

Аспекты прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности и приобретенной формой тромбофилии

Ю.П. Вдовиченко¹, Н.А. Фирсова², В.В. Максимова²

¹Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²МЦ «Исида-IVF», г. Киев

Цель исследования: снижение акушерских и перинатальных осложнений у женщин с привычным невынашиванием беременности и приобретенной формой тромбофилии путем разработки, внедрения и оценки эффективности комплекса диагностических, лечебных и профилактических мероприятий на этапе прегравидарной подготовки.

Материалы и методы. Было проведено обследование 377 пациенток с привычным невынашиванием беременности. У 140 (37,1%) женщин был выявлен патологический уровень антифосфолипидных антител. В зависимости от вида прегравидарной подготовки женщины были разделены на две группы: основную (I; n=80), пациенткам которой проводили подготовку по предложенной методике, и группу сравнения (II; n=60), пациенткам которой подготовку проводили согласно протоколу. В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых женщин без нарушения генеративной функции.

Обследование включало: определение гормонального, иммунного статуса, уровня гомоцистемина, инфекционного профиля, определение уровня антифосфолипидных антител, гемостазиологические исследования всех звеньев гемостаза, консультации смежных специалистов.

Результаты. Патологический уровень антифосфолипидных антител был выявлен у 37,1% женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. У женщин исследуемых групп легкая степень активности антифосфолипидного синдрома по уровню выявленных антител (10–20 усл. ед.) составила 65%, средняя степень (20–60 усл. ед.) была зарегистрирована у 20% и у 10% пациенток обнаружена тяжелая степень (>60 усл. ед.). В группе, где проводили разработанный комплекс прегравидарной подготовки, снизился уровень антифосфолипидных антител до нормы, нормализовался гемостазиологический потенциал, была проведена санация очагов вторичной инфекции, нормализовались показатели иммунного и гормонального статуса. У пациенток II группы почти у 40% регистрировали повышенный уровень антител (>10 усл. ед.).

Разработанный нами алгоритм прегравидарной подготовки позволил на 25% снизить частоту самопроизвольных аборт и замерших беременностей в сроках до 22 нед и практически вдвое снизить частоту преждевременных родов.

Заключение. Разработанная и внедренная программа лечебно-реабилитационных мероприятий в прегравидарный период позволяет снизить перинатальную заболеваемость и смертность у женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, антифосфолипидный синдром, прегравидарная подготовка, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин.

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) является одной из ведущих проблем в современном акушерстве из-за его прямой связи с перинатальной заболеваемостью и смертностью и требует пристального изучения для про-

филактики самопроизвольных аборт, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. Частота этого осложнения остается стабильной в течение многих лет и составляет 15–25% всех желанных беременностей. Около 25% случаев невынашивания составляет привычный выкидыш, при котором беременность чаще всего прерывается в I триместре по типу неразвивающейся беременности [1].

Традиционное комплексное обследование, включающее исследование хромосом, гормонального фона матери, оценку маточных и цервикальных нарушений, микробиологии генитального тракта, позволяют уточнить причину невынашивания не более чем у 60% супружеских пар. Этиологические факторы большинства фетальных потерь остаются неизвестными и характеризуются как идиопатические. В последние годы идиопатическое невынашивание ряд отечественных и зарубежных авторов связывают с наличием у женщин аутоиммунного состояния, которое клинически не проявляется, и пациентки чувствуют себя вполне здоровыми. Однако с наступлением беременности каждое аутоиммунное заболевание из состояния ремиссии переходит в состояние обострения, титр аутоантител и их агрессия возрастают, и происходит прерывание беременности [3, 7, 9, 15].

В 1986 году английские исследователи описали симптомокомплекс, названный ими «антифосфолипидный синдром» (АФС), который характеризуется фетальными потерями разного срока гестации, тромбозами артерий и вен различной локализации, тромбоцитопенией и наличием в крови специфических антифосфолипидных антител (АФЛА). Частота АФС у пациенток с перинатальными потерями составляет, по данным разных авторов, от 27 до 41%. Однако этиология и патогенез данного заболевания до конца еще не изучены. Научный и практический интерес вызывает изучение особенностей репродуктивной функции, протекания беременности и родов, а также состояния новорожденных в группе пациенток с АФС.

Актуальными до настоящего времени остаются вопросы диагностики и лечения АФС вне и во время беременности. Не изучен вопрос о поэтапной реабилитации на стадии планирования беременности с применением в комплексной терапии экстракорпоральных методов, рео- и иммунокоррекции. Не освещены такие вопросы, как критерии пролонгации и особенности терапии в I триместре при рецидивирующей угрозе прерывания беременности, рациональные способы ведения родов, оценка состояния новорожденных и методы коррекции выявленных нарушений, контроль эффективности назначенной терапии [2, 5, 8].

Цель исследования: снижение акушерских и перинатальных осложнений у женщин с привычным невынашиванием беременности и приобретенной формой тромбофилии путем разработки, внедрения и оценки эффективности комплекса диагностических, лечебных и профилактических мероприятий на этапе прегравидарной подготовки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач в отделении невынашивания беременности клиники «Исида» было обследовано 377 женщин с ПНБ в анамнезе (ретроспективный анализ историй болезни). На I этапе обследования всем пациенткам были проведены тесты на наличие антифосфолипидных антител (АФЛА) дважды с интервалом в 12 нед: выявляли наличие волчаночного антикоагулянта с помощью гемостазиологических тестов с определением леботоксового времени и использованием яда гадюки Рассела, а также суммарные антитела классов иммуноглобулина G (IgG) и M (IgM) к кардиолипину, к фосфолипидам и к β_2 -гликопротеину-1 (β_2 -ГП-1) методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA [2].

Из 377 женщин у 140 выявлен один или несколько положительных результатов перечисленных выше тестов, что составило 37,1%.

Диспансерная группа женщин (140 человек) была разделена на 2 группы в зависимости от вида проводимой преграждарной подготовки: в I (основную) группу вошли 80 женщин, которым реабилитацию проводили по предложенной нами методике; во II группу (сравнения) вошли 60 женщин, которым реабилитационные мероприятия, с учетом выявленного у них АФС, проводили по протоколу, наступление беременности не планировалось и было спонтанным.

В контрольную группу были включены 30 соматически здоровых женщин.

Пациенткам также было проведено всестороннее обследование: клинико-лабораторное, гормональное, инфекционного профиля, исследованы показатели иммунного статуса, а также изучены показатели всех звеньев системы гемостаза.

Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена оценивали по количеству тромбоцитов в крови, активности фактора Виллебранда, спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (индукторы – аденозиндифосфат, адреналин, коллаген). В сыворотке крови определяли протромбиновый индекс по Квику, тромбиновое время (ТВ), активное частичное протромбиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена. Исследование антикоагулянтного звена системы гемостаза включало определение активности антитромбина III (АТ III), протеинов C, S коагулометрическим методом по Y. Abifgaard. В сыворотке крови определяли активность ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1; набор реагентов «Bender MedSystems», Австрия), активность плазминогена, D-димера (набор реагентов «Technoclone», Австрия), концентрацию гомоцистена.

Также пациентки были обследованы на наличие инфекций, вызванных условно-патогенной флорой (бактериологическое исследование), вирусной инфекцией и урогенитальной инфекцией, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Проводили гормональное обследование щитовидной железы, надпочечников, яичников по общепринятым методикам.

Комплекс реабилитационных мероприятий включал организационные, диагностические и лечебные мероприятия и проводился за 3–6 мес до планирования беременности под контролем лабораторных показателей. При нормализации выявленных нарушений разрешалось планирование беременности.

I. Организационные мероприятия по реабилитации на стадии планирования беременности: женщинам с ПНБ показано взятие на диспансерный учет и скрининговое обследование на наличие АФС (волчаночный антикоагулянт – ВА), определение уровней IgM и IgG к АФЛА, АКЛА, β_2 -ГП-1 до наступления беременности дважды с интервалом 12 нед.

II. Лечебно-реабилитационные мероприятия:

- назначали препараты из группы антиагрегантов, антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины) под контролем гемостазиограммы и агрегатного состояния тромбоцитов;
- при средних (20–60 усл.ед.) и высоких (>60 усл.ед.) титрах АКЛА, АФЛА, β_2 -ГП-1 в комплекс мероприятий включали эфферентные методы лечения – плазмаферез. Проводили курс от 3 до 5 процедур с эксфузией плазмы за 1 сеанс от 750,0–850,0 мл; замещали эксфузированную плазму физиологическим раствором натрия – 750,0–950,0 мл;

- проводили инфузии препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения с целью подавления активности АФЛА: 100,0–200,0 мл 5% раствора препарата, 3–5 инфузий на курс, целесообразнее после проведения сеанса плазмафереза. После плазмафереза и введения внутривенного иммуноглобулина через 2 нед – контроль титра АФЛА. При нормализации показателей рекомендовано планирование беременности;

- проводили санацию выявленных хронических очагов инфекции – лечение тонзиллогенной, урогенитальной инфекции, ВПГ и ЦМВ, токсоплазмоза, хронических воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и др. с последующим контрольным исследованием;
- назначали гормональную коррекцию при наличии дисфункции яичников, надпочечников, щитовидной железы совместно с эндокринологом.

После выполнения организационных и лечебных мероприятий в течение 3–4 мес, при нормализации лабораторных показателей было разрешено планирование беременности.

Статистическая обработка данных, математический анализ, построение графиков и диаграмм были выполнены на персональном компьютере Pentium IV с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6,2 фирмы StatSoft Inc. (США).

Нулевые гипотезы отвергали при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия – $p < 0,05$.

Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет медиан (Me), квартильного размаха (25 %; 75 %), стандартного отклонения (SD).

Сравнение эффективности лечения в двух независимых группах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney, U-test). Сравнительный анализ двух зависимых выборок (до и после лечения) проводили с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon watched pairs test). Для множественных сравнений независимых групп с контрольной применяли однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса и медианный тест (Kruskal–Wallis ANOVA and median test), а далее – попарное сравнение групп при помощи критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастное распределение женщин выглядело следующим образом: более половины женщин в I и II группах были в возрасте после 30 лет ($28,5 \pm 1,1$ года), тогда как в контрольной группе наибольший удельный вес составили женщины в возрасте до 30 лет ($23,4 \pm 0,8$ года). Первородных в I и во II группах не было, у 2/3 женщин отмечено 2 самопроизвольных аборта, у 20% – от 2 до 5 самопроизвольных абортов и у 10% – более 5. В группе контроля у 70% женщин в анамнезе выявлены одни нормальные роды, самопроизвольных абортов не отмечено.

Анализ состояния здоровья женщин I и II групп показал, что у них чаще всего наблюдались хронические воспалительные заболевания различной локализации. Из перенесенных соматических заболеваний хронический тонзиллит был отмечен у 72,9% пациенток, у половины из них была выделена декомпенсированная форма с последующей тонзиллэктомией. Ревматизм, вирусные заболевания, хроническая ВПГ- и ЦМВ-инфекция, аллергические проявления различного характера встречались в обеих группах с почти одинаковой частотой – 12,3 и 14,8% соответственно. У каждой третьей

Показатели концентрации гормонов в сыворотке крови у небеременных с АФС, M±m

Группа	Дни МЦ	Эстрадиол, нмоль/л	Пролактин, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	T ₃ свободный, нмоль/л	T ₄ свободный, нмоль/л	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	Кортизол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л
I, n=80	7-й	0,28±0,02	250,41±9,77 ^b	1,48±0,15 ^a	1,32±0,04 ^a	125,34±1,30 ^{a,b}	6,69±0,31 ^a 7,91±0,44 ^b 5,94±0,39 ^{a,b}	3,39±0,24 ^a 14,81±0,59 ^{a,b} 13,26±0,63 ^{a,b}	325,3±10,7 ^b 363,0±12,0 ^{a,b} 330,6±10,9 ^b	1,53±0,18 ^{a,b} 2,90±0,10 ^a 2,00±0,14 ^{a,b}
	14-й	1,58±0,06 ^{a,b}	285,76±13,91 ^b	8,54±0,45 ^{ab}	1,52±0,06 ^{a,b}	125,91±2,00 ^{a,b}				
	21-й	0,46±0,04	268,38±12,79 ^{a,b}	16,77±2,30 ^{a,b}	1,47±0,05	128,51±1,44 ^{a,b}				
II, n=60	7-й	0,29±0,05	507,21±21,05 ^a	1,23±0,23 ^a	1,38±0,07 ^a	111,29±4,77	5,82±0,36 9,62±0,24 9,96±0,27 ^a	3,02±0,23 ^a 17,41±0,92 17,02±0,90 ^a	631,8±33,4 ^a 641,2±22,1 ^a 714,3±23,8 ^a	2,50±0,19 ^a 3,11±0,29 ^a 3,36±0,32 ^a
	14-й	1,04±0,09 ^a	502,09±26,51 ^a	5,51±0,16 ^a	1,33±0,08 ^a	112,90±5,48 ^a				
	21-й	0,38±0,05 ^a	547,35±25,58 ^a	9,77±0,40 ^a	1,35±0,07 ^a	116,24±5,24 ^a				
Контроль, n=30	7-й	0,32±0,03	252,7±18,5	3,45±0,45	1,85±0,08	103,81±5,07	4,98±0,31 8,63±0,59 3,81±0,40	6,85±0,56 19,72±1,25 23,56±2,05	328,61±20,73 312,51±14,22 359,52±12,82	1,04±0,15 1,99±0,16 0,40±0,06
	14-й	0,43±0,03	298,3±14,3	32,81±2,12	1,74±0,07	86,90±4,33				
	21-й	0,51±0,03	218,0±10,3	41,59±2,47	1,49±0,06	99,05±5,35				

Примечания: ^a – достоверное отличие по сравнению с контролем; ^b – I группа по сравнению со II группой; p<0,05.

женщины отмечали патологию мочевыделительной системы, вегетососудистую дистонию. Патология щитовидной железы составила 43% (гипотиреоз – 30,2%, диффузно-токсический зоб – 14,1%, аутоиммунный тиреоидит – 31,2%), дисфункция надпочечников в форме гиперандрогении диагностировали у каждой третьей женщины.

При анализе гинекологической заболеваемости выявлено, что наиболее часто диагностировали воспалительные заболевания внутренних половых органов, нарушение менструального цикла, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), лейомиому матки.

Причиной воспалительного процесса были следующие инфекции:

- ЦМВ (54,3%),
- кандидоз (28,6%),
- ВПГ I и II типа (18,2%),
- стафилококковая инфекция (12,1%),
- хламидии (11,4%),
- микоплазмоз (12,6%).

Бактериологическое исследование отделяемого влагалища и канала шейки матки позволило выделить микроорганизмы в ассоциациях:

- гемолитический стафилококк с кишечной палочкой – 24,3%,
- гемолитический стафилококк с трихомонадами – 8,5%,
- кишечная палочка с непатогенным стафилококком – 14,3%,
- кандиды со стафилококком – 28,9%.

Отмечали устойчивость выделенных микробов к 5 и более антибиотикам у 47,5% женщин. При вирусологическом исследовании выявляли ассоциации ЦМВ с кандидами – в 86,7%, ВПГ с кандидами – в 77,6% случаев.

При изучении менструальной функции выявлено, что средний возраст менархе составил 13,2 года и 12,8 года соответственно в I и II группах, цикличность не была нарушена, продолжительность цикла составила 28,5 и 29,3 дня.

При обследовании по тестам функциональной диагностики менструальный цикл (МЦ) был двухфазный, но у 23 (28,8%) пациенток регистрировали недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) в I группе и у 23,3% – во II группе. Гиперандрогения выявлена у 33,8% (I группа) и 32,7% (II группа) женщин, гипотериоз – у 31,4% и 32,3% соответственно.

Дисфункция щитовидной железы и надпочечников имела функциональный характер и была легкой степени.

Однако с наступлением беременности дисфункциональные нарушения переходили в среднюю и тяжелую степень и совместно с аутоиммунным нарушением (наличие АФС) приводили к прерыванию беременности в различных сроках гестации. После проведения лечебных мероприятий гормональные показатели нормализовались в I группе, в то время как в группе сравнения (II) аналогичные показатели достоверно отличались (табл. 1).

У пациенток с ПНБ неясного генеза обнаружены АФЛА различного спектра: антикардиолипиновые (в основном класса IgG), собственно антифосфолипидные (IgG). Аутоиммунный характер этих антител был подтвержден наличием положительного (>7 усл.ед.) кофактора (β₂-ГП-1). Волчаночный антикоагулянт (ВА) также ассоциировался с другими, перечисленными выше, антителами. Продукция антител, направленных против мембран фосфолипидов (ФЛ) ассоциируется с различными заболеваниями: ПНБ, тромбозом, синдромом задержки развития плода (СЗРП), тромбоцитопенией. Биологический эффект АФЛА состоит в воздействии на антигенные мишени: тромбоциты, эндотелиальные клетки, протромбиназовый комплекс (протромбин+Ха+V+Ca⁺⁺), ворсины трофобласта. Это воздействие приводит к патологической гиперкоагуляции с развитием тромбозов различной локализации, образованию тромбозов в хорионе, а в последствии – в плаценте с развитием дисфункции этих органов вплоть до гибели эмбриона, плода, отслойки плаценты, массивных маточных кровотечений [7, 13, 14].

Параметры системы гемостаза у женщин с АФС

Показатель	I группа, n=80	II группа, n=60	Контроль, n=30
Фибриноген	3,9 (3,5; 4,6)	4,7 (4,1; 5,7) ^{a,b}	3,8 (3,2; 4,3)
РФМК	3,8 (3,3; 5,1)	6,4 (4,6; 9,2) ^{a,b}	2,7 (2,1; 3,3)
Активность антитромбина III, %	96,0 (90,0; 101,0)	81,0 (72,0; 85,6)	98,0 (93,0; 103,0)
Активность плазминогена, %	108,6 (99,3; 115,6)	169,1 (151,3; 185,6) ^{a,b}	112,3 (95,3; 121,6)
Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), нг/мл	29,6 (26,2; 39,8)	32,6 (25,2; 35,8)	26,9 (20,7; 33,4)
D-димер, мкг/л	466 (353; 550,1)	935 (815; 1050,3) ^{a,b}	339 (270; 453)
Активность фактора Виллебранда, %	91,3 (85,6; 101,4)	129,3 (115,6; 145,4) ^{a,b}	86,8 (81,4; 99,5)
<i>Агрегация тромбоцитов</i>			
Количество тромбоцитов	212 (199; 256)	181 (166; 203) ^{a,b}	232 (206; 263)
АДФ (1,25 мкг/мл), %	32,9 (26,8; 44,3)	68,3 (55,6; 72,5) ^{a,b}	28,3 (21,6; 39,5)
АДФ (2,5 мкг/мл), %	44,1 (35,3; 52,9)	77,1 (65,5; 82,4) ^{a,b}	38 (33,5; 41,4)
Адреналин (2,5 мкг/мл), %	36,4 (29,1; 49,3)	66,5 (59,8; 69,6) ^{a,b}	29,5 (23,8; 33,6)
Адреналин (5 мкг/мл), %	32,1 (21,4; 42,3)	69,5 (61,9; 78,2) ^{a,b}	26,5 (20,9; 31,2)
Коллаген (10 мг/мл), %	51 (39,9; 63,5)	79,0 (69,2; 83,8) ^{a,b}	53 (51,2; 62,8)

Примечания: ^a – достоверное отличие по сравнению с контролем; ^b – I группа по сравнению со II группой; p<0,05.

При скрининговом обследовании на наличие ВА у всех пациенток I и II групп была выявлена положительная реакция, однако необходимо отметить, что ВА часто выявляют в ассоциации с другими АФЛА. В связи с этим проведено обследование на наличие АФЛА, АКЛА. Исследования установили, что у большинства пациенток были позитивные АФЛА IgG (87,1%), АКЛА IgG (67,8%). У некоторой части обследованных (40,3%) определяли положительные результаты на АФЛА IgM. У 50 (35,7%) женщин регистрировали положительные результаты на АКЛА IgG. Положительным тест считается, если его значение было >10 усл. ед. С нашей точки зрения, наиболее оптимальным является определение следующих показателей – ВА, АФЛА IgG, АКЛА IgG, и β₂-ГП-1 IgG.

Критериями диагностики АФС, согласно данным Международного IX консенсуса по АФС, является один положительный лабораторный тест из перечисленных выше и один клинический признак (потеря беременности в разные сроки гестации, неврологические симптомы, тромбозы и др.) [2, 3]. Тяжесть течения АФС определяется уровнем АФЛА и их разным сочетанием. Так, уровень антител 10–20 усл. ед. – I ст., 20–60 усл. ед. – II ст. и больше 60 усл. ед. – тяжелая. Наличие более одного или всех положительных антител (ВА, АФЛА, АКЛА, и β₂-ГП-1) также является признаком неблагоприятного прогноза АФС матери и плода [1, 7, 15].

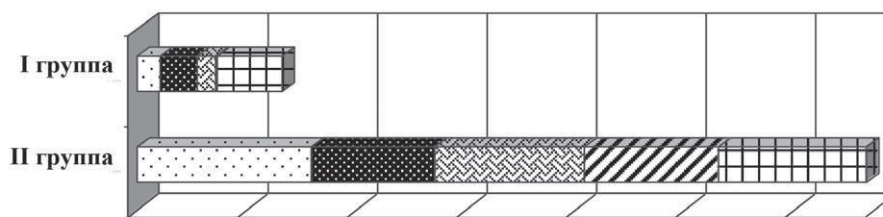
В данном исследовании в I и II группах женщин распределение по степени тяжести выявленных АФЛА статистически не отличалось.

Так, легкая степень по уровню выявленных АФЛА (10–20 усл. ед) зафиксирована у около 65% пациенток, средняя степень (21–60 усл. ед.) была зарегистрирована у 25% женщин и у 10% – обнаружена тяжелая степень АФС (>60 усл. ед.). У женщин I группы после комплексной реабилитации уровень АФЛА определяли как нормальный, то есть <10 усл. ед, тогда как у почти 40% пациенток II группы он оставался >10 усл. ед.

Исследование показателей системы гемостаза выявило многокомпонентные сдвиги в прокоагулянтном, сосудистотромбоцитарном и фибринолитическом звеньях (табл. 2).

У пациенток II группы были обнаружены признаки активации прокоагулянтного звена системы гемостаза в виде повышения уровней растворимых фибрин-мономерных комплексов в сочетании с гиперфибриногемией, что подтверждалось наличием гиперфибринолиза (повышение активности плазминогена и уровня D-димера).

Как показало исследование, у всех пациенток с АФС без соответствующей прегравидарной подготовки агрегационная активность тромбоцитов статистически значимо повышалась по сравнению с агрегацией тромбоцитов у женщин группы сравнения и контроля. Повышение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне гипергомоцистеинемии, повышенной активности фактора Виллебранда при АФС приводит к усилению тромбогенного потенциала плазмы. Выявлена наиболее тесная корреляционная связь между агрегацией тромбоцитов и показателями активности АФЛА.



- ☐ Угроза прерывания беременности
- ▨ Преэклампсия
- ▤ Дистресс плода
- ▩ СЗРП
- ▬ Тромбоцитопения

Структура гестационных и перинатальных осложнений у женщин исследуемых групп

Был проведен анализ отдаленных результаты исходов течения беременности (рисунок) и родов в зависимости от вида проводимой прегравидарной подготовки в группах, находящихся под наблюдением.

Было выявлено, что угрозу прерывания беременности, преэклампсию, дистресс плода в два и более раз чаще диагностировали в группе женщин без проведения прегравидарной подготовки. Синдром задержки развития плода выявляли только во II группе женщин.

В I группе у 80 беременных родились 78 жизнеспособных детей, у 2 беременных наступил самопроизвольный аборт по типу замершей беременности в сроках 18 и 24 нед гестации, процент преждевременных родов составил 7,5%, зарегистрирована антенатальная гибель плода из двойни у 1 пациентки при преждевременных родах в сочетании с преэклампсией тяжелой степени.

Во II группе исход был другой: в I триместре прервалось 43,9% беременностей, у 16,7% – преждевременные роды, у 40% – своевременные роды.

Перинатальная заболеваемость и смертность была статистически значимо выше у пациенток II группы по сравнению с I группой.

Таким образом, разработанный и внедренный комплекс профилактических и лечебно-диагностических мероприятий дает возможность снизить удельный вес перинатальной заболеваемости и смертности у пациенток с наличием АФС.

Аспекти прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності і набутою формою тромбофілії Ю.П. Вдовиченко, Н.О. Фірсова, В.В. Максимова

Мета дослідження: зниження акушерських і перинатальних ускладнень у жінок зі звичним невиношуванням вагітності і набутою формою тромбофілії шляхом розроблення, впровадження та оцінювання ефективності комплексу діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів на етапі прегравідарної підготовки.

Матеріали та методи. Було проведено обстеження 377 пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності. У 140 (37,1%) жінок був виявлений патологічний рівень антифосфоліпідних антитіл. Залежно від виду прегравідарної підготовки жінки були розділені на дві групи: основну (I; n=80), пацієнткам якої проводили підготовку за запропонованою методикою, і групу порівняння (II; n=60), пацієнткам якої підготовку проводили згідно з протоколом. До контрольної групи увійшли 30 соматично здорових жінок без порушення генеративної функції.

Обстеження включало: визначення гормонального, імунного статусу, рівня гомоцистеїну, інфекційного профілю, визначення рівня антифосфоліпідних антитіл, гемостазіологічні дослідження всіх ланок гемостазу, консультації суміжних фахівців.

Результати. Патологічний рівень антифосфоліпідних антитіл було виявлено у 37,1% жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі. У жінок досліджуваних груп легкий ступінь активності антифосфоліпідного синдрому за рівнем виявлених антитіл (10–20 ум.од.) становив 65%, середній ступінь (20–60 ум.од.) був зареєстрований у 20% і у 10% пацієнток виявлено тяжкий ступінь (>60 ум.од.). У групі, де проводили розроблений комплекс прегравідарної підготовки, знизився рівень антифосфоліпідних антитіл до норми, нормалізувався гемостазіологічний потенціал, була проведена санация вогнищ вторинної інфекції, нормалізувалися показники імунного та гормонального статусу. У пацієнток II групи майже у 40% реєстрували підвищений рівень антитіл (>10 ум.од.). Розроблений нами алгоритм прегравідарної підготовки дозволив на 25% знизити частоту мимовільних абортів і завершлих вагітностей у термінах до 22 тиж і практично вдвічі знизити частоту передчасних пологів.

Заключення. Розроблена і впроваджена програма лікувально-реабілітаційних заходів у прегравідарний період дозволяє знизити перинатальну захворюваність і смертність у жінок зі звичним невиношуванням вагітності на тлі антифосфоліпідного синдрому.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, антифосфоліпідний синдром, прегравідарна підготовка, плазмаферез, внутрішньовенний імуноглобулін.

ВЫВОДЫ

1. Антифосфолипидный синдром (АФС) наблюдается у 37,1% женщин с перинатальными потерями в анамнезе и сопровождается патологической активацией внутрисосудистого свертывания за счет повышенного уровня антифосфолипидных антител в сочетании с гормональной дисфункцией эндокринных органов (яичники, надпочечники, щитовидная железа) и наличием очагов хронического воспаления различной этиологии.

2. Пациенткам с привычным невынашиванием беременности показано обследование на наличие АФС.

3. Программа лечебно-реабилитационных мероприятий, включающая санацию очагов инфекции, коррекцию гормональной функции яичников, надпочечников, щитовидной железы, рео-, иммунокоррекцию (антиагрегантные и антикоагулянтные средства, внутривенное введение препаратов иммуноглобулинов), эфферентные методы (плазмаферез), должны проводиться пациенткам с ПНБ на фоне АФС за 3–4 мес до планирования беременности.

4. При нормализации показателей уровня антифосфолипидных антител, гемостазиограммы, восстановлении функции эндокринных органов (яичники, надпочечники, щитовидная железа) можно рекомендовать планирование беременности.

5. Разработанная и внедренная программа лечебно-реабилитационных мероприятий в прегравидарный период позволяет снизить перинатальную заболеваемость и смертность у беременных с АФС.

Aspects of low training ratio women's preparation with the usual miscarriage of pregnancy and the acquired form of thrombophilia Yu.P. Vdovichenko, N.O. Firsova, V.V. Maximova

The objective: was to reduce the obstetric and perinatal complications in women with the usual miscarriage of pregnancy and the acquired form of thrombophilia by developing, implementing and evaluating the effectiveness of the complex of diagnostic, treatment and preventive measures at the stage of pre-bladder training.

Materials and methods. A survey was conducted on 377 patients with a normal pregnancy incontinence. In 140 (37.1%) women, the pathological level of antiphospholipid antibodies was detected. Depending on the type of pre-bladder preparation, women were divided into two groups: the main (I; n = 80) patients were trained according to the proposed method, and the comparison group (II; n = 60), whose patients were trained according to the protocol. The control group included 30 somatically healthy women without disturbing the generative function.

The examination included: determination of hormonal, immune status, homocysteine level, infectious profile, determination of antiphospholipid antibodies, hemostasis studies of all stages of hemostasis, consultations of adjacent specialists.

Results. The pathophysiological level of antiphospholipid antibodies was found in 37.1% of women with a history of fatal pregnancy. In women of the studied groups, the mild degree of activity of the antiphospholipid syndrome by the level of detected antibodies (10-20 U/D) was 65%, the average degree (20-60 U / D) was recorded at 20%, and in 10% of patients a severe degree was detected (> 60 U.D.). In the group where the developed complex of pre-glare preparation was carried out, the level of antiphospholipid antibodies decreased to normal, the hemostatic potential was normalized, sanation of the secondary infection centers was performed, and the indices of immune and hormonal status were normalized. In patients of Group II, an increased antibody level (> 10 U.D.) was recorded in almost 40% of patients.

The algorithm of pre-glare preparation developed by us allowed to reduce the frequency of involuntary abortions and dead pregnancies by up to 22 weeks by 25% and reduce the frequency of preterm births by almost 25%.

Conclusion. The developed and implemented program of treatment and rehabilitation measures in the pregravidar period allows to reduce perinatal morbidity and mortality in women with the usual miscarriage of pregnancy against the background of antiphospholipid syndrome.

Key words: habitual miscarriage of pregnancy, antiphospholipid syndrome, prégavidar preparation, plasmapheresis, intravenous immunoglobulin.

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: prorer-first@ntmro.edu.ua*

Фирсова Наталья Александровна – Медицинский центр «Исида-IVF», 03126, г. Киев, ул. Вацлава Гавела, 65; тел.: (050) 623-19-24. *Email: lady.natali102@ukr.net*

Максимова Виктория Витальевна – Медицинский центр «Исида-IVF», 03126, г. Киев, ул. Вацлава Гавела, 65; тел.: (097) 235-26-20. *Email: V_Maksimova@isida.ua*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехнович Л.И. Клинико-лабораторные аспекты антифосфолипидного синдрома / Л.И. Алехнович, Ю.И. Степанова // *ARS MEDICA*. – 2010. – № 4 (24). – С. 23–27.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – 3-е издание. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
3. Веропотвелян П.Н. Тромбофилии и беременность / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян // *Здоровье Украины*. – 2011. – № 9/10 (50) – С. 30–34.
4. Курлович И.В. Особенности агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин с тромбоэмболическими осложнениями и варикозной болезнью / И.В. Курлович, О.Н. Харкевич, Т.Е. Зубовская и др. // *ARS MEDICA*. – 2010. – № 4 (24). – С. 111–116.
5. Левченко В.Г. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных / В.Г. Левченко, В.Н. Зорина, Л.Г. Баженова и др. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 21–25.
6. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М., 2010. – 32 с.
7. Тромботические состояния в акушерской практике: пособие / под ред. Ю.Э. Доброхотовой, А.А. Щеголева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.
8. Современный взгляд на проблему антенатальной гибели плода / [С.В. Коротова и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. – Иркутск, 2014. – № 7. – С. 65–69.
9. Хоффмейер Д.Ю. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Д.Ю. Хоффмейер, Д.П. Нейлсон, З. Алфиревич и др. / Под общей ред. Г.Т. Сухих. Пер. с англ. – М.: Логосфера, 2010. – 440 с.
10. Chan W.C. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next «level» in the diagnosis of deep vein thrombosis / W.C. Chan, A. Lee, F.A. Spencer et al // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8. – P. 1004–1011.
11. Clark P. SPIN (Scottish Pregnancy intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage / P. Clark, I. Walker, P. Laghorne et al. // *Blood*. – 2010. – 115 (21). – P. 4162–4167.
12. Ducloy-Bouthors A.S. Hemostase et preeclampsie / A.S. Ducloy-Bouthors // *Annales Francaises D'anesthesie Et De Reanimation*. – May, 2010. – Vol. 29 (5). – P. 121–134.
13. Giasuddin A.S.M. Prevalence of anticardiolipin antibody in Bangladeshi patients with recurrent pregnancy loss / A.S.M. Giasuddin, I. Mazhar, A.M. Mulibul Hag // *Bangladesh Med. Res. Council Bull.* – 2010. – 36. – P. 10–13.
14. Gris J.R. LMWH have no place in recurrent pregnancy loss: Debate –against the motion / J.R. Gris. – *Thrombosis research*. – 2011. – Vol. 127, Suppl. 3. – P. 110–112.
15. Guillermo R.I. The Lancet Seminar: Antiphospholipid syndrome / R.I. Guillermo, M. Crowther, W. Branch, M.A. Khamashta // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376, Issue 9751. – P. 1498–15.

Статья поступила в редакцию 19.06.2019