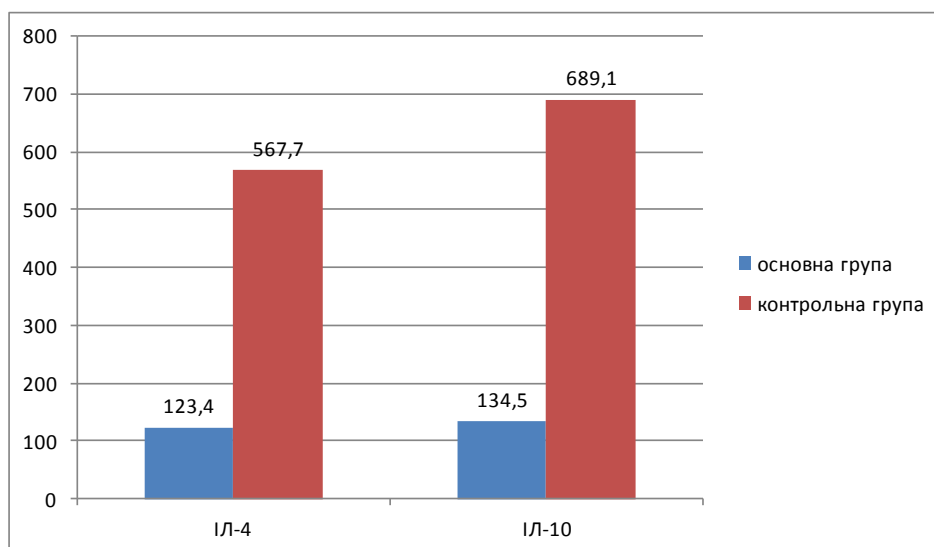


Рис.2. Концентрація протизапальних ІЛ в цервікальному слизові обстежених роділь, пг/мл.

Згідно до сучасних уявлень про патогенез АФС, його клінічні прояви, пов'язані із вагітністю, можуть бути реалізованими не лише через надлишкове тромбоутворення. Фіксація антифосфоліпідних антитіл до поверхні ендотеліальної клітини, крім активації факторів тромбоутворення, пригнічує синтез ендотелієм протизапальних інтерлейкінів [6]. Патогенетично обґрунтована терапія, що включає в себе аспірин, дозволяє доносити вагітність до терміну фізіологічних пологів, у тому числі, і шляхом блокади тром-

боксанового каскаду та оптимізації цитокінового балансу. А вже з настанням фізіологічної пологової діяльності саме таке співвідношення цитокінів, що їх продукує цервікальний епітелій, виявляється сприятливим для швидкого дозрівання шийки матки.

У жодному випадку не виникло необхідності застосування медикаментозного знеболення у роділь основної групи, у контрольній групі в 18 випадках (45%) з цією метою було призначено епідуральну анестезію.

Таблиця 1

Перебіг пологів у обстежених роділь

Ускладнення або втручання	Основна група (35 роділь)	Контрольна група (40 роділь)
Епідуральна анестезія	-	18 (45%)
Слабкість пологової діяльності	1 (2,9%)	9 (22,5)
Передчасний розрив плодових оболонок з інтервалом до початком пологів понад 24 години	2 (5,7%)	7 (17,5%)

Приєм препаратів антикоагулянтної дії протягом вагітності автоматично підвищував теоретичний ризик геморагічних ускладнень пологів у роділь основної групи. Лише одна пацієнтка основної групи мала патологічну кровотрату в III періоді пологів, спричинену гіпотонічною матковою кровотечею, з приводу чого було виконано ручну ревзію стінок порожнини матки, застосовано утеротоніки. У контрольній групі 3 пацієнтки мали кровотечу в III періоді пологів, 2 пацієнтки - спричинену дефектом плацентарної тканини, 1 пацієнтка – гіпотонічною кровотечею. Тобто, тривалий прийом препаратів антикоагулянтної дії вагітними із АФС не збільшує ризику післяпологової маткової кровотечі.

Висновки

Таким чином, застосування загальноприйня-

тої схеми лікування АФС не лише сприяє фізіологічному перебігу вагітності після повторних репродуктивних втрат, але й не підвищує ризик ускладнень у пологах та післяпологовому періоді. Перебігу пологів на тлі АФС властива менша тривалість першого періоду пологів, менша частота типових ускладнень, серед яких – передчасний розрив плодових оболонок, слабкість пологової діяльності. Особливості локального цитокінового балансу цервікального слизу сприяють швидкому та менш болісному розкриттю шийки матки.

Перспективи подальших досліджень

Поглиблення знань про особливості цитокінової регуляції при АФС може дозволити удосконалити підходи до профілактики втрат вагітності при цьому захворюванні.

Література

1. Суханова Г.А. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика и лечение/Г.А.Суханова, С.А.Васильев, В.Л.Виноградов и др.//Лабораторная диагностика. – 2006. – №3. – С.64-70.
2. Ziakas P, Pavlou M, Voulgarelis M.(2010) Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.Vol.* – 2010- 115(6) p.1256-62.
3. Основы лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома/З.С.Баркаган, А.П.Момот, Л.П.Цывкина и др.//Клиническая гемостазиология. – 2005. – №5. – С.43-46.
4. Giannokopolous B, Krilis S. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 03/13. 368:1033-1044.
5. Макацария А.Д.,Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. – М.: Russo,2002. – 285с.
6. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar. 48-49:20-5.
7. Передчасні пологи: патогенез, прогнозування та профілактика (методичні рекомендації) 11.14/239.14. Венцківська І.Б., Подольський В.В., Біла В.В., Загородня О.С.-Київ, Науковий світ, 2014 – 22с.
8. Радзинский В.Е. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо/Под.ред. В.Е.Радзинского, И.М.Ордянец. – М.,Медиабюро Status praesens. – 2011. – 20с.
9. Liong S.Prediction of spontaneous preterm labour in at-risk pregnant women/S.Liong, M.Di Quinzio, G.Fleming et al.// *Reproduction.* - 2013. - N 146. – p.335-345.

**ТЕЧЕНИЕ РОДОВ НА ФОНЕ
АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА**

И.Б.Венцковская, В.В.Белая, Я.М.Витовский,
С.С.Леуш, О.Б.Маланчук*, А.С. Загородняя*

**Национальный медицинский университет
им.А.А.Богомольца
Перинатальный центр г.Киева*
(г.Киев, Украина)**

Резюме. Частота антифосфолипидного синдрома возрастает среди пациенток акушерских отделений, в том числе и вследствие его успешного лечения во время беременности. Репродуктивные потери в анамнезе таких пациенток, длительный прием препаратов, прямым путем влияющих на процессы свертывания крови, автоматически относят этих женщин к группе повышенного риска осложнений в родах.

Целью исследования стало изучение особенностей течения родов на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС).

Материал и методы. Изучены длительность родов, необходимость оперативных вмешательств в родах, а также частота послеродовых осложнений. Методом иммуноферментного анализа изучены концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в цервикальной слизи как здоровых рожениц, так и рожениц с АФС.

Результаты исследований. Среди основных результатов - укорочение I периода родов у рожениц с АФС в сравнении со здоровыми роженицами, достоверное уменьшение частоты преждевременного разрыва плодных оболочек, слабости родовой деятельности и необходимости применения эпидуральной анестезии с целью обезболивания родов. Несмотря на длительный прием препаратов антикоагулянтного действия, не обнаружено роста частоты патологического кровотечения в III периоде родов. На лабораторном уровне у рожениц, имевших критерии АФС, в цервикальной слизи обнаружены высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 и сниженные - противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10.

Выводы. Таким образом, применение общепринятой схемы лечения АФС не только способствует физиологическому течению беременности после повторных репродуктивных потерь, но и не повышает риск осложнений в родах и послеродовом периоде. Особенности локального цитокинового баланса цервикальной слизи способствуют быстрому и менее болезненному раскрытию шейки матки.

Ключевые слова: течение родов; антифосфолипидный синдром; интерлейкины 1, 4, 6, 10.

**THE LABOUR COURSE AGAINST
ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME**

I. B. Ventskovska, V.V. Bila, Y. M. Vitovskiy,
S.S. Leush, O.B. Malanchuk*, O.S. Zagorodnia*

**O. Bogomolets National
Medical University,
Kyiv Perinatal Center*.
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. The frequency of antiphospholipid syndrome among obstetric department patients grows including also successful treatment during pregnancy. Reproductive losses in the anamnesis of these patients, prolonged use of drugs influencing directly upon blood clotting automatically bring these women to a high risk group of labour complications.

The **objective** of the study was to learn the labour course peculiarities against antiphospholipid syndrome. Duration of labor, the need for surgery in childbirth, and the frequency of obstetric complications were studied. By means of immunoenzyme analysis the concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines in cervical mucus of healthy women and patients with antiphospholipid syndrome was examined.

Results. Shortening of I labour period in women with antiphospholipid syndrome as compared to healthy women, reliable reduction of the frequency of premature rupture of membranes, weakness of labor activity and the need for epidural anesthesia in order to relieve pain in delivery were the main result found. Despite the prolonged use of anticoagulant drugs no increase in the frequency of bleeding in the third stage of labor was found. Laboratory tests of women with antiphospholipid syndrome found high concentrations of pro-inflammatory cytokines IL-1 and IL-6 and reduced - anti-inflammatory IL-4 and IL-10 in the cervical mucus.

Conclusions. Thus, the use of conventional treatment regimens for antiphospholipid syndrome not only promotes physiological pregnancy after repeated reproductive losses, but does not increase the risk of complications in childbirth and the postpartum period. Peculiarities of the local cytokine balance in the cervical mucus facilitate more rapid and less painful dilatation of the cervix.

Key words: labour course; antiphospholipid syndrome; interleukins (IL) - 1, 4, 6, 10.