

Профілактика акушерської та перинатальної патології у жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі

Д.О. Говсєєв

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ
Міський клінічний пологовий будинок № 5 м. Києва

Мета дослідження: розроблення та впровадження патогенетично обґрунтованої терапії у жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі.

Матеріали та методи. Було проведено клініко-гемостазіологічне обстеження 150 пацієнток. До ретроспективної групи увійшли 60 жінок із прееклампсією і/або втратою плода в анамнезі. Ретроспективну групу було розподілено на дві підгрупи: підгрупа I – 30 пацієнток із втратою плода, у яких прееклампсію діагностували до 29 тиж; підгрупа II – 30 пацієнток, які були розроджені у термін від 29 до 34 тиж у зв'язку з прееклампсією, що почалась.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що у патогенезі прееклампсії, у тому числі і повторної, суттєву роль відіграють тромботичні фактори спадкового та коморбідного характеру. Удосконалений нами алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє попередити розвиток гемостазіологічних порушень, повторної прееклампсії та перинатальної патології.

Заключення. Широке використання даного комплексу у практичній охороні здоров'я дозволить покращити наслідки перебігу вагітності та пологів у жінок груп високого ризику.
Ключові слова: прееклампсія, профілактика, гемостаз.

Вивчення проблеми прееклампсії (ПЕ), як і раніше, залишається актуальним, оскільки вона є основною причиною материнських і перинатальних втрат, посідає суттєве місце серед ускладнень, що негативно впливають на репродуктивне здоров'я матері і дитини [1–3]. Крім того, актуальність цієї проблеми зумовлена також негативними віддаленими наслідками прееклампсії для материнського організму [4–6]. На думку багатьох авторів [7–10], у більшості жінок, що перенесли дане акушерське ускладнення, формуються хронічна патологія нирок, гіпертонічна хвороба, ендокринні порушення, проте дані про частоту повторної прееклампсії є дуже суперечливими і мають достатньо дискусійний характер. До сьогодні немає чітких критеріїв і тестів, за допомогою яких можна було б оцінити ризик розвитку повторної прееклампсії, прогнозувати перебіг вагітності і пологів у жінок цієї групи.

Незважаючи на численні наукові дослідження щодо проблем прееклампсії, багато питань залишаються до кінця не вирішеними. На нашу думку, у першу чергу це стосується вивчення основних аспектів патогенезу повторних ускладнень та розроблення патогенетичного підходу до їхньої профілактики.

Мета дослідження: розроблення та впровадження патогенетично обґрунтованої терапії у жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено клініко-гемостазіологічне обстеження 150 пацієнток. До ретроспективної групи увійшли 60 жінок із ПЕ і втратою плода в анамнезі. Ретроспективну групу було розділено на дві підгрупи:

– підгрупа I – 30 пацієнток із втратою плода, у яких ПЕ діагностували до 29 тиж;

– підгрупа II – 30 пацієнток, які були розроджені у термін від 29 до 34 тиж у зв'язку з ПЕ, що почалась.

Вік обстежених коливався від 20 до 40 років. Усіх пацієнток обстежено ретроспективно; обстеження включало клінічні, лабораторні та інструментальні методи, аналіз акушерсько-гінекологічного, тромботичного, у тому числі і родинного тромботичного анамнезу.

У проспективну частину дослідження з ретроспективної було включено 30 пацієнток із ПЕ в анамнезі, які звернулися на етапі планування вагітності (Ia підгрупа), а також 30 пацієнток із ПЕ в анамнезі, які звернулися вже будучи вагітними (на терміні від 6 до 13 тиж), – IIa підгрупа. Усі пацієнтки Ia підгрупи спостерігалися з фертильного циклу, а пацієнтки IIa підгрупи – з моменту звернення; проводилася комплексна профілактична підготовка до вагітності залежно від результатів клініко-гемостазіологічного обстеження і анамнестичних даних. Пацієнтки проспективної групи спостерігалися протягом усього гестаційного періоду до розродження.

До контрольної групи увійшли 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності, необхідним акушерсько-гінекологічним і тромботичним анамнезом.

Консультування, клініко-гемостазіологічне обстеження, ведення вагітності, необхідне лікування, розродження проводили на базі пологового будинку № 5 м. Києва.

Клінічне обстеження пацієнток включало збір особистої і родинної анамнезу, оцінювання менструальної і репродуктивної функцій, вивчення акушерсько-гінекологічного і тромботичного анамнезу, екстрагенітальної патології; особливу увагу приділяли аналізу особливостей перебігу попередніх вагітностей, що ускладнилися ПЕ. У проспективно обстежених групах здійснювали динамічний контроль перебігу даної вагітності і її результатів для матері і плода. Лабораторне обстеження включало динамічне оцінювання загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові. У всіх пацієнток було проведено:

- дослідження системи гемостазу, включаючи стандартну коагулограму, тромбоеластографію (ТЕГ),
- оцінювання функції тромбоцитів,
- визначення глобальної функції протеїну С,
- визначення рівнів D-димеру, розчинних комплексів мономерів фібрину (РКМФ), гомоцистеїну, АФА і їхніх кофакторів,

- визначення генетичних форм тромбофілії, генетичних поліморфізмів компонентів системи гемостазу, у тому числі поліморфізмів прозапальних цитокінів.

Критеріями включення у дослідження були:

- пацієнтки, які планують вагітність або вже вагітні (термін вагітності до 12 тиж) у віці від 18 до 40 років,
- наявність обтяженого акушерського анамнезу: попередня(і) вагітність(і) була(и) ускладнена(и) ПЕ,

– добровільна згода на участь у дослідженні: підписання форми інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

– супутня тяжка екстрагенітальна патологія (ниркова недостатність, печінкова недостатність, артеріальна гіпертензія, що резистентна до терапії, некомпенсовані вади серця, серцева недостатність, психічні розлади, туберкульоз, злоякісні новоутворення тощо), за наявності якої вагітність протипоказана;

– хронічний алкоголізм, зловживання препаратами або наркотична залежність, психічні захворювання, тяжкі неврози або будь-які інші стани, які, на думку дослідника, могли призвести до недотримання умов справжнього протоколу;

– будь-які клінічно значущі стани, які, на думку дослідника, могли вплинути на безпеку обстежуваної, результати оцінювання, що проводяться у рамках дослідження, або порушити процес проведення дослідження;

– захворювання, що є в даний час, або стани, які могли вплинути на інтерпретацію даних з безпеки і ефективності досліджуваної терапії або що є протипоказанням до неї: ознаки кровотечі або підвищений ризик кровотечі, пов'язаний з порушенням гемостазу, за винятком ДВС-синдрому;

– органічні пошкодження зі схильністю до кровоточивості (наприклад гостра виразка шлунку або дванадцятипалої кишки);

– індукована для гепарину тромбоцитопенія (типу II);

– травми або оперативні втручання на ЦНС в анамнезі;

– септичний ендокардит;

– тромбоцитопенія <100/мкл, не пов'язана з ДВС-синдромом;

– гіперчутливість до одного або більше з досліджуваних препаратів або їхніх компонентів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу сучасної літератури [1–10] та проведених досліджень свідчать, що основними ланками патогенезу ПЕ є:

– дефекти глибини інвазії трофобласта і формування плаценти;

– ішемія плаценти, що розвивається унаслідок порушення процесів плацентарної;

– тотальна ендотеліальна дисфункція як результат формування системної запальної відповіді організму вагітної;

– плацентарні чинники, що забезпечують взаємозв'язок між локальною гіпоксією плаценти та розвитком системної запальної відповіді при гестозі. Незважаючи на багаточисленні дослідження, ця ланка, що поєднує так званий чинник «Х», поки залишається загадкою.

Виходячи зі всіх описаних вище механізмів, що беруть участь у патогенезі розвитку ПЕ, можна зробити висновок, що терапія, яка застосовується у таких випадках, має бути багатогранною, справляти протитромботичні і нетромботичні ефекти. Такою терапією є використання низькомолекулярних гепаринів (НМГ):

– нетромботичні ефекти (протизапальний, антицитокіновий) реалізуються в основному на ранніх термінах вагітності – найбільш патогенетично обґрунтовані з метою профілактики відшарування хоріона,

– протитромботичні ефекти реалізуються на більш пізніх термінах, коли основним моментом патогенезу розвитку ускладнень стає тромбування мікросудин матково-плацентарного комплексу, і є найбільш патогенетично обґрунтованими для профілактики ЗРП і ПЕ.

У зв'язку з тим, що у дослідженні розглядаються питання тромбофілії, особливу увагу було приділено родинному тромботичному анамнезу пацієнток – тромботичним ускладненням у кровних родичів, що виникли у віці до 55 років.

Найпоширенішою патологією під час аналізу родинного тромботичного анамнезу є варикозне розширення вен нижніх

кічків – 56,7%. На другому місці за частотою зустрічальності знаходиться інфаркт міокарда – 43,3%. Інсульт у родичів обстежених пацієнтів було відзначено у 36,7% випадків, а тромбоемболію легеневої артерії – у 10,0%. Також відзначено випадок декількох тромботичних ускладнень в одного з родичів.

Привертає на себе увагу і обтяжений родинний акушерський анамнез пацієнток ретроспективної групи. Обтяжений акушерський анамнез у кровних родичів виявляли у 66,7% пацієнток: у 46,7% – з I підгрупи і у 20,0% – з II підгрупи. Найчастішим акушерським ускладненням в обох підгрупах була ПЕ.

Що ж до особистого акушерського анамнезу пацієнток ретроспективної групи, то загрозу переривання вагітності у I, II підгрупах і загалом у ретроспективній групі виявлено у 100% пацієнток, ЗРП – у 80,0%, 30,0% і 53,3% відповідно; передчасні пологи і антенатальну загибель плода – у 23,3% та 70,0%, 46,7% і у 16,7%, 0% та 6,7% відповідно.

Викладені вище дані дозволяють дійти висновку про роль тромбофілії у патогенезі розвитку ПЕ: частота тромбофілії у пацієнток ретроспективної групи достовірною вище, ніж у пацієнток контрольної групи. Отже, стоїть питання доцільності патогенетично обґрунтованих заходів профілактики даних ускладнень.

У даному дослідженні проводили патогенетичну протитромботичну терапію з метою профілактики акушерських ускладнень з фертильного циклу і з I триместра гестації. Зрозумілий той факт, що терапія має бути диференційованою залежно від дефектів гемостазу, проте у цьому дослідженні як базисна терапія були використані протитромботичні препарати – НМГ і ацетилсаліцилова кислота з фертильного циклу (за наявності високих рівнів маркерів тромбофілії), дози і тривалість зазвичай підбиралися індивідуально – з урахуванням ступеня ризику ускладнень і виявлення порушень у системі гемостазу.

Пацієнткам проспективної групи була призначена терапія: НМГ, антиоксиданти, вітаміни групи В, фолієва кислота, починаючи з фертильного циклу, ацетилсаліцилова кислота (за показаннями за винятком I триместра вагітності і періоду лактації), препарати прогестерону за показаннями. Доза НМГ варіювала від мінімальної профілактичної до повної терапевтичної з урахуванням контролю змін стану системи гемостазу у динаміці. Препарат застосовували підшкірно 1–2 рази на добу. За добу до операції НМГ відміняли, щоб уникнути ризику геморагічних ускладнень, через 8 год після операції терапія була продовжена протягом 10 днів після операційного періоду з подальшим оцінюванням параметрів системи гемостазу. Крім того, високі дози фолієвої кислоти (5 мл) і В-вітамінний комплекс застосовували з метою корекції гіпергомоцистемії. Ацетилсаліцилову кислоту у низьких дозах (50–75 мл на добу) призначали при гіперагрегації тромбоцитів за умови регулярного контролю їхньої функції у пацієнток із антифосфоліпідним синдромом (АФС). Терапію ацетилсаліциловою кислотою починали з фертильного циклу, потім проводили протягом II і III триместрів вагітності і продовжували максимально до 34–35-го тижня вагітності. За наявності вираженої гіперагрегації тромбоцитів низькі дози ацетилсаліцилової кислоти також використовували і в I триместрі вагітності.

Для сприятливого розвитку вагітності необхідна достатня кількість гормону жовтого тіла – прогестерону, оскільки окрім ендокринних ефектів даний гормон має безліч імунних ефектів – імуносупресивну активність, що інгібує проліферацію лімфоцитів при стимуляції з прозапальними цитокінами, що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин і, як результат, ендотеліопатії. Вторинний дефіцит прогестерону при АФС може відігравати важливу роль у патогенезі ПЕ та невиношування вагітності у пацієнток із АФС [3].

Отже, окрім наведених вище методів терапії, до комплексу патогенетичної профілактики включали препарати натурального мікронізованого прогестерону.

Як було відзначено раніше, у пацієнок досліджуваної групи наявність тромбофілічних станів діагностували ще до початку терапії з метою прогнозування вірогідності розвитку ускладнень під час вагітності і доцільності призначення антитромбофілічної терапії, а потім і контролю ефективності і безпеки лікування, а також дози антикоагулянтів.

Важливим оціночним критерієм ефективності даної терапії є зниження рівня аж до повної нормалізації молекулярних маркерів тромбофілії, насамперед D-димеру, і нормалізація агрегаційної активності тромбоцитів. Надалі у всіх пацієнок проводили постійний моніторинг рівнів маркерів тромбофілії, незважаючи на нормалізацію показників вже через 10 днів від початку терапії. Причому під час даної терапії до III триместра рівні маркерів у пацієнок проспективної групи були зіставні з такими у пацієнок контрольної групи.

Окрім моніторингу лабораторних даних, пацієнткам проспективної групи проводили контроль ефективності терапії клініко-функціональними методами. Наприклад, для оцінювання стану матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку у терміні 30–32, 34–36 тиж і 38 тиж проводили УЗД з доплерометрією.

Фіксували наступні результати перебігу вагітностей у пацієнок даної групи:

- ЗРП спостерігали у 10,0% пацієнок: у 3,3% пацієнок із підгрупи Ia і у 6,7% – з Pa підгрупи;

- загрозу переривання вагітності у проспективній групі пацієнок виявляли також у 10,0%: 3,3% і 6,7% у підгрупах Ia і Pa відповідно;

- дострокового розродження у Ia підгрупі не було в жодній з пацієнок, у підгрупі Pa – у 2 (6,7%), у контрольній групі так само – не відзначено в жодній з пацієнок.

Розподіл даних щодо ПЕ середнього ступеня тяжкості був наступним: I підгрупа – 0, II підгрупа – 6,7% і контрольна група – 0 відповідно. ПЕ середнього і важкого ступеня вдалося запобігти, тоді як ПЕ легкого ступеня фіксували лише у 6,7% пацієнок Pa підгрупи; ні у Ia підгрупі, ні у контрольній групі випадків ПЕ не виявлено.

Отже, число акушерських ускладнень значно вище у підгрупі пацієнок, спостереження яких почалося вже у період вагітності, а не з фертильного циклу (як у підгрупі Ia).

Народилося 60 живих дітей із середньою масою тіла 3250 ± 250 г, зріст – $51 \pm 2,0$ см, оцінка за шкалою Апгар у 76,7% – 8–9 балів і у 23,3% – 7–8 балів. Ранній неонатальний період проходив без особливостей.

Що стосується подальшого спостереження і терапії пацієнок проспективної групи: як вже зазначали вище, за добу до операції препарати НМГ відміняли, відновлюючи терапію через 8 год після операції. Причому дози НМГ варіювали залежно від наявності тромботичного анамнезу пацієнок: при обтяженому анамнезі пацієнтки отримували препарати у дозі 0,6–0,9 мл, при необтяженому – 0,3 мл.

Профілактика акушерської і перинатальної патології у жінок з повторної преєклампсией і тромбофіліями в анамнезі **Д.А. Говсеев**

Цель исследования: разработка и внедрение патогенетически обоснованной терапии у женщин с повторной преэклампсией и тромбофилиями в анамнезе.

Материалы и методы. Было проведено клинико-гемостазиологическое обследование 150 пациенток. В ретроспективную группу вошли 60 женщин с преэклампсией и/или потерей плода в анамнезе. Ретроспективная группа была разделена на две подгруппы: подгруппа I – 30 пациенток с потерей плода, у которых преэклампсию диагностировали до 29 нед; подгруппа II – 30 пациенток, которых

Усіх пацієнок спостерігали у ранній і пізній післяпологовий період, проводили аналіз клінічних симптомів і контроль молекулярних маркерів тромбофілії. До 8–10-ї доби після операції значення останніх знижувалися, так само, як і показники внутрішньосудинного згортання. Тромбогеморагічних ускладнень (післяпологова кровотеча, гематометра, субінволюція матки) не виявлено в жодній з пацієнок, так само не було різниці і в об'ємі крововтрати між пацієнтками проспективної і контрольної груп, як і в необхідності гемотрансфузії. Це свідчить про безпеку вживання НМГ під час вагітності і в післяпологовий період.

Ранній початок терапії дозволив достовірно поліпшити перинатальні результати у даної групи пацієнок, які достовірно зіставні з такими у контрольній групі.

Своєчасно почата з фертильного циклу або ранніх термінів вагітності комплексна профілактика дозволила досягти сприятливих результатів вагітностей у пацієнок із обтяженим акушерським анамнезом – з ПЕ в анамнезі.

Отже, основні принципи профілактики повторних ПЕ виглядають таким чином:

- своєчасний початок профілактики (ідеально – з фертильного циклу або, принаймні, до завершення процесів інвазії трофобласта і плацентажі);

- основним препаратом патогенетично обґрунтованої профілактики є НМГ;

- необхідний постійний контроль доз, ефективності і безпеки терапії НМГ при використанні маркерів тромбофілії, насамперед D-димеру, з інтервалом 2–3 тиж, а за необхідності – ще частіше, залежно від показників гемостазиограми і клінічної картини;

- у деяких пацієнок необхідне використання препаратів мікронізованого прогестерону;

- диференційований підхід до підготовки і ведення вагітності залежно від виявленої форми тромбофілії та наявності додаткових чинників ризику. Окрім НМГ при гіпагрегації тромбоцитів, при АФС за наявності поліморфізмів тромбоцитарних рецепторів пацієнткам призначали ацетилсаліцилову кислоту у дозі 50–75 мг на добу. Максимальний період терапії препаратом тривав від фертильного циклу до максимум 34–35 тиж гестації – для кожної пацієнтки термін лікування був індивідуальний.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що у патогенезі преєклампсії, у тому числі і повторної, суттєву роль відіграють тромботичні фактори спадкового та коморбідного характеру. Удосконалений нами алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє попередити розвиток гемостазиологічних порушень, повторної преєклампсії та перинатальної патології. Широке використання даного комплексу у практичній охороні здоров'я дозволить покращити наслідки перебігу вагітності та пологів у жінок груп високого ризику.

родоразрешили в срок от 29 до 34 нед в связи с начавшейся преэклампсией.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что в патогенезе преэклампсии, в том числе и повторной, существенную роль играют тромботические факторы наследственного и коморбидного характера. Усовершенствованный нами алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет предупредить развитие гемостазиологических нарушений, повторной преэклампсии и перинатальной патологии.

Заключение. Широкое использование данного комплекса в практическом здравоохранении позволит улучшить исходы течения беременности и родов у женщин групп высокого риска.

Ключевые слова: преэклампсия, профилактика, гемостаз.

Prophylaxis of obstetric and perinatal pathology at women with repeated preeclampsia and thrombophilias in the anamnesis

D.A. Govseev

The objective: development and deployment of pathogenetically reasonable therapy at women with repeated preeclampsia and thrombophilias in the anamnesis.

Materials and methods. We conducted clinical-gemostasiological examination of 150 patients. The retrospective group was made by 60 women with preeclampsia and/or fetus loss in the anamnesis. The retrospective group is divided into 2 subgroups: subgroup of I – 30 patients with fetus loss at whom the preeclampsia took place till 29

weeks; a subgroup of II – 30 patients, which delivery from 29 to 34 weeks in connection with begun preeclampsia.

Results. Results of the conducted researches testify that in preeclampsia pathogenesis including repeated, the essential role is played by trombotical factors of hereditary and comorbital character. The algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions improved by us allows to prevent development the gemostasiological of disturbances, repeated preeclampsia and perinatal pathology.

Conclusion. Wide use of this complex in practical health care will allow to improve outcomes of course of pregnancy and labors at women of groups of high risk.

Key words: preeclampsia, prophylaxis, hemostasis.

Сведения об авторе

Говсеев Дмитрий Александрович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцківський Б.М., Дашкевич В.Є. Ведення вагітності та пологів при пре-еклампсії, їх прогнозування, діагностика, лікування і профілактика / Метод. рекомендації. – К., 2009. – 32 с.
2. Степанковская Г.М., Венцовский Б.М. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. – К.: Здоров'я, 2010. – 672 с.
3. Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. Гестози вагітних: Навч. посібник. – К.: Аконті, 2012. – 112 с.
4. Коломійцева А.Г. Поздние гестозы беременных // Вісник асоц. акушерів-гінекологів України. – 1999. – № 3. – С. 79–89.
5. Степанківська Г.К., Михайленко О.Т. Акушерство. – К.: Здоров'я, 2000. – 580 с.
6. Венцовский Б.М., Жегулович В.Г. Современные принципы лечения позднего токсикоза беременных // Лікування та діагностика. – 2007. – № 1. – С. 42–44.
7. Коломійцева А.Г., Діденко Л.В. Волемічні зміни у вагітних з пре-еклампсією // Зб. наук. праць Асоціації акуш.-гінекол. України. – К., 2002. – С. 51–55.
8. Кабанова Н.В., Захарченко Л.В. Безопасное материнство как актуальная проблема современного акушерства // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2009. – С. 292–295.
9. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Со-временные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 6–9.
10. Чайка В.К., Бабич Т.Ю., Белоусов Г.В. Программа охраны материнства и детства в семье (безопасное материнство) – профилактика акушерских и перинатальных потерь // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2009. – С. 460–463.

Статья поступила в редакцию 13.12.2018