

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ВАГІТНИХ З ПАТОЛОГІЧНИМ РІВНЕМ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ НА ТЛІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Толстанова Г.О., Куц В.М.

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

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, вагітність, репродуктивна функція, синдром втрати плода

Вступ. У наш час невиношування вагітності є однією з основних проблем охорони здоров'я в економічно розвинутих країнах світу. Її медичне значення обумовлено високою частотою виявлення цього ускладнення, що складає 10-25% від загальної кількості вагітностей [4,11].

Зростання можливостей діагностики внутрішньоутробного стану плоду та нові методи реанімації новонароджених призвели до зміни з часом суті понять “невиношування вагітності” та “передчасні пологи”. Так, згідно до номенклатури ВООЗ, а з 01.01.2007 року і на Україні переривання вагітності з 22 до 28 тижня відносять до ранніх передчасних пологів, а у більшості країн саме з цього строку гестації розраховують перинатальну смертність.

Існує велика кількість причин невиношування вагітності, однією з найважливіших серед яких є аутоімунні фактори. Особливе значення вони мають у строки 22-28 тижнів, коли компенсаторні можливості прогностично життєздатного плоду мають недосконалий потенціал, а ризик перинатальних втрат особливо великий. Прикладом аутоімунних порушень в генезі невиношування вагітності є антифосфоліпідний синдром (АФС) [2,3,12].

У даний час під АФС розуміють симптомокомплекс, що об'єднує клінічні ознаки та лабораторні дані: наявність антифосфоліпідних антитіл (АФА) у поєднанні з венозними і артеріальними тромбозами, синдром втрати плода, а також імунну тромбоцитопенію та/або неврологічні розлади. Термін АФС прийнятний за умови поєднання лабораторних ознак циркуляції АФА та одного або більше клінічних проявів [1,8].

Метою дослідження було вивчення впливу АФА на показники гемостазу у жінок із загрозою дострокового переривання вагітності у строках 22-28 тижнів.

Матеріал та методи. Відповідно до поставленої мети був проведений “Люпус-тест” (“Технологія-стандарт”, Росія) серед 46 жінок з невиношуванням вагітності невідомого генезу на наявність вовчакового антикоагулянту (ВА) – специфічного маркера АФС у строках гестації 28 тижнів. У 30 вагітних отримано позитивний тест на ВА та встановлено АФС. Контрольну групу склали 15 здорових вагітних жінок репродуктивного віку у відповідних строках вагітності за відсутності АФА у крові. Обстежені пацієнтки основної групи були розподілені за віком на-

ступним чином: 18-24 років – 6 жінок (20%); 25-30 років – 10 жінок (33%); 31-37 років – 14 жінок (47%).

Скринінгові методи здійснювались за допомогою наступних фосфоліпід-залежних тестів: активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) з низьким вмістом фосфоліпідів (РТТ-LA, STAGO, Франція) та часу розведеної отрути гадюки з розведеним тромбопластином (ТТЛ, STAGO, Франція). Якщо фосфоліпід-залежні тести були нормальні, то скринінгова проба вважалася негативною.

У подальшому у всіх вагітних жінок з позитивним Люпус-тестом був проведений “ЭЛИ-АИМ” – тест, котрий заснований на імуноферментному аналізі та призначений для порівняльного напівкількісного визначення аутоантитіл до найбільш специфічних маркерів антифосфоліпідного синдрому: $\beta 2$ – до глікопротеїну та IgG-антитіла – до $\beta 2$ -глікопротеїну. Визначення IgM- та IgG-аутоантитіл до мембранних ФЛ проводилось за допомогою ІФА з використанням препаратів 4-ФЛ [5,11].

Про стан плоду судили за даними клінічного спостереження, кардіотокографії (КТГ), ультразвукового дослідження (УЗД) плода та плаценти, доплерометрії.

Результати досліджень. Частота і характер виявлених гінекологічних захворювань у обстежених пацієнток з АФС представлений у таблиці 1.

Також у ході дослідження були проаналізовані результати попередніх вагітностей у пацієнток основної та контрольної груп (таблиця 2).

Очевидно, що у 10 (13,9%) випадків попередня вагітність у жінок основної групи була перервана артефіціальним абортom або по типу ектопічної вагітності, причому у 7 випадках саме перша вагітність мала настільки несприятливий результат. Аналіз решти 62 випадків вказує на мимовільне переривання вагітності у строках до 22 тижнів у 21 (29,16%) випадках та ускладнення у вигляді замерлої вагітності та загибелі плода у різних триместрах – у 23 (31,94%). Таким чином, мимовільне переривання вагітності, антенатальна загибель плода відмічалась у кожній третій жінки основної групи. Звертає на себе увагу висока частота передчасних пологів у обстежених пацієнток – 8 (11,11%) випадків, ускладнених наступною загибеллю плода у 6 випадках (8,33%). Тільки у 5 повторно вагітних жінок наступна вагітність закінчилася термінови-

ми пологами, однак у 2 новонароджені померли у силу різних причин. Слід зазначити, що переважна більшість пацієнток основної групи не могли вказати вірогідну причину несприятливого результату попередніх вагітностей та пологів. Таким чином, без сумніву, поєднання різноманітних факторів ризику, що виявлені у вагітних основної групи, не могло не вплинути на протікання даної вагітності. Також, крім загрози ранніх передчасних пологів, були отримані й інші, не менш значущі, гестаційні ускладнення (таблиця 3).

Найбільш частим ускладненням даної вагітності були анемія вагітних – 11 (36,6%) випадків і TORCH-інфекція – 6 (20%) випадків. Звертає на себе увагу несприятлива тенденція до погіршення протікання вагітності пропорційно строку вагітності. Так, якщо на ранніх строках вагітність була ускладнена раннім гестозом у 5 (16,6%) пацієнток, то у більш пізніх строках вже 6 (20%) вагітних жінок основної групи мали прееклампсію, що погано піддавалася лікуванню на фоні фетоплацентарної недостатності та синдрому внутрішньо-

Таблиця 1

Частота і характер гінекологічних захворювань у обстежених вагітних жінок з АФС

Патологічні стани, оперативні втручання	Кількість пацієнток (n=30)	
	абс.число	%
Хронічний сальпінгоофорит	14	46,6
Урогенітальні інфекції	11	36,6
Порушення менструальної функції	5	16,6
Лейоміома матки	3	10
Пухлини та пухлиноподібні утворення додатків матки	2	6,6
Операції на матці та додатках	4	13,3
Ерозія шийки матки	2	6,6
Апендектомія	3	10

Таблиця 2

Характеристика репродуктивної функції у обстежених пацієнток

Показник	Контрольна група		Основна група	
	абс.число	%	абс.число	%
Штучне переривання вагітності	2	25	8	11,11
Позаматкова вагітність	-	-	2	2,78
Мимовільні викидні				
• до 12 тижня вагітності	1	12,5	9	12,50
• до 22 тижня вагітності	-	-	12	16,67
Замерла вагітність				
• у I триместрі	1	12,5	8	11,11
• у II триместрі	-	-	10	13,89
• у III триместрі	-	-	5	6,94
Передчасні пологи	-	-	8	11,11
• перинатальні втрати	-	-	6	8,33
Термінові пологи	4	50	5	6,94
• перинатальні втрати	-	-	2	2,78

Таблиця 3

Перебіг даної вагітності у обстежених жінок основної групи

Ускладнення вагітності	Основна група (n=30)	
	абсолютне число	%
Загроза переривання (на момент спостереження)	30	100
Загроза переривання (до 22 тижнів вагітності)	7	23,3
Ранній гестоз	5	16,6
Прееклампсія II половини вагітності	6	20
TORCH-інфекція	6	20
Фетоплацентарна недостатність	5	16,6
Синдром внутрішньоутробної затримки розвитку плода	4	13,3
Анемія вагітних	11	36,6

утробної затримки розвитку плода – 5 (16,6%) і 4 (13,3%) епізодів відповідно.

Аналіз отриманих клініко-лабораторних даних свідчить про значну частоту виявлення гемостазіологічних порушень у обстежуваних пацієнок із загрозою передчасного переривання вагітності. Найбільш частим проявом є помірна тромбоцитопенія – 13 (43,3%) спостережень, що не супроводжувались ознаками кровоточивості, а також ангіопатія сітківки ока у кожної четвертої вагітної (7 випадків). Остання у більшості хворих була виявлена вперше і не супроводжувалась порушенням зору.

Як свідчать дані, наведені у таблиці 4, у венозній крові вагітних жінок із загрозою ранніх передчасних пологів настає скорочення АЧТЧ та активованого часу рекальцифікації (АЧР), що вказує на явища гіперкоагуляції у судинному руслі пацієнок. Такі зміни прогресують з наростанням титру АФА, особливо до β_2 -глікопротеїну (β ГП1), фрагментів імуноглобулінів (FC) та денатурованої ДНК. На фоні розвитку гіперфібриногенемії звертає на себе увагу підвищення концентрації продуктів деградації фібрину (ПДФ), що свідчить про активізацію факторів внутрішньосудинного згортання, що підтверджується проявами тромбоцитопенії більш ніж у 75% обстежених пацієнок.

Таблиця 4

Характеристика системи гемостазу при фізіологічному перебігу вагітності та при загрозі ранніх передчасних пологів у строках 22-28 тижнів

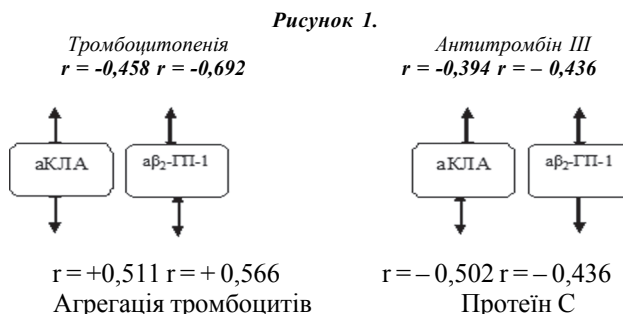
Показник	Контрольна група	Основна група
АЧТЧ, сек.	32,5±2,3	26,9±0,7; p<0,01
АЧР, сек.	54,3±1,8	47,2±2,2; p<0,05
Рівень фібриногену, г/л	3,75±1,1	4.2±0.9; p<0,05
АТ III, %	87,0±7,0	80,4±2,2; p<0,05
Pr C, %	110,4±4,7	105,7±3,3; p<0,05
ПДФ (X-Y), 10 ³ г/л	3,48±0,82	19,5±5,5; p<0,01
Кількість тромбоцитів	235,0±8,5	203,4±7,9
APC-R	2/0	16/24
TAT, 10 ⁶ г/л	2,85±0,25	6,9±2,2; p<0,01

Несприятливим прогностичним фактором згідно спостереження є тенденція до зниження концентрації антитромбіну (АТ III) – 87,0±7,0 до 80,0±2,2, що в поєднанні зі зростанням специфічних факторів тромбінемії (TAT) можна розцінювати як явище, що загрожує тромботичними ускладненнями [6,7].

Результати проведених досліджень свідчать про прогресування АФС із загрозою ранніх передчасних пологів. Це проявляється, з одного боку, у зростанні титрів специфічних АФА (α ГП1, α FC, α ДНК), а з іншого – аномально низькими титрами сумарних фосфоліпідів, що може бути розцінене

як явище аномальної тотальної імуносупресії, що суттєво ускладнює імунологічну толерантність матері до плоду [10]. На фоні цих порушень відмічалось зниження природного антикоагулянту – протеїну С (PRC) з підвищенням резистентності до активованого протеїну С, що рядом дослідників розцінюється як тромботично небезпечний стан [6,9].

Взаємозв'язок між тяжкістю АФС і ступенем розвитку гемостатичних розладів підтверджується рядом корелятивних залежностей між досліджуваними параметрами (рис. 1). Такий негативний зворотній зв'язок виявлений нами між титрами аКЛА ($r = -0,458$; $p < 0,05$) та β_2 -ГП-1 ($r = -0,692$; $p < 0,01$) і вираженістю тромбоцитопенії. У той самий час посилюється агрегація тромбоцитів, що підтверджується наявністю прямого корелятивного зв'язку між вказаними параметрами – відповідно $r = +0,511$ ($p < 0,05$) і $r = +0,566$ ($p < 0,05$). За нашими даними існує залежність між прогресивним підвищенням рівнів аКЛА і $\alpha\beta_2$ -ГП-1 та зниженням АТIII – відповідно $r = -0,394$ ($p < 0,01$) і $r = -0,436$ ($p < 0,05$), а також протеїну С – відповідно $r = -0,502$ ($p < 0,05$) і $r = -0,581$ ($p < 0,05$).



Виявлені нами порушення негативно впливають на стабільність гемодинамічних процесів у фетоплацентарному комплексі. Результати доплерометрії, що проведені нами у 11 вагітних основної групи, у всіх випадках свідчать про посилення периплацентарного опору плинину крові, забруднення судинної резистентності у маткових і спіральних артеріях, підвищення пульсаторного індексу, а також зниження діастолічного компоненту у 9 пацієнок, що розцінювалось як істотне порушення кровоплину у маткових судинах. Наслідком цього, на нашу думку, стали 7 епізодів плацентарної дисфункції, що пов'язані з ознаками патологічної незрілості плаценти і передчасним її дозріванням.

Отримані дані свідчать про виражені порушення в системі гемостазу у вагітних жінок із загрозою ранніх передчасних пологів та АФС, що проявляється у вигляді аномальної гіперкоагуляції, не характерної строку вагітності, тромбоцитопенією, зниженням активності природних антикоагулянтів та активізацією внутрішньосудинного згортання.

Таким чином, з урахуванням ускладненого перебігу вагітності у жінок, що страждають АФС, надзвичайно важливим є своєчасне обстеження до вагітності, своєчасна діагностика і корекція гемостазіологічних та імунних порушень, динамічний контроль протягом всієї вагітності.

Своєчасне проведення профілактичних заходів дозволяє уникнути розвитку ускладнення вагітності, а також знизити перинатальну захворюваність і смертність.

Рецензент: д.мед.н., професор Гнатко О.П.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанова А.А. Основные подходы к комплексной терапии антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности // *Акушерство и гинекология*. – 1999. – №3. – С. 6-8.

2. Айламазян Э.К., Павлов О.В., Сельков С.А. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности // *Акушерство и гинекология*. – 2004. – №2. – С. 9-11.

3. Венціківський Б.М., Залеська В.В., Веропотвелян П.М. Про звичне невиношування вагітності при деяких формах гіпоплазії матки // *Вісник акушера-гінеколога України*. – 2001. – №4(14). – С. 9-14.

4. Демина Т.Н. привычное невынашивание беременности и антифосфолипидный синдром : Автореф.дис. д-ра мед. наук. – К., 1999. – 36 с.

5. Кузьменко Л.Г., Полетаев А.Б. Методы группы ЭЛИ-тест в клинической лабораторной практике: Информ. письмо. – М., 2004. – 17 с.

6. Макацария А.Д. Тромбоцитарные состояния в акушерской практике. – М., 2004. – 310 с.

7. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.

8. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // *Trombosis and Haemostasis*. – 1999. – Vol. 82, №2. – P. 634-640.

9. Gollinet F., Maillard F., Fulla Y. Biochemical markers of the risk of preterm delivery // *Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol.94. – P. 59-68.

10. Collins R., Regan L., Bell T. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with different reasons // *Hum. Reprod.* – 2003. – №10. – P. 334-341,

11. James J.P. Prediction and early detection of preterm labor // *Obstetr. Gynecol.* – 2003. – Vol.101. – P. 402-412.

12. Kdous M., Lombroso R. Antiphospholipid antibodies and pregnancy // *Tunis med.* – 2005 – Vol.83(1). – P. 1-5.

13. Stern C., Chamley R. Contemporary tendencies of antiphospholipid disorders // *Am. J. Obst. Gynec.* – 2006. – Vol. 6, № 37. – P. 121-127.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ УРОВНЕМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ НА ФОНЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Толстанова Г.А., Куц В.Н.

Национальный медицинский университет имени
А.А. Богомольца
г. Киев, Украина

Резюме. Проведено комплексное обследование иммунного статуса и параметров гомеостаза у 30 беременных с угрозой ранних преждевременных родов. Показано, что антифосфолипидный синдром сопровождается гиперкоагуляцией, снижением антитромбина III и протеина С, активацией факторов внутрисосудистого свертывания. Маркеры антифосфолипидного синдрома, исследованные у беременных с угрозой преждевременных родов, играют важную роль в прогнозе беременности.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, беременность, репродуктивная функция, синдром потери плода.

CLINICAL EVALUATION OF HAEMOSTASIS DISORDERS AT PREGNANT WOMAN WITH PATHOLOGICAL LEVEL OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AGGRAVATED BY MISCARRIAGE

Galyna O. Tolstanova, Volodymyr M. Kushch

National O.O. Bohomolets Medical University
Kyiv, Ukraine

Summary. Results of complex examination of immunological status and haemostasis at 30 pregnant women with threatened labor are considered. Antiphospholipid syndrome carry on hypercoagulation, decreasing of antithrombin III and protein C, activation of intravascular coagulation. Antiphospholipid syndrome indicators monitoring in pregnancy complicated by threat of premature labor takes important role as significant factor of pregnancy prognosis.

Keywords: antiphospholipid syndrome, pregnancy, reproductive function, fetal loss syndrome.