

Профілактика та лікування набутої форми тромбофілії у пацієнток з антенатальною загибеллю плода в анамнезі

Н.М. Рожковська, В.І. Лінніков, В.В. Євдокимова

Одеський державний медичний університет

Проведено клінічний аналіз 85 випадків антенатальної загибелі плода у 78 пацієнток, які вступили під спостереження у фертильному циклі, в I і початку II триместрів. При проведенні гемостазіологічних досліджень на наявність у них венозного антикоагулянту, антифосфоліпідних антитіл у 28 (35,9%) пацієнток виявлено антифосфоліпідний синдром, у 30 (35,5%) – порушення в системі природного антикоагулянту протеїну С. Молекулярними маркерами в обстежуваних виявлено приховану тромбофілію за високих рівнів ТАТ й D-димера (у середньому до 18,9 мкг/л та 4,6 мг/л відповідно). У разі проведення комплексної терапії з базовими прямими антикоагулянтами (НМГ фраксипарином в I підгрупі (n=58) і гепариноідом пентосан полісульфатом SP 54 в II підгрупі (n=27) досягнуто до 10-го дня зниження маркерів до значень, порівнюваних з такими в контрольній групі за фізіологічного процесу гестації). У всіх 78 жінок вагітність закінчилася народженням живих дітей.

Ключові слова: вагітність, антифосфоліпідний синдром, тромбофілія, антенатальна загибель плода, прямі антикоагулянти.

Своєчасна діагностика й адекватна профілактика та терапія срізних порушень внутрішньоутробного розвитку плода, зниження перинатальної захворюваності та смертності продовжують залишатися актуальними проблемами сучасного акушерства. У нашій країні, як і в більшості країн світу, відмічаються позитивні зміни у цьому напрямі [2, 3]. Проте патогенез багатьох патологічних станів, які призводять до репродуктивних втрат, зокрема антенатальної загибелі плода (АЗП), досі залишається маловивченим. Останнім часом завдяки розвитку молекулярних методів діагностики, підвищенню інтересу до відкритого й описаного G.R.V. Hughes антифосфоліпідного синдрому, виявленню генетичних форм тромбофілії вчені різних країн дійшли схожих висновків щодо механізмів формування багатьох акушерських патологій.

Результати проведених ними досліджень свідчать про провідну роль тромбофілічних станів у патогенезі таких патологій, як синдром втрати плода, прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, синдром затримки розвитку плода тощо [4–6]. Визначення факторів ризику, точна діагностика тромбофілічного стану мають надзвичайно важливе значення для вагітної, роділлі та породіллі, оскільки своєчасно розпочата адекватна антикоагулянтна терапія практично завжди дозволяє довести вагітність до своєчасних пологів і запобігти розвитку різних ускладнень, які загрожують життю матері та дитини.

Сьогодні найбільш актуальні питання гемостазіології стосуються терапії набутих та природжених тромбофілічних станів. Розмаїття причин тромбофілічного процесу, а саме: антифосфоліпідний синдром (АФС), генетичні форми тромбофілії, мультигенна тромбофілія, різні ступені вираженості, особливості його перебігу за різних клінічних ситуацій вимага-

ють диференційованого підходу до профілактики, лікування, визначення критеріїв ефективності терапії, принципів ведення вагітності та післяпологового періоду, вибору способу розродження, моніторингу стану новонароджених.

Нині арсенал препаратів, які використовуються з метою профілактики тромбозів судин, значно зріс, але найефективнішими серед них визнано низькомолекулярні гепарини (НМГ). Перевага НМГ полягає в ефективності протитромботичної дії за відсутності побічних ефектів, властивих нефракціонованому гепарину. Висока біодоступність, відносна необхідність лабораторного моніторингу, зручність застосування, відсутність трансплацентарного переходу дозволяють широко застосовувати НМГ в акушерській практиці [1, 4].

Водночас, у разі застосування НМГ можливі алергічні реакції, за виникнення яких вживання препаратів неможливе.

Арсенал засобів, які використовуються сьогодні для профілактики тромбозів, поповнився препаратом напівсинтетичного походження – пентосан полісульфатом SP 54 (гепариноїд). Цей єдиний серед вивчених нині прямих антикоагулянтів представлений у двох формах: розчин для ін'єкцій і таблетки, що розв'язує проблему безпечної східчастої терапії і тривалої профілактики тромбофілічних ускладнень. Механізм дії пентосан полісульфату доводить його подібність із НМГ: інгібування фактора Ха також потенціюється значно більшою мірою, ніж фактора IIa [7]. Препарат не є продуктом тваринного походження. Ця напівсинтетична речовина виробляється на основі рослинної субстанції хімічно-однорідним і стандартизованим способом, відповідно до спеціального виробничого процесу, розробленого компанією «Bene-Arzneimittel GmbH» (Мюнхен, Німеччина). Фармакологічна дія препарату – константна величина, і тому він абсолютно безпечний щодо виникнення алергічних реакцій.

Метою дослідження було вивчення патогенезу та патогенетичне обґрунтування диференційованої профілактики та лікування тромбофілії у пацієнток з антенатальною загибеллю плода в анамнезі гепариноїдом пентосан полісульфатом SP 54.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Комплексне клінічне обстеження включало інтерв'ю, анамнез, лабораторні та інструментальні дослідження у 78 пацієнток віком 21–38 років ($25,7 \pm 2,5$ року) із АЗП в анамнезі у термінах від 22 до 41 тиж вагітності, яка настала від 1 до 3 років тому. Проведено ретроспективний аналіз 85 випадків АЗП (у 7 випадках в анамнезі зареєстровано по 2 АЗП). У нашому дослідженні розглянуто випадки АЗП за відсутності даних про хромосомні аномалії та фетодисплазію у плода, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, анатомічних дефектів репродуктивної системи матері, обтяжливого соматичного анамнезу матері, ізосерологічної неумісності матері й плода.

Було виділено дві підгрупи: до першої підгрупи віднесено 51 пацієнтку, яка одержувала терапію під час

ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний

профілактики тромбофілічних ускладнень за наявності АФС НМГ – фраксипарином; до другої – 27 жінок, котрі мали алергічні реакції на НМГ; вони одержували комплексну терапію АФС із застосуванням пентосан полісульфату SP 54.

Гемостазіологічне дослідження з метою виявлення тромбофілії проводили під час взяття на облік вагітних, а також вступу до стаціонару в разі підготовки до розродження та породілей на 1, 3, 5 і 7-му доби післяпологового періоду. Вивчали показники системи гемостазу пуповинної крові у новонароджених, матері яких одержували антикоагулянтну терапію під час вагітності.

Систему гемостазу досліджували за допомогою гемостазіологічного аналізатора Херст Берінг (Німеччина) і тромбоеластографа цієї ж фірми. Концентрацію фібриногену визначали за методом Рутберг. Під час тромбоеластографії (ТЕГ) графічно реєстрували процеси утворення фібрину, фібринового згустка, його ретракції та фібринолізу. При цьому вивчали індекс тромбодинамічного потенціалу (ІТП) – структурний показник зсідання крові. Агрегацію тромбоцитів визначали за допомогою агрегометра за методом R. Born. Як стимулятор агрегації використовували розчин аденозиндифосфату (АДФ) в концентрації 1×10^{-3} та ристоміцин. При дослідженні тромбофілічного стану крові визначали: молекулярні маркери тромбофілії – ТАТ (фрагменти тромбін-антитромбін), D-димер (полімеризації фібрину), а також продукти деградації фібрин-фібриногену (ПДФ). На імуноферментному аналізаторі Антос за допомогою діагностичної тест-системи фірми Органтек (Німеччина) визначали АФА. З метою виявлення порушень рівня природних антикоагулянтів проводили дослідження системи протеїну С (діагностиком «Парус-тест», фірми Технологія-Стандарт, Росія).

Вивчення стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) проводили за допомогою ультразвукового скринінгу на апараті ALLOKA SSD-500 (Японія). Кровоплин у судинах ФПК досліджували методом Допплера. Проводили також антенатальну кардіотокографію плода (КТГ).

На фоні дезагрегантної та антиоксидантної терапії у вагітних першої підгрупи як базовий препарат антикоагулянтної терапії застосовували НМГ фраксипарин. Засіб вводили 1 раз на добу підшкірно по 0,3 мл (150 ІСД/кг) із профілактичною та по 0,6 мл – з лікувальною метою залежно від рівня маркерів тромбофілії.

Пентосан полісульфат SP 54 застосовували у вагітних другої підгрупи по 0,5 мл (50 мг) двічі на добу внутрішньом'язово протягом 5–6 діб та по 2 таблетки (50 мг) тричі на добу курсами по 5–6 тиж також залежно від рівнів маркерів тромбофілії. У післяпологовому періоді ін'єкції НМГ і вживання пентосан полісульфату в таблетках поновлювали у породілей через 8 год після пологів протягом 10 днів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У разі дослідження з метою діагностики набутої форми тромбофілії у 28 (35,9%) жінок було виявлено вовчаковий антикоагулянт з титром АФА від 38 до 56 GPL.

Порушення в системі протеїну С виявлено у 30 (35,5%) жінок, причому дефіцит його концентрації відмічався у 9 (11,5%) пацієнток, в анамнезі яких були гепатити А або В; знижена активність до $98,0 \pm 3,4\%$ за норми та показників у контрольній групі $105,0 \pm 3,4\%$ спостерігалась у 27 (34,5%) жінок, серед яких також визначався високий титр АФА та вовчаковий антикоагулянт у 16 (20,5%) пацієнток. У 14 (17,9%) жінок виявлено зниження активності протеїну С, що, можливо, було пов'язано з мутацією активатора протеїну С (APC-R) або му-

тацією фактора V. Leiden. Проте генетичні дослідження до нашого завдання не входили, а тому у 34 (43,6%) пацієнток форми тромбофілії залишилися не з'ясованими.

Слід зазначити, що у патогенезі синдрому втрати плода чимала частка припадає на АЗП; згідно з останніми узагальненими даними літератури, будь-які дефекти гемостазу, набуті або генетичного характеру (АФС, мутація F.V. Leiden та ін.), є однією з найчастіших причин цієї патології. Як повідомляє R. Bick [5], серед причин СВП близько 7% припадає на хромосомні аномалії, 15% – на анатомічні та 15% – на гормональні, а майже 55–62% зумовлені дефектами системи зсідання крові.

Це підтверджується і результатами наших досліджень: найінформативніші молекулярні маркери – показники тромбофілії – були підвищеними у всіх вагітних з АЗП в анамнезі: ТАТ – $18,9 \pm 2,3$ мкг/л, D-димер – $4,6 \pm 1,2$ мг/л. У жінок контрольної групи з фізіологічним перебігом вагітності ці показники дорівнювали $2,5 \pm 0,2$ мкг/л та $0,5 \pm 0,07$ мг/л відповідно.

Під час терапії фраксипарином або пентосан полісульфатом в обох підгрупах проводили динамічний контроль показників. Відмічено, що на 7-8-й день рівень ТАТ, а на 10-11-й день рівень D-димеру знижувалися до показників, зареєстрованих у контрольній групі. При цьому відмічено, що чим раніше було призначено терапію цими антикоагулянтами, тим сприятливішим був перебіг вагітності. Так, у жодної вагітної, які одержували терапію з ранніх термінів, за даними УЗД, КТГ і доплерометрії, не було ознак внутрішньоматочного страждання плода або порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу. Проте прояви фетоплацентарної недостатності відмічалися у вагітних, які одержували протитромботичну терапію після 20 тиж вагітності.

Усі 78 вагітностей закінчилися народженням живих доношених дітей. Середня маса новонароджених становила 3440 ± 235 г, оцінка за шкалою Апгар – від 6 до 8 балів. Ранній неонатальний період перебігав без ускладнень. Крововтрата у пологів дорівнювала $260,0 \pm 45,0$ мл.

Наводимо клінічний приклад.

Вагітна К., 25 років, була направлена на стаціонарне лікування до пологового будинку № 1 (клінічна база ОДМУ) в терміні 18 тиж вагітності зі скаргами на періодичний ниючий біль в нижніх відділах живота та поперековій ділянці. Зріст жінки 172 см, маса 76,5 кг. Соматичний анамнез: дитячі інфекції, гострі респіраторні захворювання; лабіальний герпес протягом 7–8 років із загостреннями 2–3 рази на рік; гепатит В – 7 років тому. Сімейний анамнез: невиношування вагітності та мертвородження у родичів за материнською лінією. Акушерсько-гінекологічний анамнез: менструації з 13 років, цикл регулярний, по 3–4 дні, через 25–26 днів. Статеве життя з 20 років, чоловіку 28 років, здоровий.

Дана вагітність – третя: перша настала самостійно, але завершилася у терміні 15–16 тиж, через 2 роки друга вагітність завершилася у терміні 23–24 тиж, у I триместрі вона перебігала із постійною загрозою переривання, болем. Проводилася терапія із застосуванням спазмолітиків і вітамінів. На момент першої консультації поточної вагітності при огляді матка збільшена до 18 тиж вагітності, тонус матки підвищений. Клінічні аналізи крові, сечі без патологічних змін. Біохімічний аналіз крові: білірубін непрямої 60 ммоль/л.

Дослідження гемостазу виявили позитивний вовчаковий антикоагулянт (ВА), титр АФА 50 GPL, кількість тромбоцитів $160\,000 \times 10^9$ /л, незначну гіперфункцію у тромбоцитарній ланці (АДФ – 55%; адреналін – 43%; ристоміцин – 48%). Молекулярні маркери тромбофілії ПДФ – 10×10^{-3} г/л, ТАТ – 15,1 мкг/л, D-димер – 3,6 мг/л.

З метою купірування виявлених порушень вагітній було розпочато терапію з базовим препаратом НМГ фраксипари-

ТАРДИФЕРОН – золотий стандарт ВОЗ в ліченні залізодефіцитної анемії

ном дозою 0,3 мл на добу, на ін'єкції якого у жінки виникла алергічна реакція. Пацієнтці було призначено прямий антикоагулянт гепариніод пентосан полісульфат SP 54 по 50 мг внутрішньом'язово двічі на добу протягом 5 днів, а потім по 50 мг перорально тричі на добу. На фоні лікування спостерігалася виражена позитивна динаміка клінічних ознак загрози переривання вагітності та нормалізація показників гемостазіограми вже на 10-й день терапії. Після тритижневого курсу антикоагулянтної терапії та купірування виражених порушень було вирішено перевести вагітну на антиагрегантну підтримуючу терапію, а саме застосування курантилу дозою 150 мг/добу. Проте прийом цього препарату спричинив блювання, виражений дискомфорт шлунково-кишкового тракту, на фоні чого посилювалися клінічні картини загрози переривання вагітності. Цей медикамент було відмінено та продовжено прийом пентосан полісульфату дозою 200 мг/добу перорально. Особливістю даної пацієнтки було те, що з урахуванням патології печінки їй був протипоказаний прийом деяких препаратів, включаючи глюкокортикоїди та саліцилати, які метаболізуються в печінці. Пентосан полісульфат переносився добре. Відмічено нормалізацію біохімічних показників (білірубін прямий 19,6 ммоль/л), не властиву цій хворій навіть поза вагітністю. Вказаний ефект пов'язаний із ендотеліопротективним впливом пентосан полісульфату. Надалі спроби відмінити цей препарат супроводжувалися вираженими болісними відчуттями та об'єктивним підвищенням тону мати під час огляду та при УЗД. Вагітність було вирішено вести на безперервній терапії пентосан полісульфатом. У терміні 20 тиж було досліджено матково-плацентарний кровоплин, порушень не виявлено.

На фоні застосування пентосан полісульфату у термінах 20 і 28 тиж вагітності відмічалися нормальна кількість і функція тромбоцитів, не було рецидивів внутрішньосудинного тромбоемболічного, показники ТАТ, D-димеру і ПДФ у межах норми. Надалі пацієнтка знаходилася під динамічним спостереженням в амбулаторних умовах: артеріальний тиск у нормі, білок у сечі відсутній, біохімічні показники відповідали нормі. УЗД і доплерометрія у терміні 32 тиж вагітності не виявили відхилень від гестаційної норми; КТГ у терміні 34 тиж – у межах норми.

У терміні 38–39 тиж вагітну було госпіталізовано до пологового будинку для динамічного контролю й вироблення тактики розродження. На 39-му тижні розвинулася нормальна пологова діяльність, народилася жива доношена дівчинка зростом 52 см, масою 3470 г. Оцінка за шкалою Апгар 8–8 балів. Неонатальний період перебігав без ускладнень. У післяпологовому періоді через 12 год після пологів було відновлено тромбопрофілактику пентосан полісульфатом протягом 10 днів. Післяпологовий період перебігав без ускладнень. Жінку виписано на 5-ту добу в задовільному стані під спостереження лікаря жіночої консультації.

Цей клінічний приклад наочно ілюструє, що терапія тромбозів пентосан полісульфатом SP 54 досить швидко нормалізує систему гемостазу до фізіологічних параметрів відповідно до періоду гестації і тим самим нівелює тромботичні ускладнення за вагітності, у пологах та післяпологовому періоді і дає змогу уникнути ризику геморагічних ускладнень, усунути необхідність стаціонарного спостереження за пацієнткою, крім того, набагато зменшуються матеріальні витрати на профілактику та лікування.

ВИСНОВКИ

1. Патогенетично обґрунтована, рано розпочата терапія тромбозів у пацієнток з антенатальною загибеллю плода в

анамнезі дозволяє здійснити профілактику втрати плода та тромбозів, забезпечити більш адекватний розвиток плаценти, а також матково-плацентарного кровоплину.

2. Пентосан полісульфат SP 54 є альтернативним ефективним засобом НМГ у разі профілактики та лікування тромбозів, які призводять до антенатальної загибелі плода.

Профилактика и лечение приобретенной формы тромбофилии у беременных с антенатальной гибелью плода в анамнезе

Н.Н. Рожковская, В.И. Линников, В.В. Евдокимова

Проведен клинический анализ 85 случаев антенатальной гибели плода у 78 пациенток, поступивших под наблюдение в фертильном цикле, в I и начале II триместров. При проведении гемостазологических исследований на наличие у них волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидных антител у 28 (35,9%) пациенток выявлен антифосфолипидный синдром, у 30 (35,5%) – нарушения в системе естественного антикоагулянта протеина C. Молекулярными маркерами у обследуемых выявлена скрытая тромбофилия при высоких уровнях ТАТ и D-димера (в среднем до 18,9 мкг/л и 4,6 мг/л соответственно). При проведении комплексной терапии с базовыми прямыми антикоагулянтами (НМГ фраксипарином в I подгруппе (n=58) и гепариноидом пентосан полисульфатом SP 54 во II подгруппе (n=27) достигнуто к 10-му дню снижение маркеров до значений, сопоставимых с таковыми в контрольной группе при физиологическом процессе гестации). У всех 78 женщин беременность закончилась рождением живых детей.

Ключевые слова: беременность, антифосфолипидный синдром, тромбофилия, антенатальная гибель плода, прямые антикоагулянты.

Prophylaxis and treatment of acquired form of thrombophilia at pregnant women with antenatal death of a fetus in nesisanam

N.N. Rozhkowska, V.I. Linnikov, V.V. Evdokymova

The clinical analysis of 85 cases of antenatal death of a fetus at 78 patients entered under surveillance during fertile cycle, at the first and beginning of the second trimesters was taken. During conducting of hemostasiological researches on a presence lupus anticoagulant at pregnant women, antiphospholipid antibodies at 28 (35,9%) patients APLS was found, at 30 (35,5%) are violations in the system of natural anticoagulant of protein C. By molecular markers exposed hidden thrombophilia at the high levels of TAT and D-dimer (on the average to 18,9 mg/1 and 4,6 mg/1 accordingly) at inspected patients. During conducting of complex therapy with base direct anticoagulants (LMWH fraxiparin in the first sub-group n=58) and heparinoid pentosan polysulphate SP 54 in the second sub-group (n=27) achieved to the 10 day the decline of markers to the values, alike with such in a control group at the physiological process of gestation. At all 78 women pregnancy finished by the birth of alive children.

Keywords: pregnancy, antiphospholipid syndrome, thrombophilia, antenatal death of a fetus, direct anticoagulants.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома. *Materia Medica* 1997; 1 (13): 5014.
2. Венцківський Б.М. Невиношування вагітності: 36. наук. праць. К; 1997: 45–48.
3. Запорожан В.М. Плацентарна недостатність та її вплив на плід. *Одеський мед. журн.* 1999; 4: 82–84.
4. Макацарія А.Д. Антифосфолипидний синдром в акушерській практиці. М; 2000: 109–114.
5. Bick R. Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis 2000; 6 (3): 115–125.
6. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thrombosis and hemostasis*. J. 1999; 82 (2): 634–641.
7. Schrader J. Niedermolekulare Heparine. *Arzneimittelther.* 1988; 6: 145–147.

ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний